

Prednosti primjene transdermalnog estrogenskog spreja



Marina Šprem Goldštajn
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Što nas je povijest naučila ...

1942.
CEE

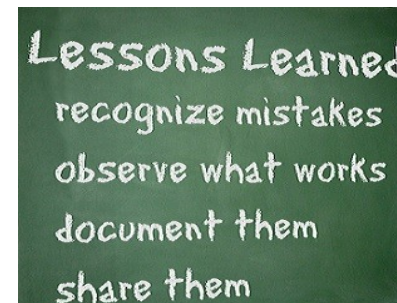
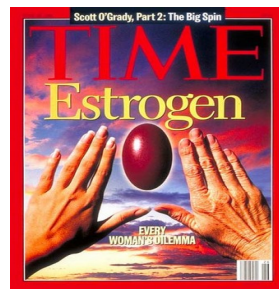
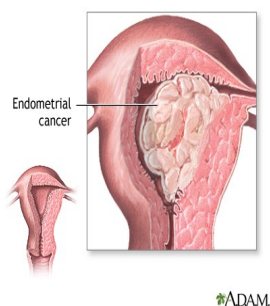
1966.

1970.te
CEE+ MPA

1990.te
Dogma –
HNL prevencija KVB u
postmenopauzi

1992-2002.

2002.- danas



doza

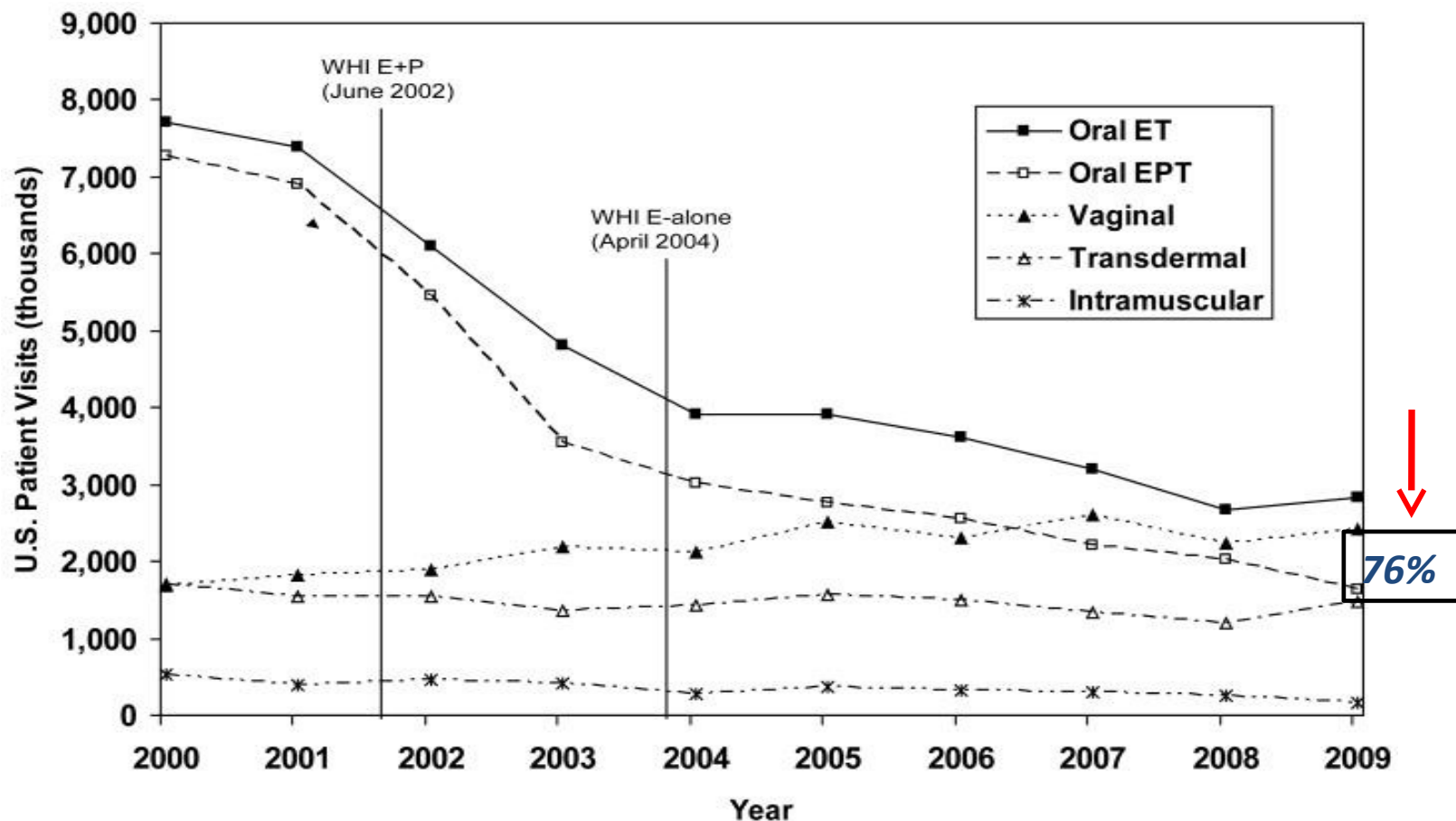
način
primjene

trajanje
terapije

- *najmanja i učinkovita doza u najkraće moguće vremenu*

INDIVIDUALIZACIJA TERAPIJE

Trendovi u hormonskom nadomjesnom liječenju



Tsai SA, Stefanick ML, Stafford RS. Trends in Menopausal Hormone Therapy Use of U.S. Office-Based Physicians, 2000-2009. *Menopause* 2011;18 (4): 385-92.

Strategija ...

TRANSDERMALNI PRISTUP

- *Minimalna doza i nuspojave*

- *Maksimalna učinkovitost i compliance pacijentica*

PRILJEPCI



GEL



EMULZIJA



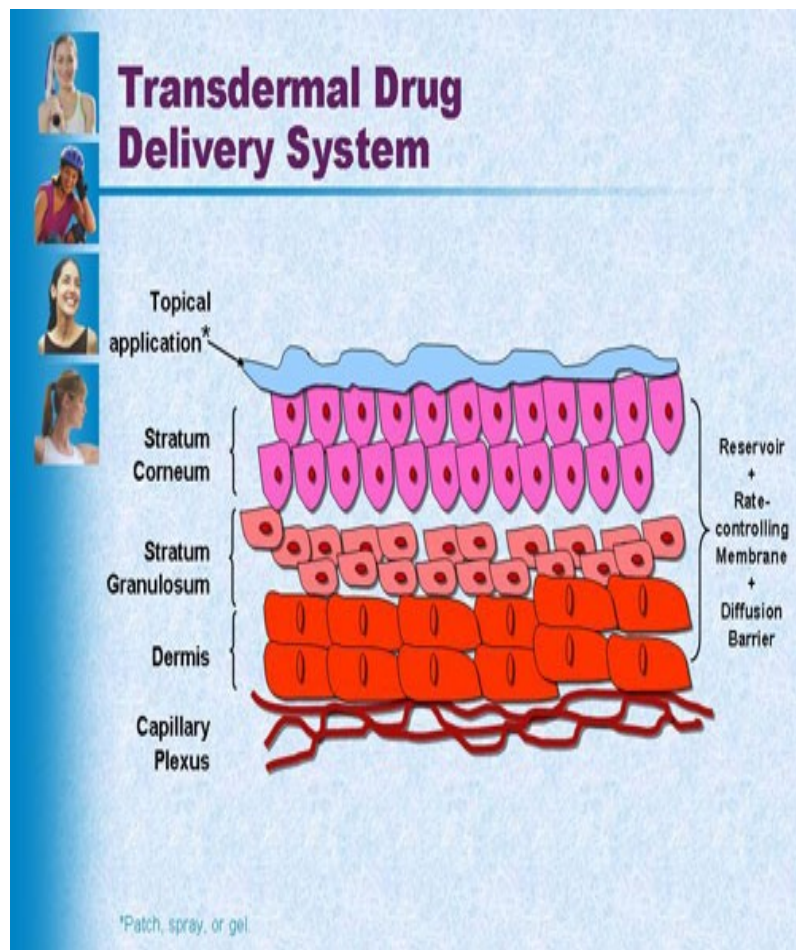
IMPLANTATI



SPREJ



Transdermalna vs oralna primjena hormonskog nadomjesnog liječenja



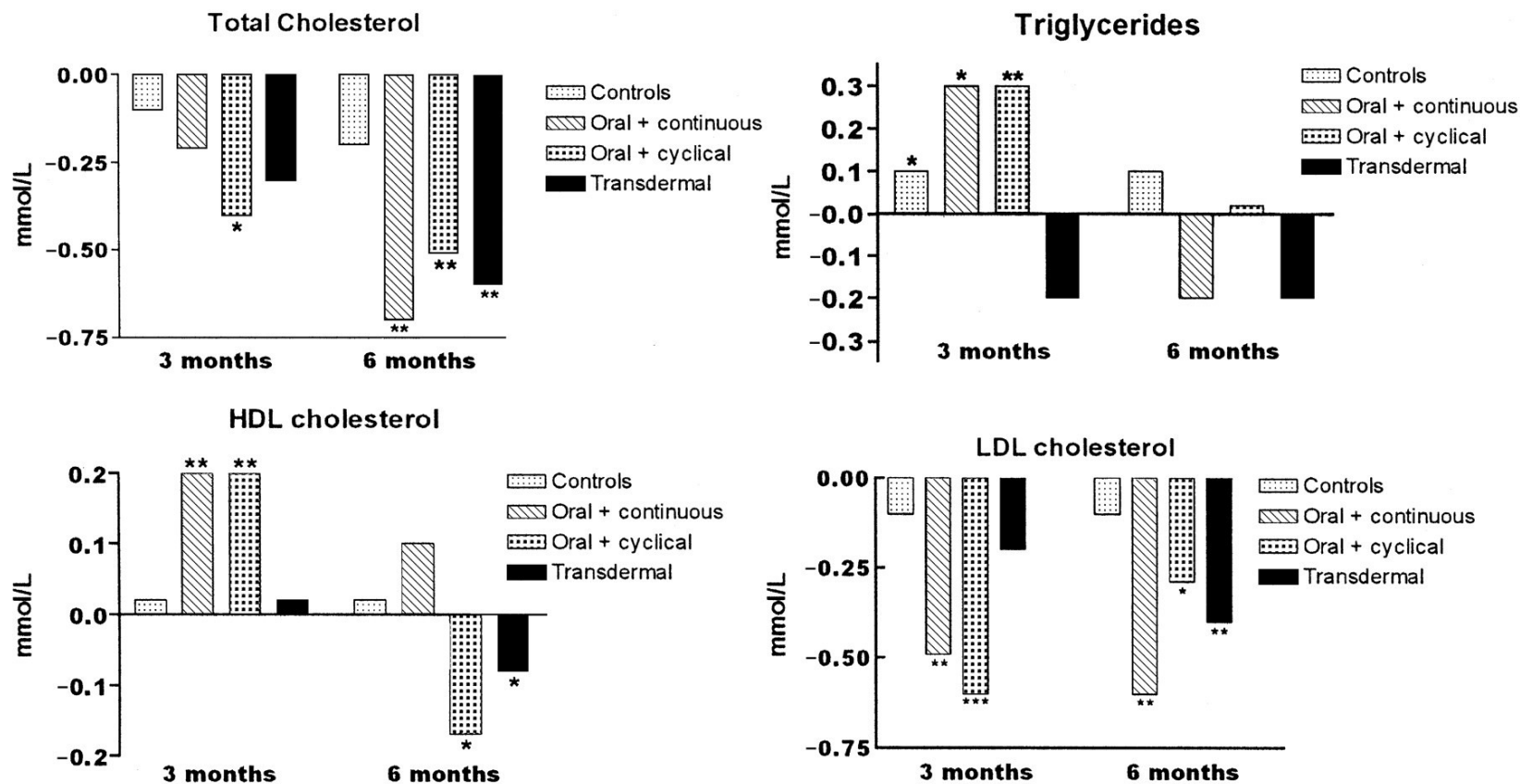
- *Prijenos bioaktivnog hormona izravno u subkutanu mikrocirkulaciju*
- *Nema prvog prolaza kroz jetru*
- *Nema deaktivacije primjenjene doze E2*
- *Smanjena interkonverzija u estron i estron sulfat*
- *Terapijska cirkulirajuća razina E2 za VMS značajno manja nego oralna*
- *Bolja simulacija cirkulirajuće razine E2 kao u folikularnoj fazi premenopauzalne žene*

• Transdermalni E2 – najbolja strategija



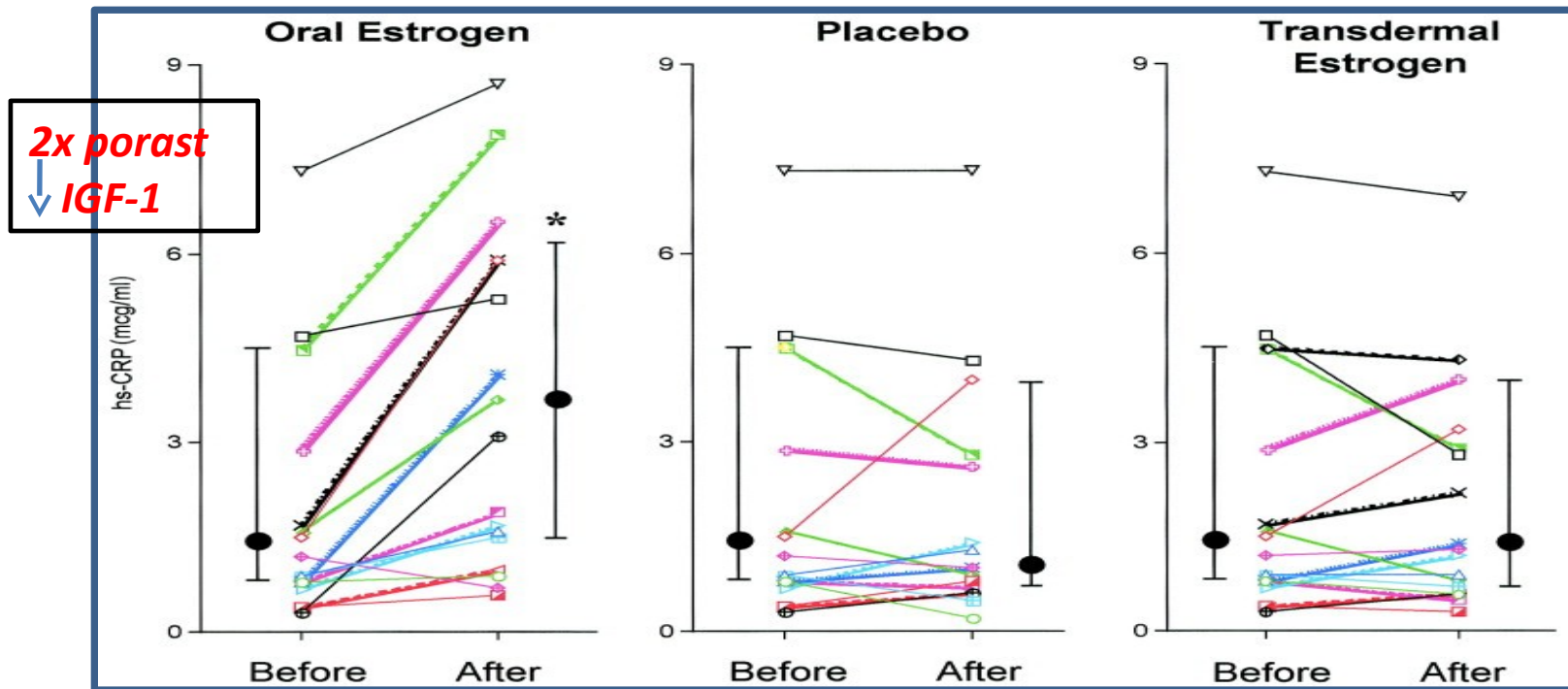
Klinički konsenzus: najmanja moguća doza E2 u najkraćem vremenu

Promjene u razini lipoproteina (mmol/l) 3 mjeseca (E2) i 6 mjeseci (E2+P4)



•TRANSDERMALNA PRIMJENA NEMA NEGATIVAN UČINAK NA LIPOPROTEINE

Transdermalna vs oralna primjena – utjecaj na CRP u postmenopauzalnih žena



- **TRANSDERMALNA PRIMJENA E2 NEMA UTJECAJA NA CRP**

- **CRP – najjači prediktor infarkta miokarda i kardiovaskularnog mortaliteta u zdravih žena**

- Wanpen Vongpatanasin, Meryem Tuncel, Zhongyun Wang, Debbie Arbique, Borna Mehrad, Ishwarlal Jialal
Journal of the American College of Cardiology, Volume 41, Issue 8, 2003, 1358–1363
[http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00156-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00156-6)

Transdermalna primjena – povoljan učinak na kardiovaskularan rizik u postmenopauzalnih žena

Metabolic Impact of HRT

Table 2: Lipid metabolism and estrogen or hormone replacement therapy

Reference/Study	No. of patients	Duration	LDL	HDL	Trygl	Apo-A1
Oral						
CEE 0.625 mg or CEE 0.625 mg + MPA						
HERS study	2763	12 months	↓	↓	↑	↑
ERA study	256	38 months	↓	↑	N(CEE); ↑(CEE+MPA)	↑
Davidson et al., 2000 [58]	270	months	↓	↑	↑	↑
CEE 0.30 mg or CEE 0.30 mg + MPA						
Sanada et al., 2003 [49]	51	3 months	↓	↑	↓	↓
Mercuro et al., 2003 [50]	25	3 months	↓	↑	↑	↑
Lobo et al., 2001 [51]	749	3 months	↓	↑	↑	↑
Wakatsuki et al., 2003 [52]	51	3 months	↓	↑	N	↓
Schlegel et al., 1999 [53]	39	6 months	↓	↑	↓	↓
Estradiol						
Loh et al., 2002 [57] (1 mg E ₂ /0.5 NETA)	96	6 months	↓	↑	N	
Hodis et al., 2003 [55] (1 mg)	226		↓	↑	N	
Angerer et al., 2002 [60] (1 mg)	321	48 weeks	↓	↑	N	
Alexandersen et al., 2001 [61]	301	12 months	↓	↑	N	
Bruhdat et al., 2001 [54] (1 mg)	440	6 months	↓	↑	↑	
Hodis et al., 2001 [56] (1 mg)	222		↓	↑	↑	↓
Davidson et al., 2000 [58]	270	months	↓	↑	↑	↑
Peeyananjarassri et al., 2005 [48]		months				
Villa et al., 2008 [21] (1 mg)	48	3 months	N	N	N	N
Villa et al., 2008 [21] (2 mg)	48	3 months	↓	↑	N	
Chu et al., 2006 [25] (1 mg)	50	3 months	↓	↑	N	
Transdermal						
Balci et al., 2004 (100 µg 17-β-E ₂ /week)	43	3 months	↓	↑	↓	
Chen et al., 2000 [25]	50					
Chen et al., 2000 [25]	11					

Smanjenje razine triglicerida
Porast HDL 2 kolesterola
Neutralni učinak na CRP i IGF-1

Smanjenje LDL kolesterola
Značajan porast CRP i smanjenje IGF-1
Porast razine triglicerida

Metabolički profil HNL-a – utjecaj na metabolizam glukoze

Table 1: Glucose metabolism and estrogen replacement therapy

Reference	No. of subjects	Duration of estrogen	Fasting glucose	Fasting insulin	AUC for glucose	AUC for insulin	Insulin sensitivity
Oral							
CEE 0.625 mg							
Cagnacci et al., 1992 [15]	15	3 months	↓	N	N	N	
Godsland et al., 1993 [1]*	30	3 months			↑	1. phase ↓ 2. phase N	N
Lobo et al., 1994 [14]	29	12 months	↓	↓	N	↓	
Espeland et al., 1998 [11]	97	36 months	↓	↓			
CEE 0.45–0.30 mg							
Lobo et al., 1994 [14]	95/89	12 months	N	N	N	N	N
Estradiol							
Karjalainen et al., 2001 [19] (2 mg)	35	6 months	N	N	N	N	N
Soranna et al., 2002 [20] (2 mg)	43	3 months	N	N	N	N	↓
Li et al., 2003 [22] (1 mg/NETA 0.5)	40	12 months	↓	↓	N	N/↓	↑
Villa et al., 2008 [21] (1 mg)	48	3 months	N	↓	N	N	↑
Transdermal							
Cagnacci et al., 1992 [15]	15	3 months	N	↓	N	↓	
Godsland et al., 1993 [1]*	30	3 months			N	N	N
O'Sullivan & Ho, 1995	9	3 months	N	N	N	N	N
Cagnacci et al., 1997 [17]	9	2 months	N	N/↓**	N	N/↓**	N
Cucinelli et al., 1999 [16]	21	12 weeks	N	N	N	N/↓	N/↑
Duncan et al., 1999 [18]	22	6 weeks	N	N			N
Karjalainen et al., 2001 [19] (1 mg)	38	6 months	N	N	N	N	N

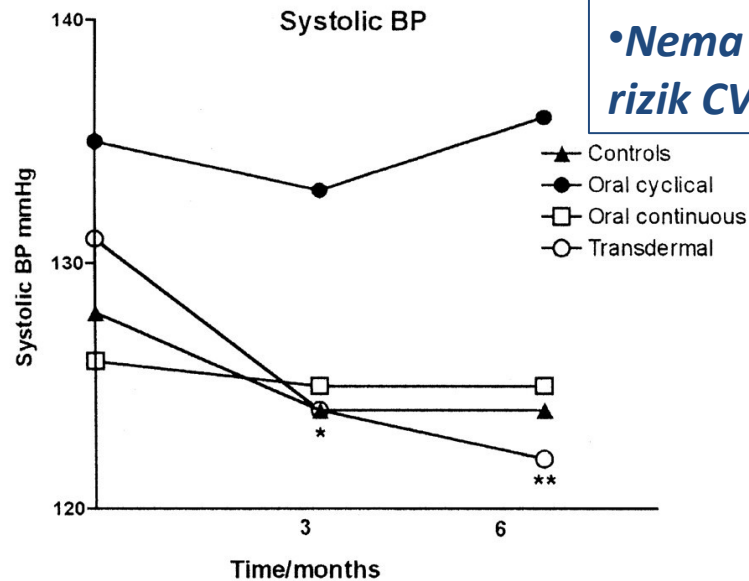
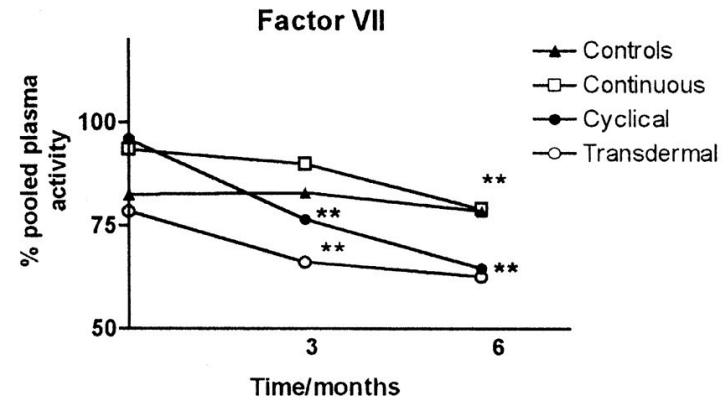
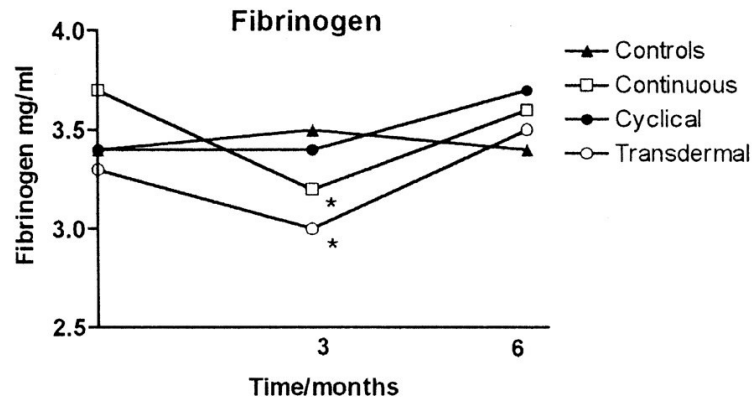
AUC, area under the curve; CEE, conjugated equine estrogen; N, no statistically significant change; ↑, increase; ↓, decrease.

* The women received combination therapy; these are the results of glucose metabolism studies at the end of the estrogen-alone phase;

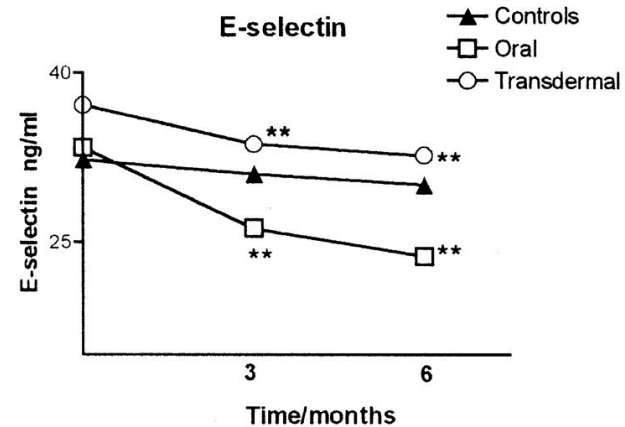
** Decrease of insulin in oral glucose tolerance test, no change in intravenous glucose tolerance test.

•Manja učestalost metaboličkog sindroma i dobivanja na tjelesnoj težini

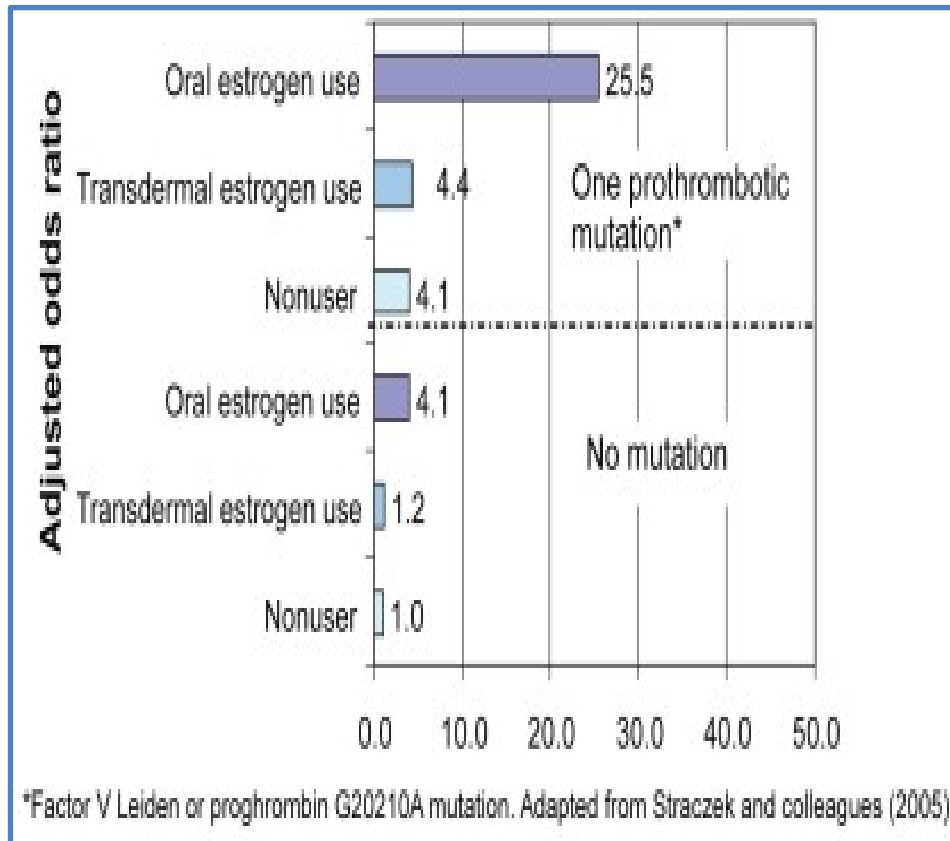
Promjene u razini fibrinogena, faktor VII, sistolički tlak i E-selektin 3 mj (E2) i 6 mj (E2+P4)



•Nema efekta na faktore zgrušavanja – ne povećava rizik CVI ili VTE i u žena s BMI ≥ 30 kg/m²



Usporedba rizika tromboze u korisnicima HT s trombotičnim mutacijama



- **nema protrombotički efekt**
 - **niža APC rezistencija**
 - **niži trombin**
 - **niži endogeni potencijal trombina**
 - **niži PS**
- **pogodan u pacijentica**
 - **debljina**
 - **VTE rizik**
 - **mutacije – trombofilija**
 - **povišeni trigliceridi**
 - **ranije VTE**

Prednosti transdermalne primjene

- ***Nema negativnog učinka na SHBG i jetrene enzime***
 - ***Porast SHBG – smanjena razina testosterona – libido (oral E2)***
- ***Niža koncentracija hormona u jetri***
- ***Oralni E2 – viša koncentracija hormona u jetri i povećana sinteza***

Tab.

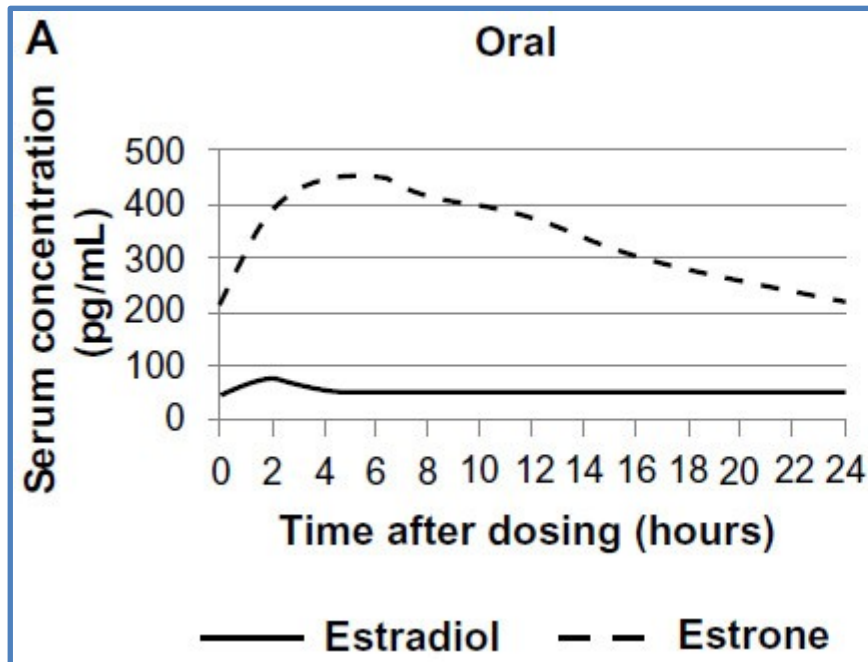
	TTSs	Oral Estrogen Replacement
Angiotensionogen	—	↑
Thyroid-binding globulin (TBG)	—	↑
Cortisol-binding globulin (CBG)	—	↑
Sex hormone-binding globulin (SHBG)	—	↑
Growth Hormone (GH)	—	↑
Fibrinogen	—	—
Biliary cholesterol saturation index	—	↑
Chenodeoxycholic acid	—	↓



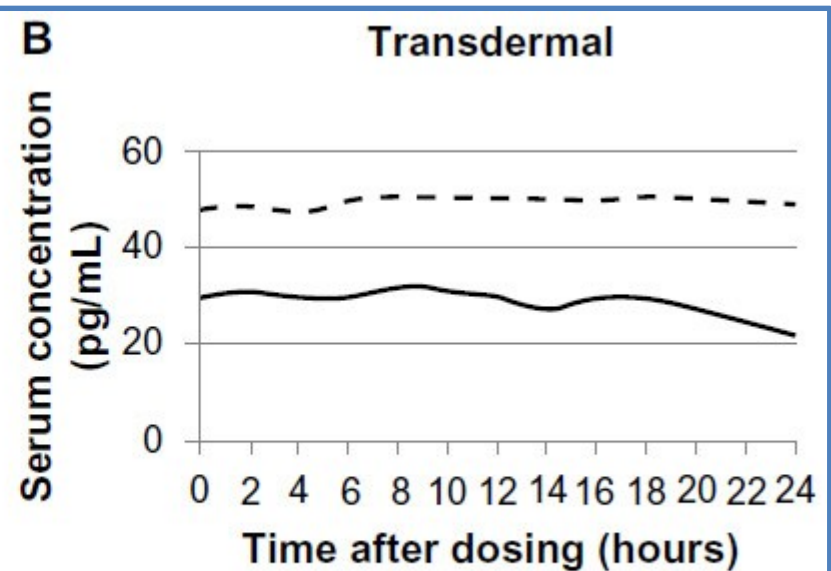
Razlike u koncentraciji E2 i estrona / oralni vs transdermalni E2

- Farmakokinetika – porast o dozi ovisne razine E2

A. prosječna razina E2 i estron nakon 1 mg/ dnevno E2



B. Prosječna conc E2 i estrona nakon E2 gel 0.75 mg/ dnevno

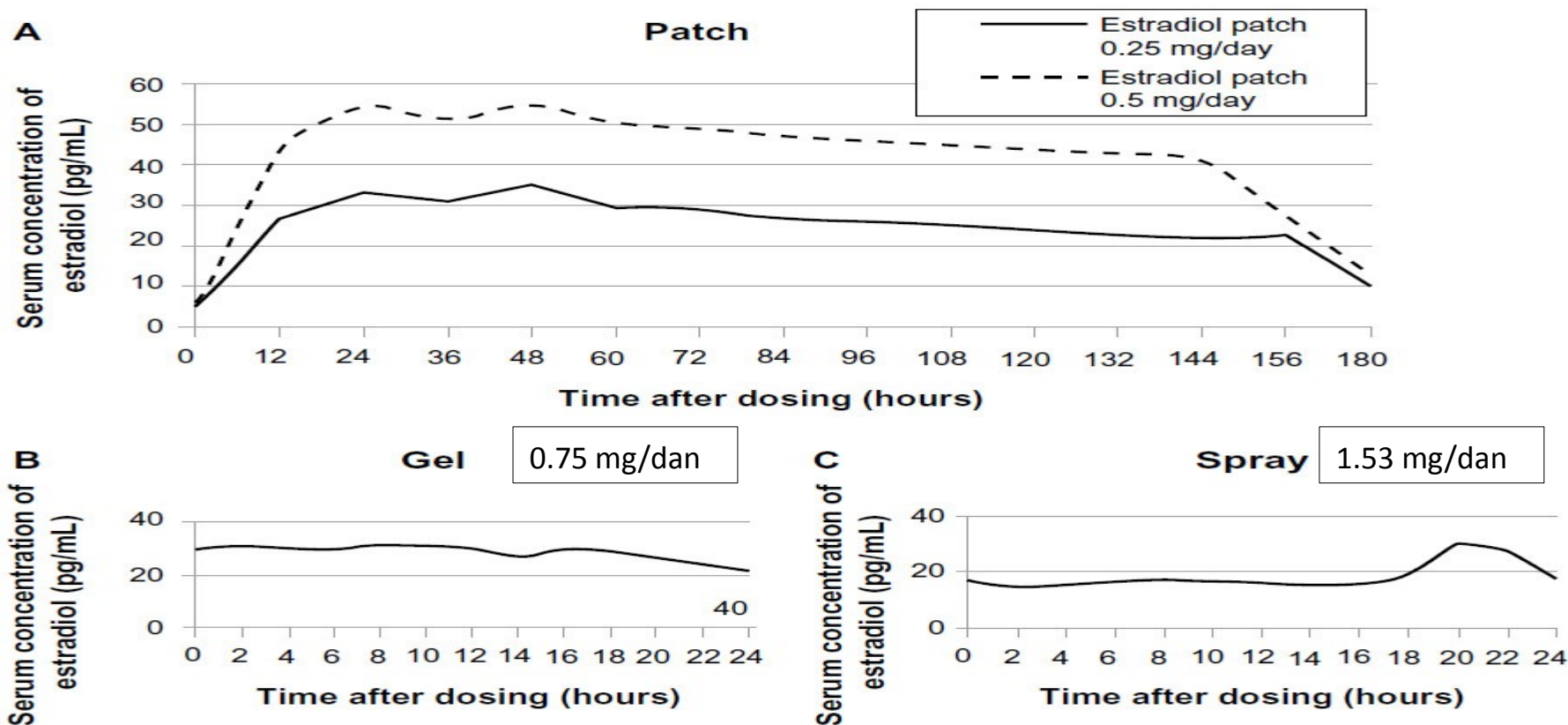


Nefiziološki ratio E2/estron ≈ 5

Fiziološki ratio E2/estron ≈ 1

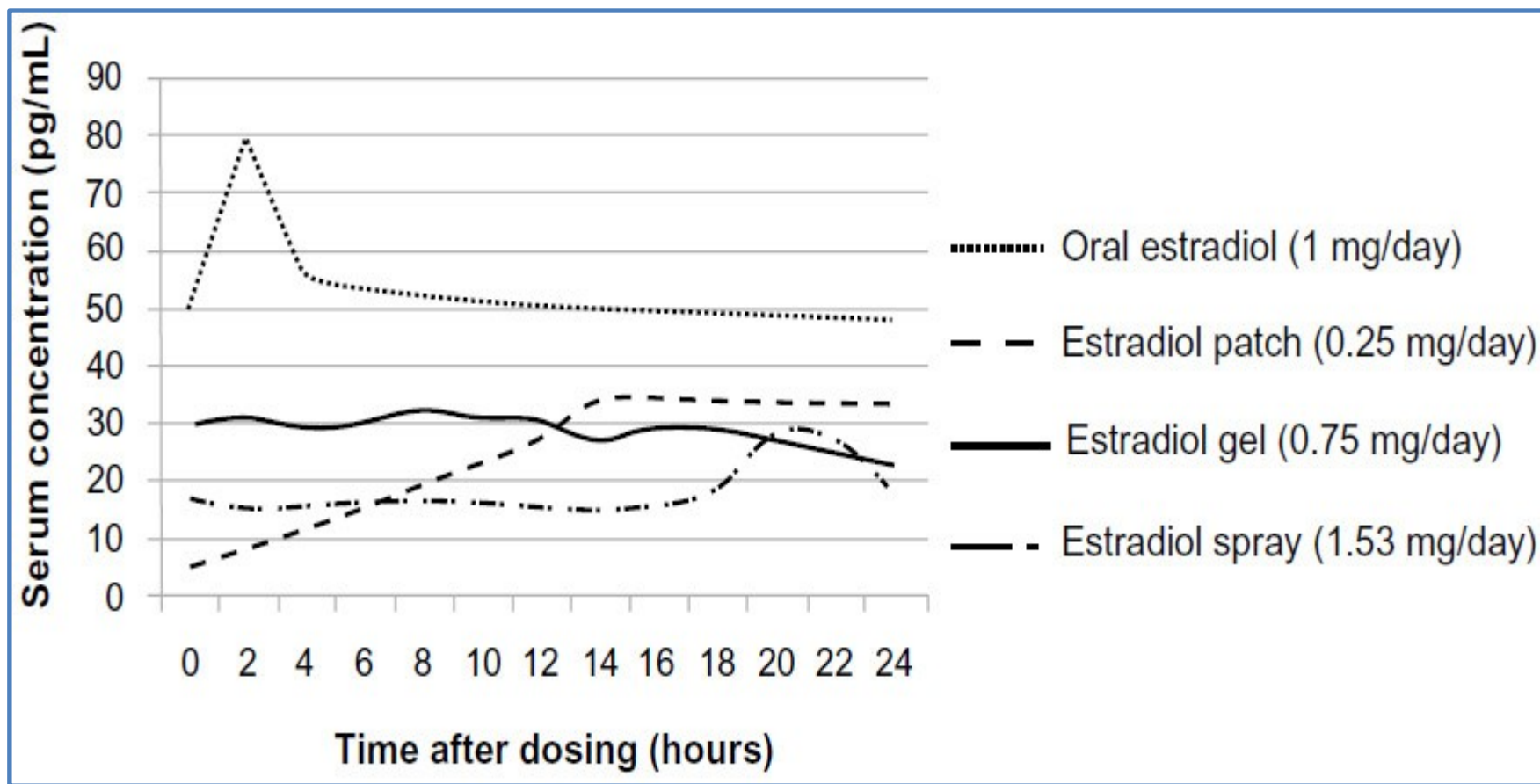
Rizik raka dojke

Prosječna koncentracija E2 u zdravih postmenopauzalnih žena liječenih transdermalnim pripravcima zbog VMS



• “Steady –state” ravnoteža – manja interindividualna varijabilnost

Prosječna razina estradiola u zdrave postmenopauzalne žene koja koristi oralni ili transdermalni estrogen



Preporuka ...

Primjena transdermalne terapije

- *Preferira ne-oralnu ili ne svakodnevnu terapiju*
- *Simptomi ne reagiraju na oralnu terapiju*
- *Porast triglicerida*
- *Dijabetes tipa 2*
- *Rizik za tromboembolijske incidente*
- *Kardiovaskularni rizik (povišeni CRP)*
- *Seksualna disfunkcija*
- *Migrenske glavobolje*
- *Depresija*
- *Pušači*
- *Bolesti žučnjaka*
- *Hipertenzija*
- *Gastrointestinalni poremećaji*



Razvoj estrogenskog spreja



1542.-1587.

Razvoj estrogenskog spreja



Razvoj transdermalnog spreja

•Okluzivni sistemi

- Iritacija kože*
- crvenilo*
- Alergija*
- Problemi s athezijom na kožu (20-30%)*
- Vidljivost, kozmetički problemi*
- Manja fleksibilnost u doziranju*

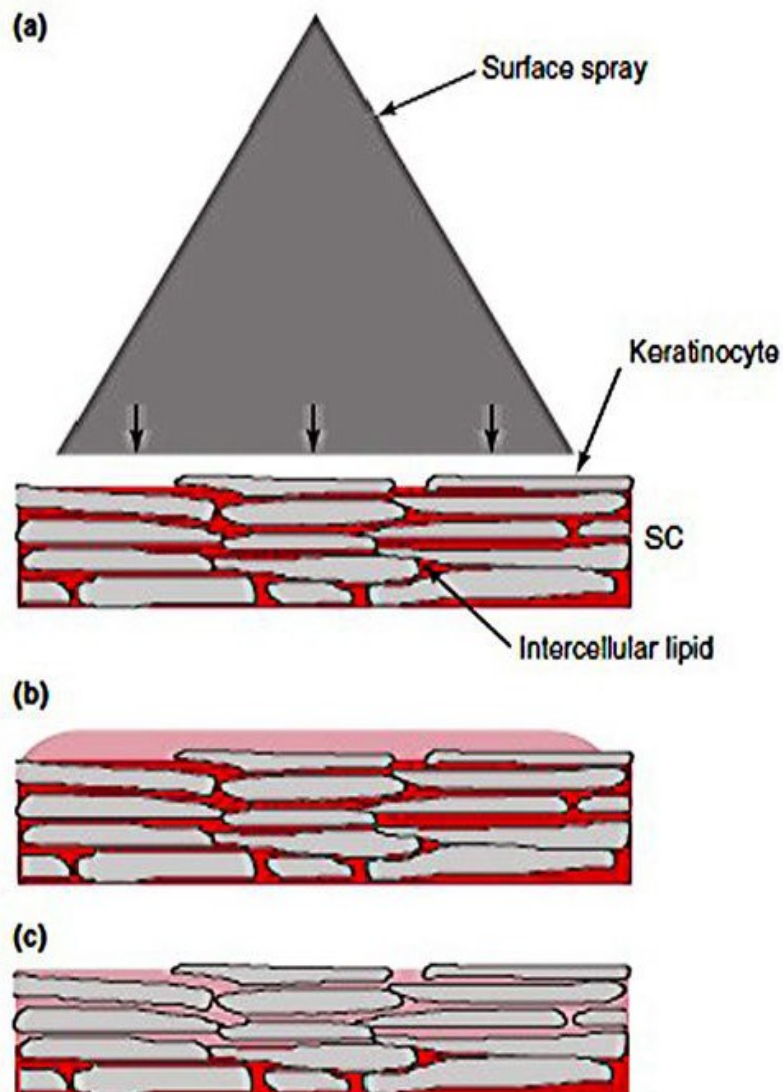


•Neokluzivni sistemi

- Preciznost doziranja varijabilna*
- Ne za lijekove s velikom brzinom propusnosti*
- Rizik prijenosa lijeka na druge ljude*
- Velika površina aplikacije*
- Dugo vrijeme sušenja*
- Ljepljiva, masna koža*



Shematski prikaz



- *Povećava pasivni prijenos lijeka s malom/bez iritacije kože*
- *Neokluzivan*
- *Tolerabilnost kože na “enhancere”*
- *Poboljšana kozmetička prihvatljivost*
- *Fleksibilnost doze*
- *Uniformna distribucija na mjestu aplikacije*
- *Jednostavnost proizvodnje*
- *Učinkovit*
- *Bolja prihvatljivost u odnosu na druge transdermalne preparate*

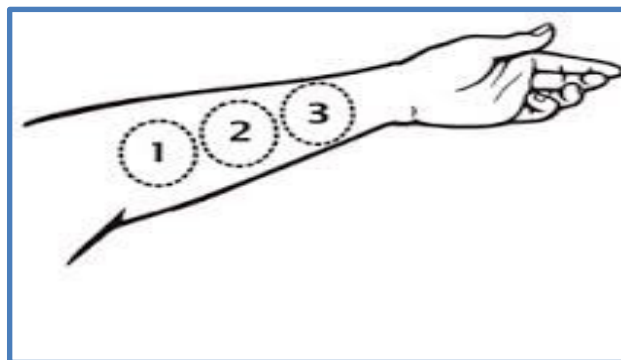
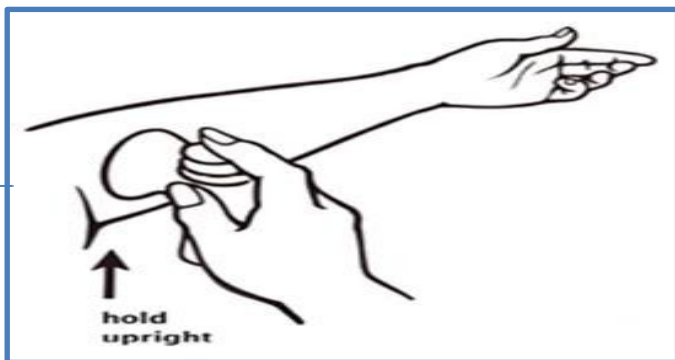
Figure 1: Schematic representation of time course of events with the metered-dose transdermal system (MDTS®; <http://www.acrux.com>); (a) Surface spray is applied to the stratum corneum (SC), (b) The ‘forced partitioning’ concept, involving the rapid evaporation of the volatile vehicle and then the partitioning of the drug and enhancer into the SC, (c) The drug and enhancer form a reservoir within the SC that is lipid in character and water resistant [7].

Transdermalni sprej (Lenzetto)

<i>Estradiol 1.53 mg/sprej transdermalni sprej</i>	<i>17-β- estradiol (1.7%)</i>	<i>octisalate (8.5%)</i>	<i>ethanol (do 100%)</i>
➤ 3 opcije doziranja u 1 aplikatoru omogućava pacijentici da počne s najnižom dozom i da ju titrira prema subjektivnim smetnjama			
➤ Estrogenska terapija - početi s najmanjom dozom najkraće moguće vrijeme. Omogućava nisku dozu 17β-estradiola na malu površinu podlaktice.			
➤ Estradiol - primjena jednostavna, nevidljiva.			
➤ Mjesto aplikacije: podlaktica			
➤ Sušenje traje 2 minute prije stavljanja odjeće.			



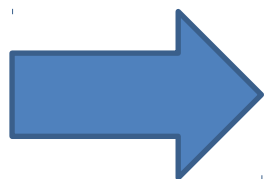
INDIVIDUALNO DOZIRANJE I JEDNOSTAVNA PRIMJENA.



Aktivna supstanca
17 β estradiol
estradiol hemihydrate

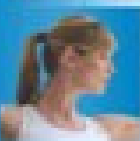
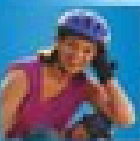
1.53 mg E2
Ekvivalent 1.58 mg
estradiol hemihydrate

octisalate i etanol 96%
8.1 ml otopine za 56
potisaka.



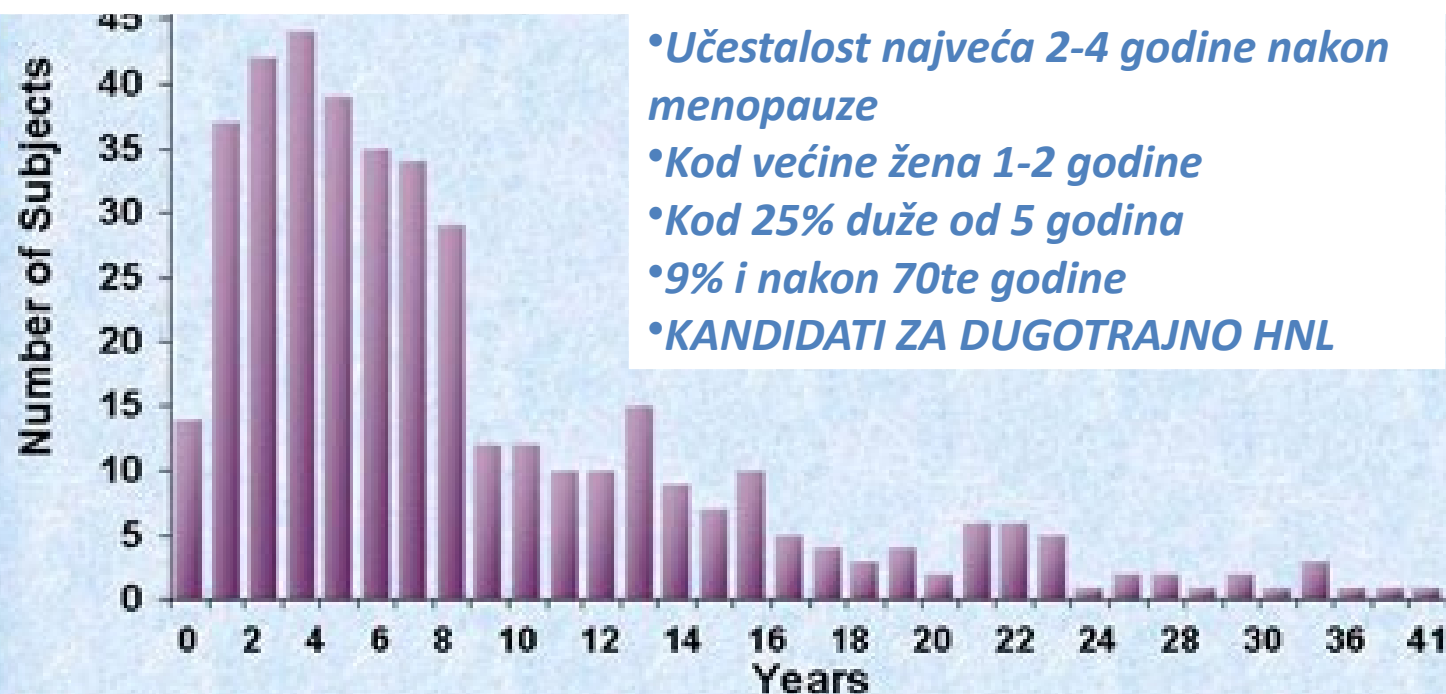
1 potisak	2 potiska	3 potiska
1.53 mg E2	3.06 mg E2	4.59 mg E2
0.021 mg/dan	0.029 mg/dan	0.04 mg/dan

- *Povećanjem broja potisaka u danu, povećava se izloženost E2*
- *Reguliranje učestalosti i frekvencije VMS*
- *Tri mogućnosti doziranja omogućuju postepeno podešavanje doze do minimalne učinkovite za regulaciju simptoma*



Vazomotorne smetnje nakon menopauze

•Najčešći simptomi menopauzalne tranzicije



•Učestalost najveća 2-4 godine nakon menopauze

•Kod većine žena 1-2 godine

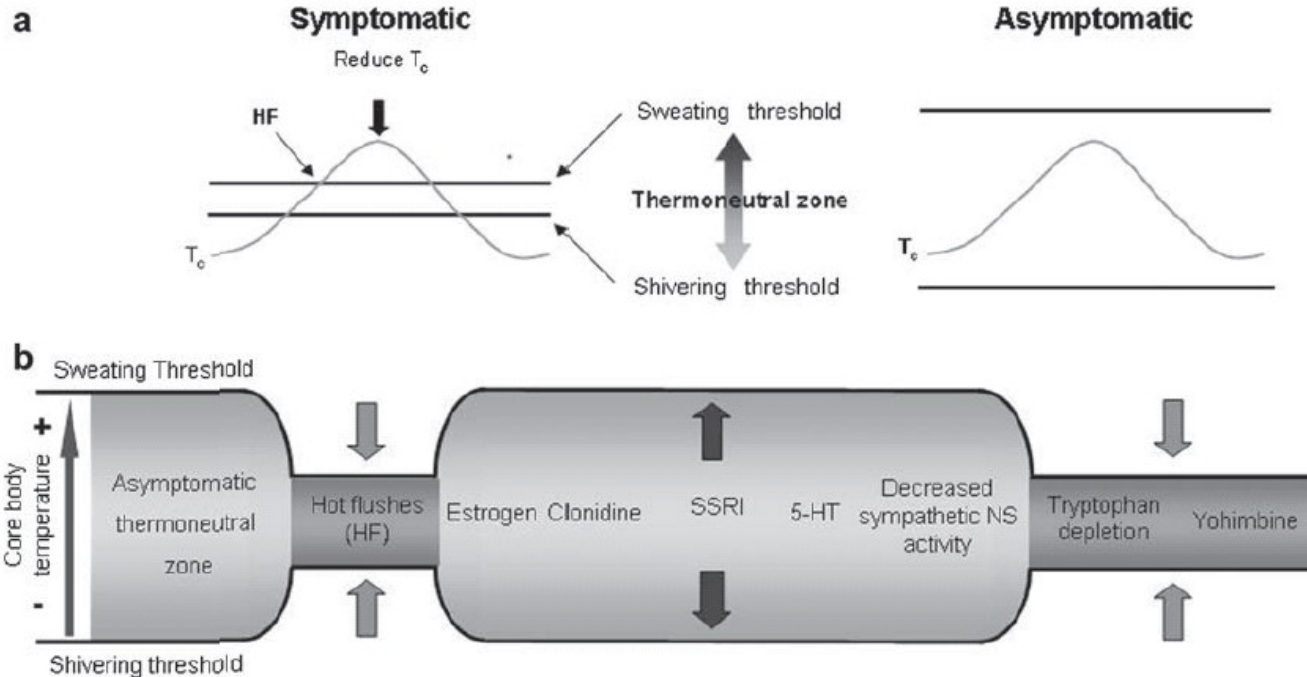
•Kod 25% duže od 5 godina

•9% i nakon 70te godine

•KANDIDATI ZA DUGOTRAJNO HNL

Mean age of natural menopause was 49.5 years; mean age of surgical menopause was 43.7 years.
Kronenberg F. *Ann NY Acad Sci*. 1990;592:52-88. Used with permission.

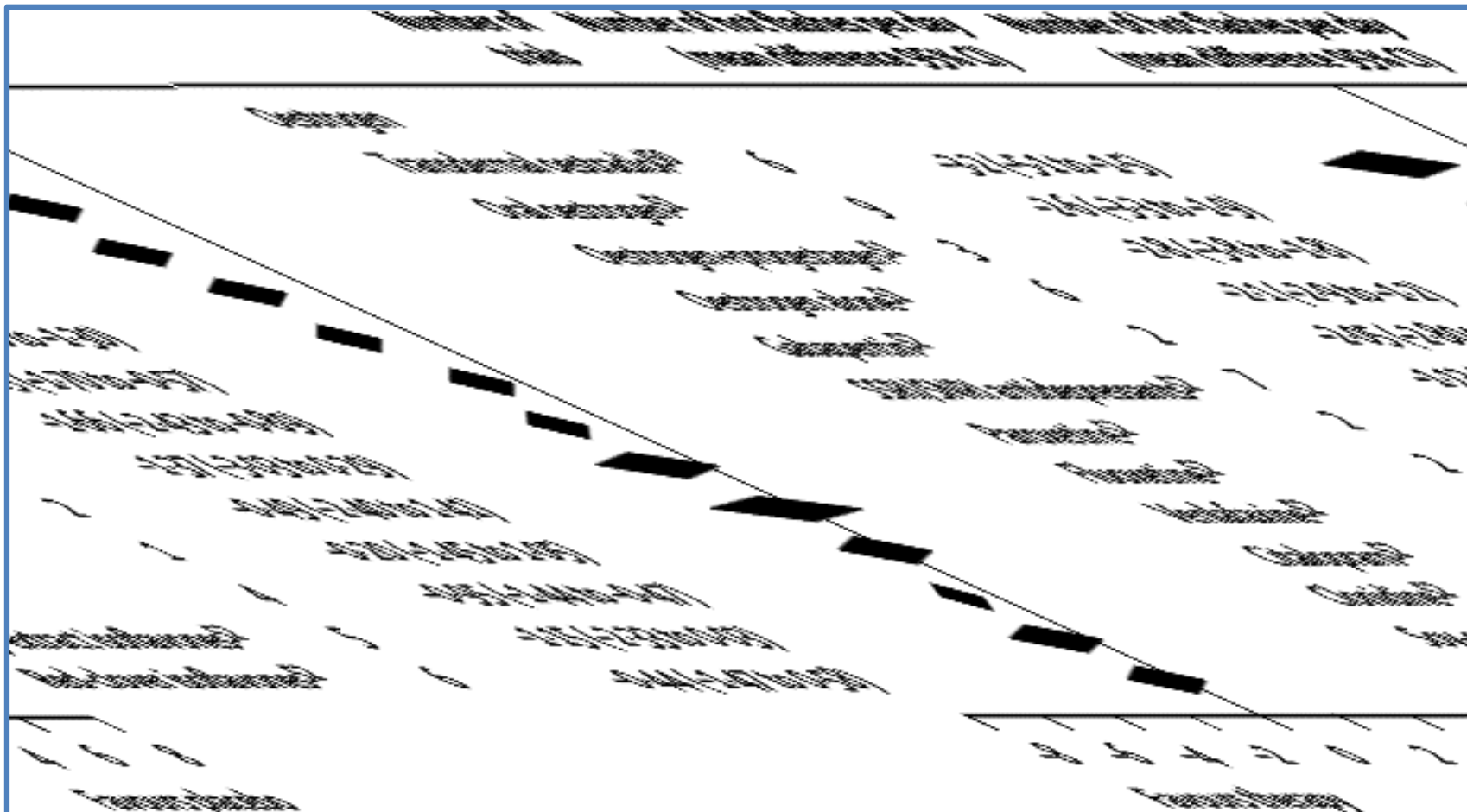
Valovi vrućine – termoregulacijska disfunkcija



- *a) malo povećanje tjelesne temperature (T_c) unutar smanjene termoregulacijske zone triggerira VMS u simptomatskih postmenopauzalnih žena*

- *b) Faktori koji utječu na termoregulacijsku zonu*
- *SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; 5-HT, serotonin; estrogen*

Liječenje vazomotornih smetnji



Heidi D Nelson. Lancet

Volume 371, Issue 9614, 2008, 760–770

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60346-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60346-3)

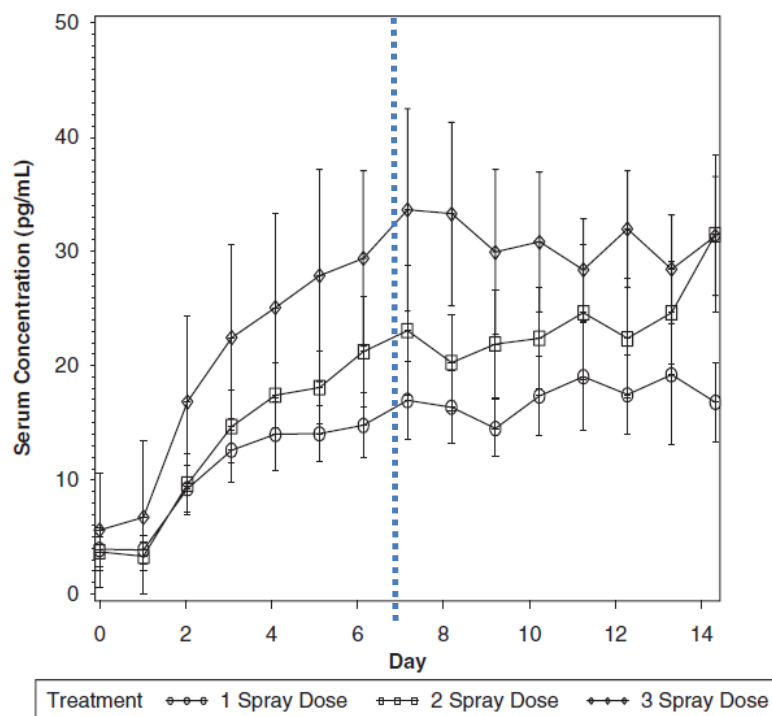
Klinička istraživanja

Studija	Tip	Cilj	Uzorak	Trajanje
EST-01 (Buster JE 2008)	faza III, randomizirana, placebo-kontrolirana	Učinkovitost, sigurnost	n=226 Estradiol MDTS n= 228 placebo	12 tjedana
EST-02 (Morton TL 2009)	Faza I, randomizirana, open-label, paralelna	Steady-state PK estradiol i njegovih metabolita	n=71	14 dana
EST-06 (Schumacher RJ 2009)	PK, važni faktori koji utječu na PK profil	1. Skin-to-skin kontakt 2. Pranje 3. Krema za sunčanje 4. Vrijeme sušenja	n=20 and n=20 muških voluntera	18 dana

Prosječna razina estradiola

- ➡ Serumski razina E2 raste s porastom doze.
- ➡ Serumski razina postiže „steady state” 7 ili 8. dan terapije.

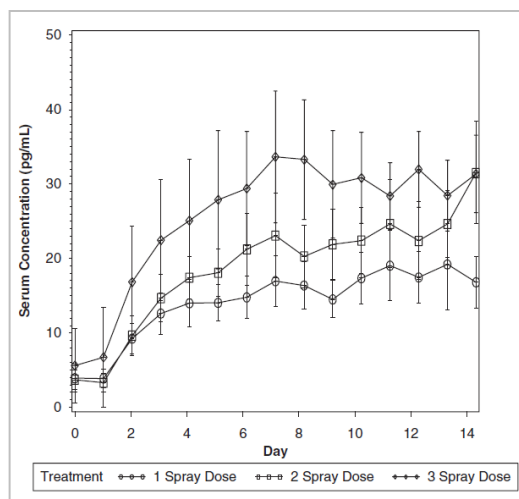
Prosječna ($\pm$ SD) serumski konc E2
(0-14 dan)



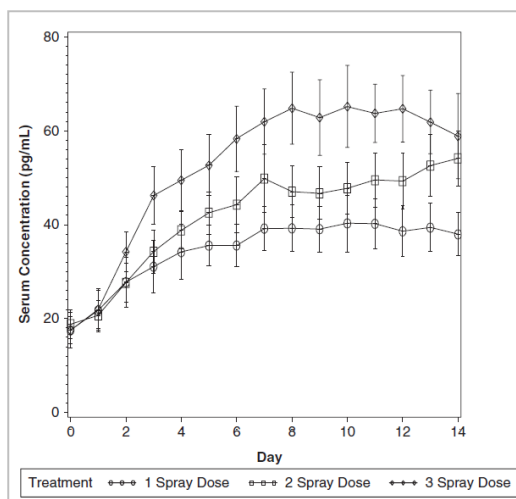
- ➡ Nakon primjene 14 dana jednog, dva ili tri potiska spreja

Prosječna razina Estradiola, Estrona i Estron Sulfata

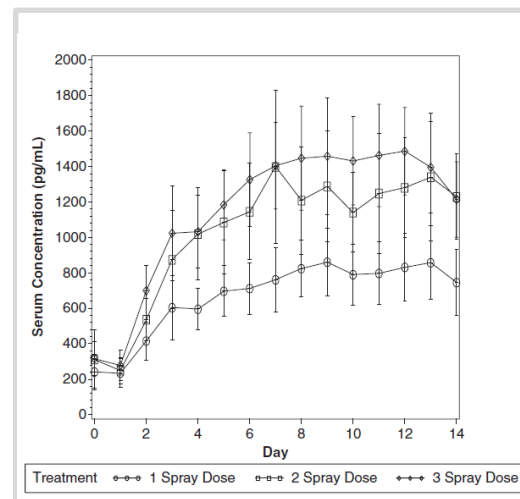
Mean ($\pm$ SD) Predose Serum
Estradiol Concentrations
(Days 0-14)



Mean ($\pm$ SD) Predose Serum
Estrone Concentrations
(Days 0-14)



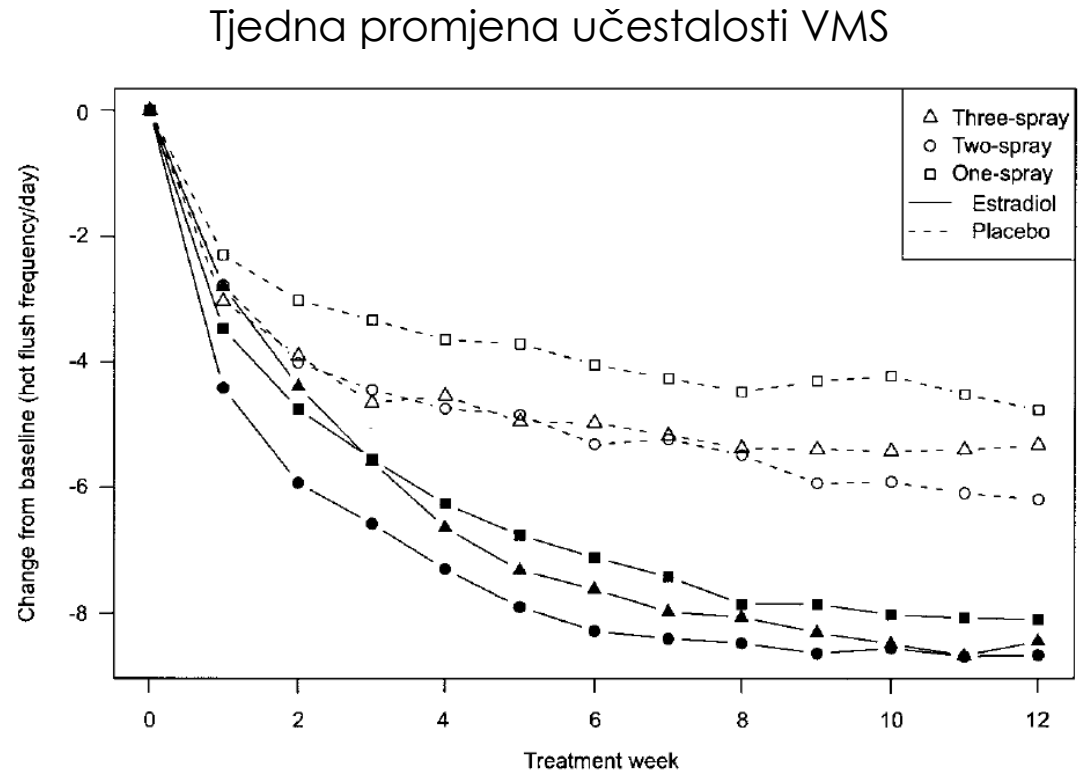
Mean ($\pm$ SD) Predose Serum
Estrone Sulfate
Concentrations (Days 0-14)



- Nakon 14 dana terapije s jednom, dvije ili tri doze spreja serumska koncentracija estradiola i metabolita dostigao steady state 7 ili 8. dan.

Frekvencija vazomotornih smetnji

- Učestalost umjerenih i jakih VMS
- Razlike između E2 i placebo statistički značajne ($p=0.05$) od 2. tjedna u svih grupa.
- Statistički značajna razlika ($P=0.010$) između E2 i placebo održana tijekom svih 12 tjedana terapije za 3 razine doze.



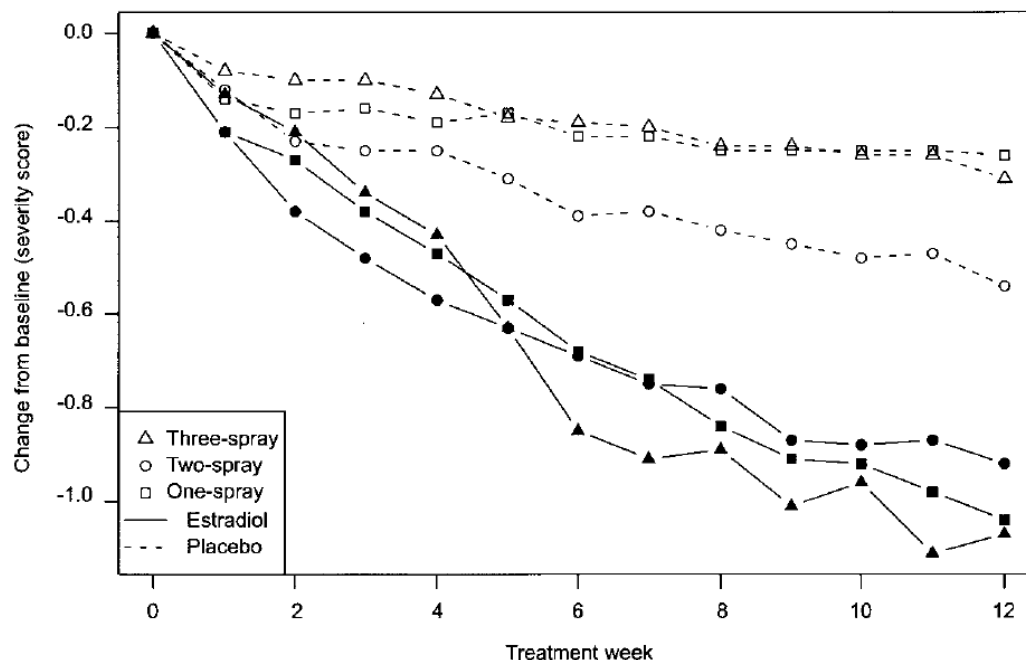
Razlike između estradiola i placeba u promjeni frekvencije umjerenih i teških VMS statistički značajno ($<P.050$) u odnosu na placebo od 2. tjedna u svih grupa.

Težina VMS

► *Težina umjerenih i jakih valunga mjerena - Greene Climacteric Scale skor značajno manja u svim grupama $p=0.05$ od 2. tjedna*

► *Značajno smanjenje ($P=0.010$) u GCS skoru u 3 doze i 2 doze E grupe nakon 4 i 12 tjedana terapije u usporedbi s placebom.*

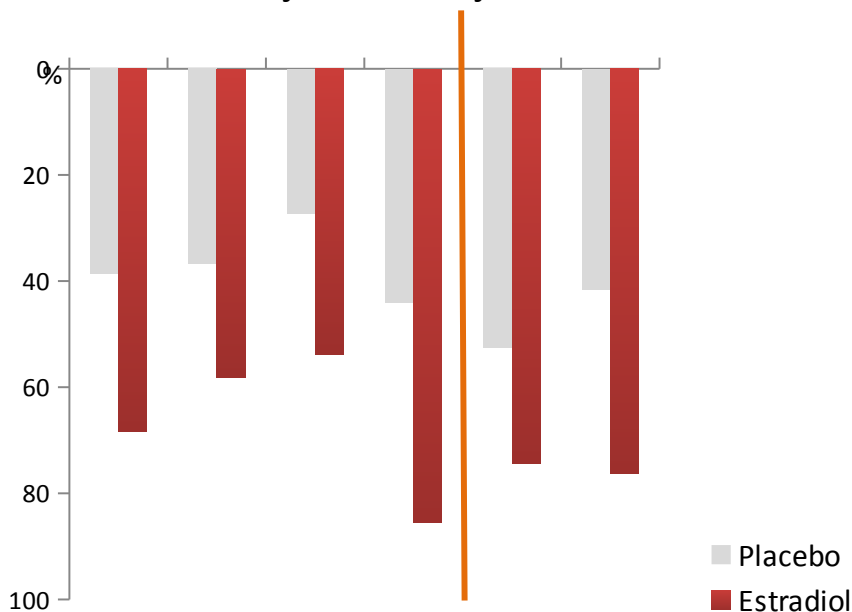
Tjedna promjena u težini VMS



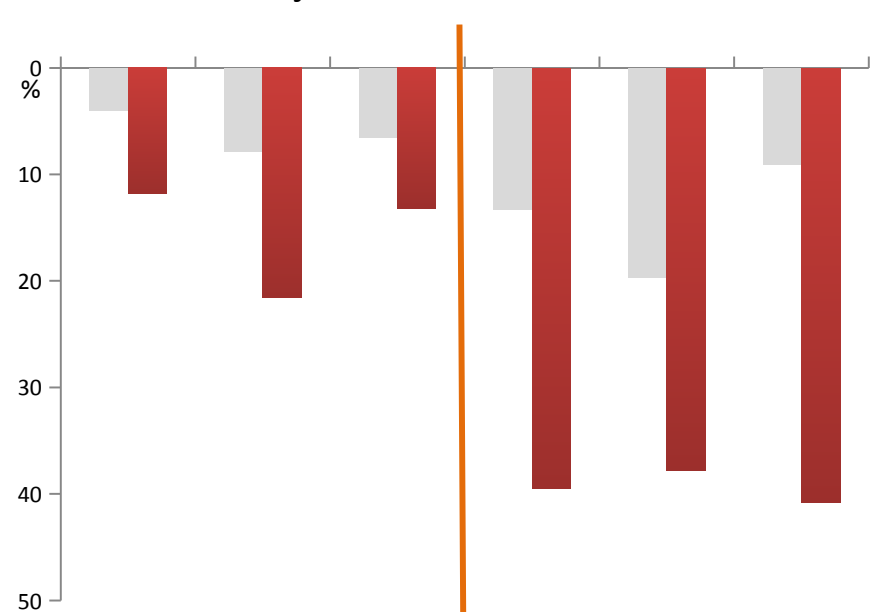
Značajno smanjenje u težini valunga od 2. tjedna u 3, 2 i 1 sprej estradiol grupama, u usporedbi s placebom.

Klinički relevantne promjene u frekvenciji i težini VMS

Redukcija frekvencije VMS



Redukcija težine VMS

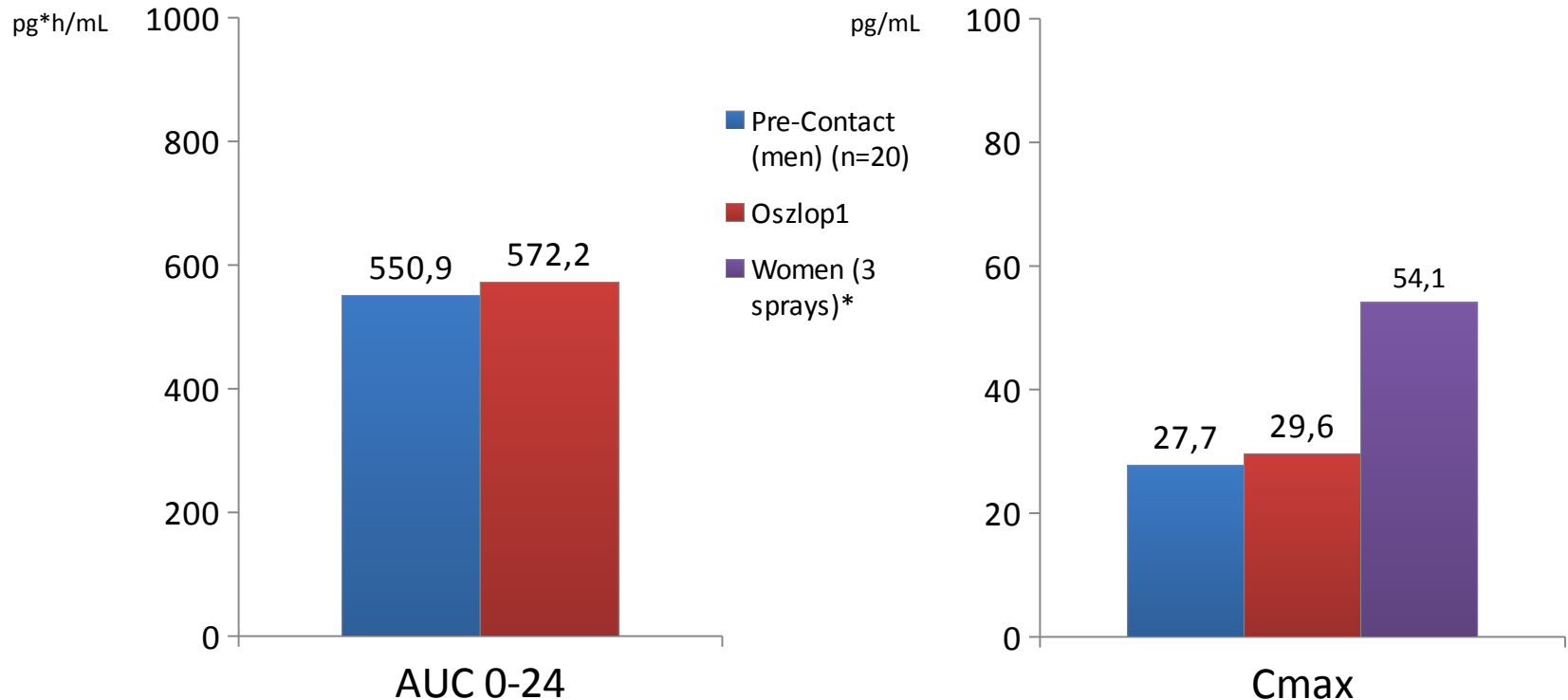


- **Između 74.3% i 85.5%** žena liječenih estradiolskim sprejem- 50% ili veću redukciju VMS učestalost nakon 12 tjedana terapije u usporedbi s 46.1% žena u placebo grupi.
- Nakon 12. tjedana , 37.8.–40.8% žena liječenih estradiolskim sprejem i samo 9.1.–19.7% u of placebo grupi - 50% ili veću redukciju težine VMS.

50% ili više smanjenje učestalosti ili težine VMS u odnosu na placebo.

Koža - koža kontakt

Estradiol Farmakokinetički Parametri

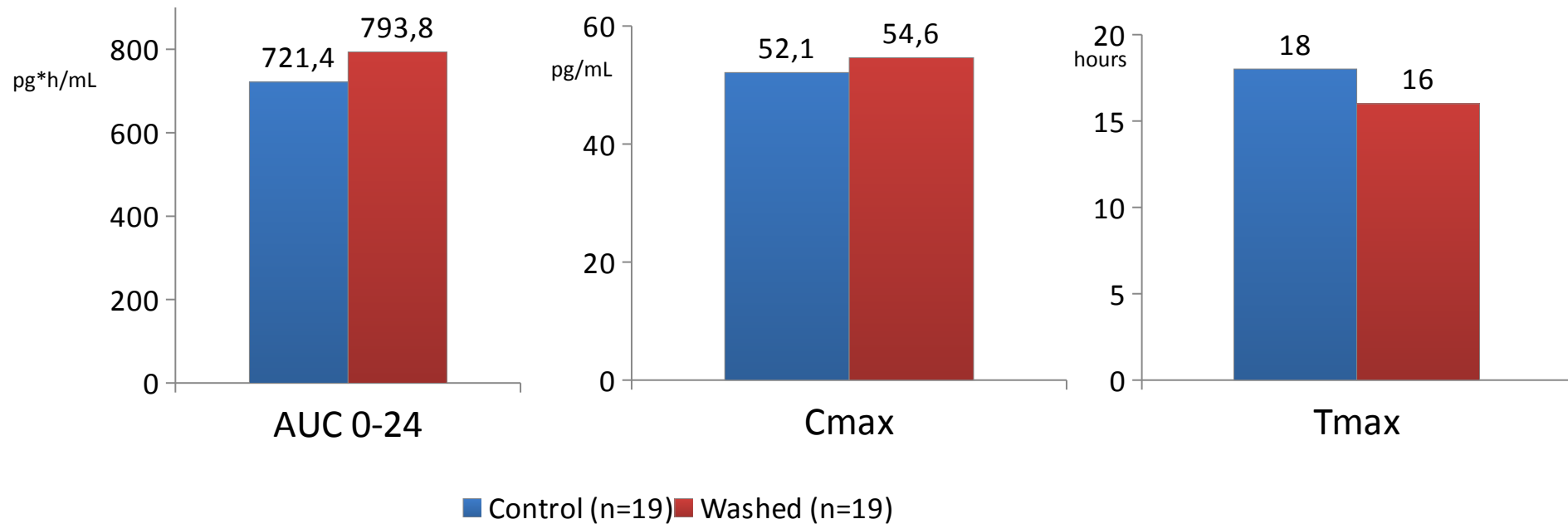


► C_{max} prije i poslije kontakta podjednaka.

► Rezultati sugeriraju da nije došlo do značajnog transfera estradiola na muškarca.

Pranje mjesta aplikacije

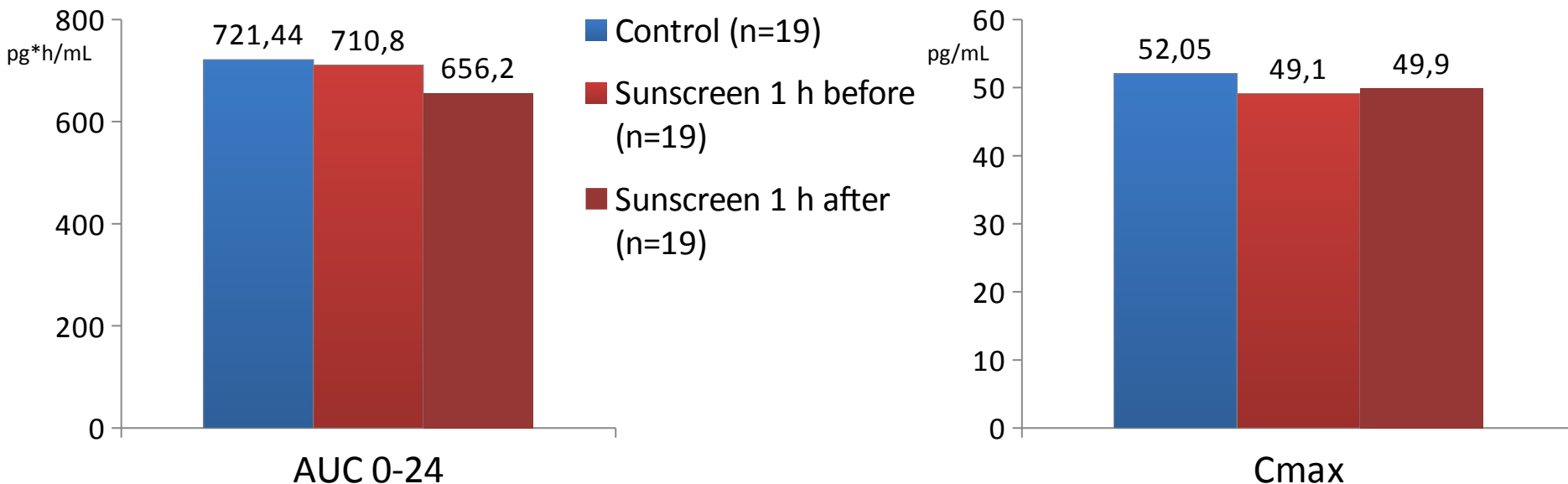
Estradiol Farmakokinetički Parametri



- *Farmakokinetički parametri u kontrolnom periodu nakon pranja su bili podjednaki.*
- *Pranje mjesta aplikacije jedan sat nakon aplikacije nema značajnog učinka na sistemsku koncentraciju E2.*

Korištenje kreme za sunčanje

Estradiol Farmakokinetički parametri



- Prosječan AUC_{0-24} ako je krema korištena 1 sat prije aplikacije je bila neznatno veća, nego ako se koristila 1 sat poslije aplikacije.
- Aplikacija kreme 1 sat nakon estradiolskog spreja rezultira u maloj statistički značajnoj redukciji izloženosti E2.

Sigurnosni profil

Nuspojave estrogenski sprej/ placebo

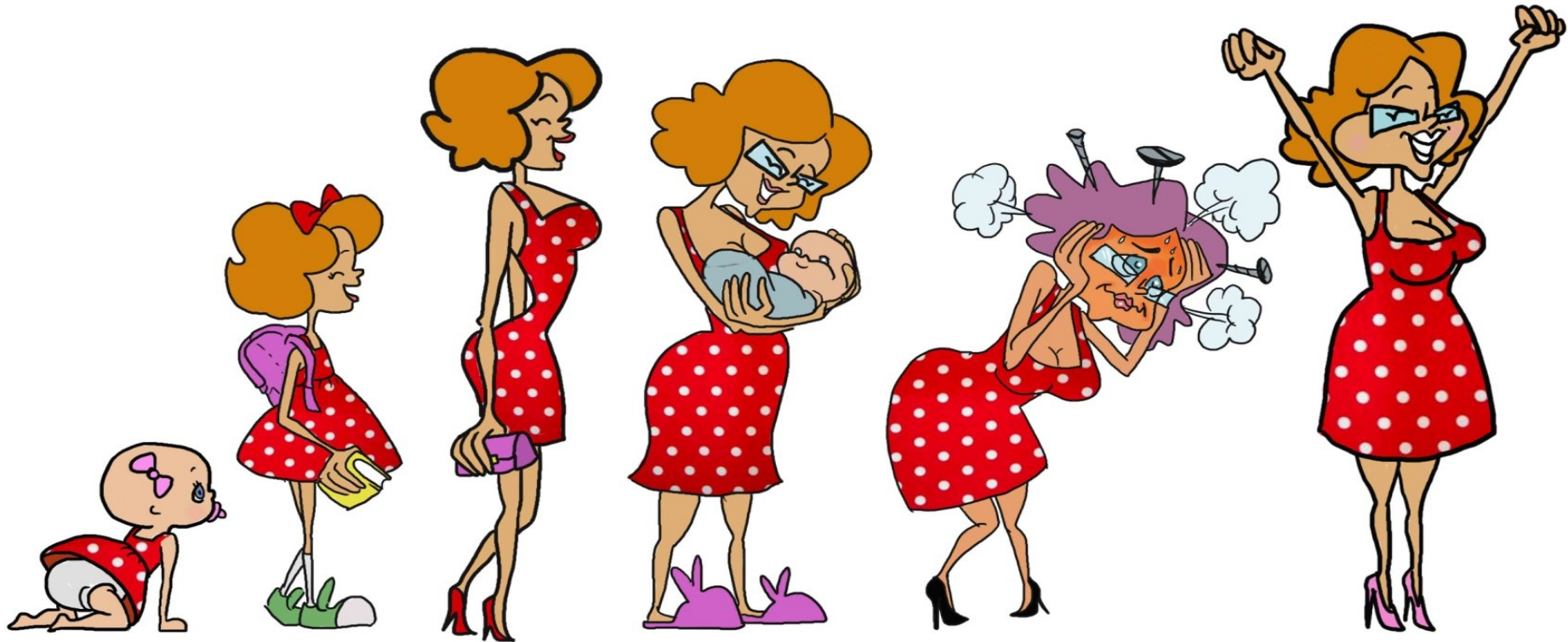
Event	Frequency					
	3 Sprays		2 Sprays		1 Spray	
	Estradiol (n=76)	Placebo (n=75)	Estradiol (n=74)	Placebo (n=76)	Estradiol (n=76)	Placebo (n=77)
Nervous system disorders						
Headache	8 (10.5)	7 (9.3)	9 (12.2)	5 (6.6)	7 (9.2)	4 (5.2)
Reproductive system and breast disorders						
Breast tenderness	4 (5.3)	0 (0.0)	5 (6.8)	4 (5.3)	4 (5.3)	0 (0.0)
Nipple pain	1 (1.3)	0 (0.0)	5 (6.8)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Back pain	2 (2.6)	1 (1.3)	4 (5.4)	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)
Arthralgia	3 (3.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	4 (5.3)	1 (1.3)	1 (1.3)
Gastrointestinal disorders						
Nausea	2 (2.6)	4 (5.3)	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	5 (6.5)
Infections and infestations						
Nasopharyngitis	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (4.1)	2 (2.6)	4 (5.3)	1 (1.3)
Data are n (%).						

- **Estradiol 1.53 mg/dan dobro podnošljiv.**
- **Reakcija na mjestu aplikacije u 1.3% žena**
- **Većina uobičajenih nuspojava su blage i prolazne unutar mjesec dana od početka terapije.**
- **Nema dodatnih studija endometrijske sigurnosti (EMA/CHMP/021/97 Rev. 1;2005).**

Zaključak

- ***Novi, jednostavan, učinkovit oblik transdermalne primjene***
- ***Odgovara zahtjevima primjene minimalne učinkovite doze***
- ***Omogućuje individualno podešavanje dnevne doze ovisno o kliničkom odgovoru na terapiju***
- ***Značajno smanjenje učestalosti i ozbiljnosti vazomotornih smetnji žena u postmenopauzi***
- ***Bolji sigurnosni profil i prihvatljivost u odnosu na oralne i ostale oblike transdermalne primjene estrogena***

Evolucija?



*Menopause?
Not for me...*