

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

STONEK F, HUBER JC, WENZL R  
*Aerodiol: Ein 17-beta-Estradiol-Nasenspray für die Behandlung  
postmenopausaler Frauen*

*Journal für Menopause 2001; 8 (3) (Ausgabe für Österreich)  
30-33*

**Homepage:**

**[www.kup.at/menopause](http://www.kup.at/menopause)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

**Erschaffen Sie sich Ihre  
ertragreiche grüne Oase in  
Ihrem Zuhause oder in Ihrer  
Praxis**

**Mehr als nur eine Dekoration:**

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,  
Kräuter und auch Ihr Gemüse  
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller  
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz  
ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# AERODIOL®: EIN 17β-ESTRADIOL- NASENSPRAY FÜR DIE BEHANDLUNG POSTMENOPAUSALER FRAUEN

## *Aerodiol: a 17β-estradiol nasal spray for the therapy of postmenopausal women*

### **Summary:**

The population of menopausal women is projected to increase rapidly, from now 467 million worldwide to 1.2 billion by 2030. The great majority of this growth will occur in the developing world. Furthermore, women's life expectancy in the modern world increases constantly. In 1900, average life expectancy was 50 years expanding to nearly 80 years at the beginning of the third millennium. Thus, after menopause, most women face more than 20 to 30 years in a state of chronic estrogen deficiency. The constant increase of postmenopausal diseases such as osteoporosis or cardiovascular diseases clearly demonstrates that hormones should be replaced in

postmenopausal women properly. Today, several application forms are available: orally in form of tablets, transdermal with patches or gels, and subcutaneous crystals. Aerodiol®, an innovative nasal spray formulation of 17β-estradiol, has been developed to overcome drawbacks such as variable bio-availability, intestinal and hepatic first pass effects, and dermatological reactions. Aerodiol® offers women and physicians a new choice of hormone replacement therapy. Aerodiol® is absorbed rapidly across the nasal mucosa, resulting in an interesting and original "pulsed estrogen" delivery profile (serum levels over 1200 pg/ml estradiol), each pulse effectively switching on the required number of receptors to produce efficacy,

which is sustained over 24 hours. Supporting Aerodiol's® concept is the recent evidence suggesting that estrogen efficacy relies on the number of activated receptors rather than estrogen plasma levels. The decision, which kind of hormone replacement therapy may be used ultimately lies with the women herself and thus any new choice must be attractive to women. Aerodiol® represents an alternative way, that is often more attractive than transdermal patches. This leads to the conclusion, that Aerodiol® enlarges the spectrum of hormonal therapy and thereby could increase the acceptance of hormone replacement therapy.

**Key words:** menopause, pulsed estrogen therapy, 17β-estradiol

## ZUSAMMENFASSUNG

Aerodiol® bietet sowohl dem Arzt als auch dem Patienten einen neuen, alternativen Weg der Applikation von Estrogen. Durch die Aufnahme von Estrogen durch die Nasenschleimhaut wird, ähnlich einer transdermalen HRT, der First-pass-Effekt der Leber vermieden. Neu bei Aerodiol® ist der pulsatile Therapieansatz. Durch einen kurzfristigen Estradiolanstieg in supraphysiologische Konzentrationen („der Puls“) und dem danach folgenden raschen Abfall auf menopausale Serumspiegel kommt es zu einer generellen Aktivierung von Estrogenrezeptoren. Diese vermitteln estrogenische Effekte in konstanter Intensität 24 h lang, obwohl der Serumspiegel von 17β-Estradiol deutlich unter dem einer vergleichbaren oralen oder transdermalen Estrogentherapie liegt. Aerodiol® wurde in klinischen Studie sowohl auf die Verträglichkeit als auch auf die Akzeptanz

bei Anwenderinnen getestet; dabei zeigte sich, daß Aerodiol® als einfach zu verwenden, diskret und praktisch bewertet wurde. Damit stellt Aerodiol® ein interessantes, neues Produkt in der Behandlung postmenopausaler Beschwerden dar.

## EINLEITUNG

Die Gesamtzahl an menopausalen Frauen wird in den nächsten Jahren rapide steigen: von derzeit 467 Millionen weltweit auf 1,2 Milliarden im Jahr 2030. Besonders große Zuwachsraten werden in der dritten Welt erwartet. Weiters steigt die Lebenserwartung von Frauen in der westlichen Welt ebenfalls konstant an. War die mittlere Lebenserwartung um 1900 noch um 50 Jahre, liegt sie derzeit bei über 80 Jahren. Aus diesen Zahlen läßt sich eindeutig erkennen, daß eine steigende Zahl von Frauen heutzutage 20–30

Jahre ihres Lebens mit einem permanenten Estrogendefizit leben. Die steigende Inzidenz von postmenopausalen Erkrankungen, wie Osteoporose und Herz-Kreislauf-Erkrankung, spricht hier eine deutliche Sprache. Umso wichtiger ist es, Estrogene in der Postmenopause dauerhaft zu substituieren. Dies geschieht heutzutage in verschiedensten Applikationsformen: oral in Form von Tabletten, transdermal in Form von Pflastern oder Gels oder aber als subkutan gelegener Hormonkristall. Aerodiol® bietet hier eine völlig neue Applikationsform: den transnasalen Weg. Aerodiol® enthält 17β-Estradiol, das in einem Dextrin-Polymer gelöst wurde. Durch diese neue Applikationsform werden First-pass-Effekte in der Leber, allergische Reaktionen auf der Haut oder intestinale Probleme vermieden. Aerodiol® stellt somit eine Alternative zur herkömmlichen Estrogenapplikation dar und wird von Patientinnen wie Ärzten als besonders benutzerfreundlich beschrieben. Die Wirkweise von Aerodiol®

Nasalspray basiert auf einer pulsatilen Estrogentherapie. Nach einem Hub Aerodiol® wird 17β-Estradiol rasch durch die Nasenschleimhaut resorbiert. Binnen 30 Minuten steigen die Serum-Estrogenwerte auf über 1200 pg/ml an (der sogenannte Puls), wodurch Estrogenrezeptoren aktiviert werden. Deren Wirkung hält dann 24 Stunden an, während die Estrogen-Blutspiegel rasch abfallen. Dieses Konzept der pulsatilen Estrogentherapie basiert auf der Hypothese, daß mehr die Anzahl der aktivierten Estrogenrezeptoren als die absolute Plasmakonzentration von Estradiol für die estrogene Wirkung verantwortlich sein dürfte.

Die Entscheidung, welche Art der Anwendung von Hormonen bevorzugt verwendet wird, liegt zu einem beträchtlichen Ausmaß auch bei der Anwenderin selbst. Aerodiol® bietet hier eine völlig neue Alternative. Dies läßt die Vermutung zu, daß durch Aerodiol® nicht nur die Wahlmöglichkeit zwischen verschiedenen Hormonpräparaten größer wird, sondern auch die Akzeptanz von Hormonpräparaten weiter steigen könnte.

## AERODIOL® — EIN NEUER APPLIKATIONSWEG

Die Effektivität von 17β-Estradiol in der Therapie von menopausalen Beschwerden ist hinlänglich bekannt [1, 2]. Estrogen bewirkt langfristig eine Verminderung des Knochen-dichteabbaus sowie des Frakturrisikos [3] und eine geringere Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen [4]. Weltweit werden vor allem konjugierte Estrogene und 17β-Estradiol zur Therapie verwendet; diese werden meistens oral [5] verabreicht und verursachen die bekannten Nebenwirkungen, wie unterschiedliche Bioverfügbarkeit und hepatische First-pass-Effekte [6]. Alternativ dazu kommt transdermal verabreichten

Estrogenen immer mehr Bedeutung zu. Als problematisch haben sich dabei unterschiedliche Absorptionsraten (sogenannte „poor absorber“ [7]) sowie lokale dermatologische Irritationen und Klebprobleme erwiesen [8, 9].

Aerodiol® bietet hier einen neuen Weg: die nasale Applikation [10–14]. Vorteile gegenüber herkömmlichen Applikationen sind die einfache Dosierbarkeit, die konstante Absorption und die Benutzerfreundlichkeit. Frauen empfinden die Verwendung von Aerodiol® als diskret, schnell, einfach und ohne Stigmata.

## DIE PULSATILE ESTROGEN-THERAPIE

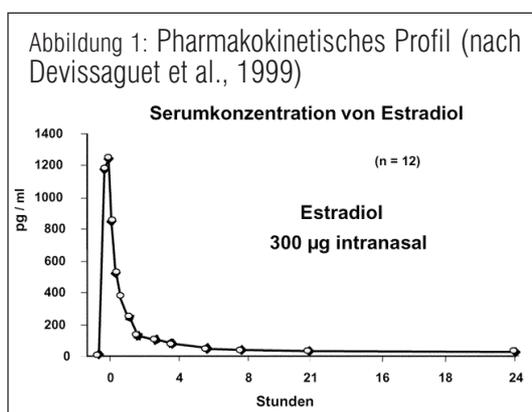
Die nasale Mukosa stellt ein stark durchblutetes Gewebe mit großer Oberfläche (160 cm<sup>2</sup>) dar, das sich ideal zur Absorption von Medikamenten eignet [15]. Aerodiol® enthält 17β-Estradiol, das in einem Cyclodextrinderivat namens RAMEB [16, 17] (randomly methylated beta-cyclodextrin) gelöst wird. Damit erreicht man einerseits den Effekt einer wäßrigen Lösbarkeit eines ansonst nur in polaren Lösungsmitteln löslichen Stoffes und andererseits eine hohe Absorptionsrate und gute Verträglichkeit von Aerodiol®.

Das so resorbierte 17β-Estradiol wird nun rasch in den Blutkreislauf gebracht. Die Plasmaspiegel erreichen schon nach 30 min supraphysiologische Konzentrationen, fallen anschließend jedoch rasch wieder ab, so daß nach 2 Stunden nur mehr etwa 10 % der maximalen Estradiolkonzentration zu finden ist. Dieser Spiegel sinkt nun leicht fallend in den nächsten 22 Stunden

ab (Abb. 1). Durch die tägliche Administration von Aerodiol® erreicht man so eine pulsatile Estrogentherapie mit kurzzeitig hohen Estrogenspiegeln im Gegensatz zu deutlich geringer schwankenden Estrogenspiegeln unter transdermaler oder oraler Therapie [18].

## WIE WIRKT AERODIOL®?

Der Wirkmechanismus von Estrogenen war Gegenstand intensivster Forschungen der letzten Jahre [19]. Dabei zeigte sich, daß die Estrogenaktivität mit dem Vorhandensein von Rezeptoren im Zellkern von den meisten Genitalgeweben, aber auch im Knochen, Gefäßsystem und Gehirn korreliert. Wenn also Estrogen an den Zellkernrezeptor bindet, wird eine Kaskade an Proteinexpressionen ausgelöst, die dann intra- wie extrazelluläre Effekte auslösen (Abbildung 2). Dabei ist der estrogene Effekt direkt proportional zur Anzahl der aktivierten Estrogenrezeptoren. Die lange Halbwertszeit dieser aktivierten Rezeptoren garantiert eine prolongierte Wirkung von Aerodiol®, obwohl der Plasmaestrogenspiegel schon deutlich abgefallen ist und teilweise unter dem vergleichbarer transdermaler oder oraler Estrogentherapien liegt. Aerodiol® bietet somit durch seine pulsatile Therapieform einen langanhaltenden



Effekt am Rezeptor bei vergleichsweise geringerer Estrogenbelastung.

## KLINISCHE STUDIENERGEBNISSE MIT AERODIOL®

In einer randomisierten, doppelblinden, internationalen Multicenter-Studie an 659 europäischen Frauen, die zwischen 40 und 60 Jahren alt und seit 10 Jahren postmenopausal waren, konnte die tägliche transnasale Applikation von 300 µg 17β-Estradiol sowohl eine deutliche Reduktion des Kuppermann-Index (Abbildung 3) als auch eine Verbesserung der Knochendichte bewirken. 65 % weniger menopausale Beschwerden verglichen zu Placebo waren äquivalent der oralen Estrogeneinnahme von 2 mg täglich. Weiters wurden Hitzewallungen um 87 % gesenkt. Die erniedrigte Inzidenz von Hitzewallungen unter Aerodiol® 300 µg 17β-Estradiol täglich ist vergleichbar mit einer 50 µg-Estradiol-Pflastertherapie. Weiters wurden auch vaginale Trockenheit, Streßinkontinenz und Dyspareunie signifikant gesenkt.

Ein weiterer, deutlicher Effekt konnte am Knochenmetabolismus nachgewiesen werden. In einer Vielzahl von internationalen Studien mit oralen

Estrogenpräparaten wurde eine Zunahme der Knochendichte gezeigt. Aerodiol® zeigt auf Osteokalzin, einen Marker des Knochenaufbaus, und auf knochenresorbierende Faktoren eine interessante zeitabhängige Wirkung. Zunächst wird in den ersten 4 Therapietagen Osteokalzin als Zeichen einer gesteigerten Knochenneubildung hochreguliert, während spätestens nach den ersten 14 Aerodiol®-Therapientagen knochenresorbierende Marker, sogenannte „cross-laps“-signifikant sinken [20]. Nach einem Jahr Aerodiol® Therapie kam es zu einer Normalisierung der Parameter des Knochenbaus [21]. Diese Beobachtungen lassen vermuten, daß es unter Aerodiol® wie bei anderen Estrogenpräparaten auch zu einer Verbesserung der Knochendichte kommt, wenngleich klinische Studien über die Reduktion von Frakturnraten noch fehlen.

## WIE WIRD AERODIOL® VERTRAGEN?

Aerodiol® wird im Allgemeinen gut vertragen. Häufige Nebenwirkungen einer Hormonersatztherapie (HRT) wie Brustspannen oder Zwischenblutungen waren weniger oft unter Aerodiol® zu finden als bei einer vergleichbaren oralen 2 mg-Estrogentherapie. Weiters wurde bei kei-

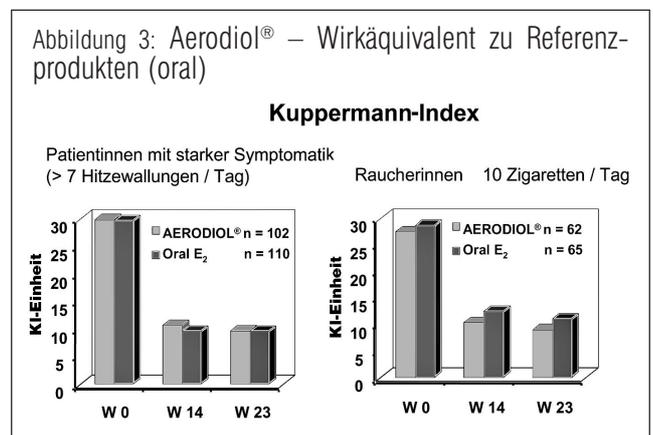
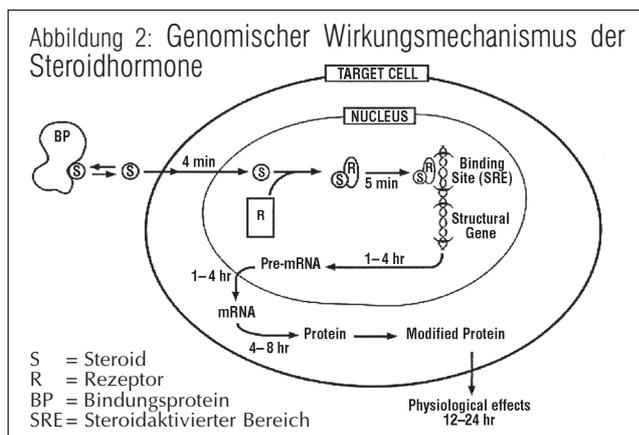
ner von 400 Frauen, die 1 Jahr Aerodiol® genommen hatten, eine Endometriumhyperplasie diagnostiziert. Aerodiol® beeinflusst den Serumlipidstoffwechsel positiv. Sowohl Cholesterin, Lipoprotein (a) als auch Apolipoprotein B wurden signifikant gesenkt [22], Triglyzeride blieben unverändert.

Durch die Aufnahme von Aerodiol® durch die Nasenschleimhaut kam es in seltenen Fällen (unter 3,5 % verglichen zur Gesamtanwenderpopulation) zu Nasenbrennen, Nasenrinnen oder Reizniesen.

Die Tatsache, daß 85 % der Frauen Aerodiol® nach 1 Jahr nach wie vor einer oralen oder transdermalen Therapie vorziehen, scheint ein guter Indikator für die Akzeptanz dieses neuen Estrogenapplikationsweges in der Behandlung postmenopausaler Frauen zu sein.

### Literatur:

1. Kupperman H, Blatt M, Wiesbader H, Filler W. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. *J Clin Endocrinol* 1953; 13: 688-703.
2. Steingold K, Laufer L, Chetkowski R, DeFazio J, Matt DW, Meldrum DR, Judd H. Treatment of hot flashes with transdermal estradiol administration. *J Clin Endocrinol Metabol* 1985; 61: 627-32.
3. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women.



Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1995; 122: 9–16.

4. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769–75.

5. Thacker H. Menopause. *Women's Health Primary Care* 1997; 24: 205–21.

6. De Lignieres B, Basdevant A, Thomas G, Thalabard JC, Mercier-Bodard C, Conard J, Guyene TT, Guy-Grand B. Biological effects of estradiol-17 $\beta$  in postmenopausal women: oral versus percutaneous administration. *J Clin Endocrinol Metabol* 1986; 62: 536–41.

7. Stanczyk F, Shoupe D, Nunez V, Macias-Gonzales P, Vijod MA, Lobo RA. A randomized comparison of nonoral estradiol delivery in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 156: 1540–6.

8. Frenkel Y, Kopernik G, Lazer S, Tugendreich D, Zmira N, Oettinger M, Tendler R, Serr DM. Acceptability and skin reactions to transdermal estrogen replacement therapy in relation to climate. *Maturitas* 1994; 20: 31–6.

9. Grebe SK, Adams JD, Feek CD. Systemic sensitization to ethanol by transdermal estrogen patches. *Arch Dermatol* 1993; 129: 379–80.

10. Schipper N, Hermens W, Romeijn S, Verhoef J, Merkus F. Nasal absorption of 17-beta-estradiol and progesterone from a dimethyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion formulation in rats. *Int J Pharm* 1990; 64: 61–6.

11. Hermens W, Deurloo M, Romeijn S, Verhoef J, Merkus F. Nasal absorption enhancement of 17- $\beta$ -estradiol by dimethyl- $\beta$ -cyclodextrin in rabbits and rats. *Pharm Res* 1990; 7: 500–3.

12. Hermens W, Belder C, Merkus J, Hooymans P, Verhoef J, Merkus F. Intranasal estradiol administration to oophorectomized women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 40: 35–41.

13. Hermens W, Belder C, Merkus J, Hooymans P, Verhoef J, Merkus F. Intranasal administration of estradiol in combination with progesterone in oophorectomized women: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 43: 65–70.

14. Studd J, Pornel B, Marton I, Bringer J, Varin C, Tsouderos Y, Christiansen C. Ef-



**Dr. med. Felix Stonek**

*Geboren 1974 in Wien, HTL für Biochemie von 1988–1993, Medizinstudium an der Universität Wien von 1994–1999, Promotion 1999. 1999–2000 Lehrpraktikant im Menox-Ambulatorium zur Diagnostik und Therapie des klimakterischen Syndroms, seit 1. 1. 2001 Vertragsassistent an der Abteilung für*

*Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung, AKH Wien (Leiter: Univ.-Prof. DDr. Johannes C. Huber).*

*Seit 1997 freier wissenschaftlicher Mitarbeiter in den Forschungslabors der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung, AKH Wien. Themen: Erforschung der Wirkung von Stickstoffmonoxid und Kohlenmonoxid in Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Etablierung einer Methode zur quantitativen Bestimmung von Kohlenmonoxid in Zellkulturüberständen; Die Bedeutung von Caspasen in der Ätiologie der Menstruationsblutung. Planung und Durchführung mehrerer klinischer Studien in der Hormonambulanz des AKH.*

*Publikationen in nationalen und internationalen Journalen.*

**Korrespondenzadresse:**

*Dr. med. Felix Stonek  
 Univ.-Klinik für Frauenheilkunde  
 Klin. Abt. f. Gyn. Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung  
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20*

ficacy and acceptability of intranasal 17 $\beta$ -oestradiol for menopausal symptoms: randomized dose-response study. *Lancet* 1999; 353: 1574–8.

15. Nogradi M. Dimethyl- $\beta$ -cyclodextrin. *Drugs Future* 1984; 9: 577–8.

16. Technologie Servier, Orleans – France. The in vitro metabolism of [14C]-RAMEB and [14C]-17 $\beta$ -estradiol by nasal epithelium of rat, dog, monkey and man. Internal Report. PB-93-21400-028. NP6447

17. Jones N, Quraishi S, Mason J. The nasal delivery of systemic drugs. *Int J Clin Pract* 1997; 51: 308–11.

18. Lievertz R. Pharmacology and pharmacokinetics of estrogens. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1289–93.

19. Robinson JA, Spelsberg T. Mode of action at the cellular level with specific reference to bone cells. *Estrogens and Antiestrogens* 1997; 5: 43–62.

20. Lopes P, Merkus HM, Nauman J, Bruschi F, Foidart JM, Calaf J. Efficacy and tolerability of intranasal and transdermal estradiol in early postmenopausal women. Abstract presented at the 9<sup>th</sup> International Menopause Society World Congress on the Menopause, 1999; Oct 17–21.

21. Garnero P, Tsouderos Y, Marton I, Pelissier C, Varin C, Delmas PD. Effects of intranasal 17 $\beta$ -estradiol on bone turnover and serum insulin-like growth factor I in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84: 2390–7.

22. Mattsson L, Christiansen C, Colau JC, Palacios S, Kenemans P, Bergeron C, Chervallier O. Clinical equivalence of intranasal and oral 17 $\beta$ -estradiol for menopausal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 545–52.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)