

Kuhl (1986) - Hormonsubstitution durch Injektionspräparate und Hautimplantate [Hormone substitution by injectable preparations and skin implants]

Citation

- Kuhl, H. (1986). Hormonsubstitution durch Injektionspräparate und Hautimplantate. [Hormone substitution by injectable preparations and skin implants.] *Der Gynäkologe*, 19(4), 241–247. [\[Google Scholar\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PDF\]](#)

English Translated

Gynäkologe (1986) 19: 241–247

Hormone substitution by injectable preparations and skin implants

H. Kuhl

Center for Gynecology and Obstetrics at the J. W. Goethe University in Frankfurt am Main

Normally, the oral form of application is preferred for the substitution therapy of menopausal symptoms, as this allows the dose to be quickly adjusted to the needs and, if necessary, the treatment to be stopped immediately. However, during the primary liver passage of the estrogens after intestinal absorption there is a change in many hepatic metabolic processes, because estrogen concentrations are 4 to 5 times as high in the portal venous blood as in the peripheral circulation. The result is an increase in various serum proteins, which, however, is of no great importance in the case of adequate substitution therapy with the natural estrogens estradiol, estrone, or estriol and in the case of lipoproteins (with regard to the prophylaxis of atherosclerosis) can even be regarded as a beneficial side effect. When ingested orally, the natural estrogens are heavily metabolized; For example, most of the ingested estradiol is already converted into the weakly effective estrone in the gastrointestinal mucosa and then in the liver.

If gastrointestinal complaints, nausea and vomiting occur, especially with higher estrogen doses, a parenteral form of administration can be considered. Depot preparations that are injected intramuscularly or – as practiced in the USA and Great Britain – are implanted subcutaneously are an alternative if regular intake is not guaranteed or is bothersome.

Because of the problematic permanent estrogenic stimulus on the endometrium, the methods are particularly suitable for hysterectomized women and, since there are suitable combinations of estrogens with androgens, for patients with psychosexual problems or depression. A certain advantage can also be seen in the fact that the women are under regular medical supervision because of the injections. It can be a disadvantage that the treatment cannot be interrupted immediately if side effects occur.

Since the rapid metabolism in the gastrointestinal tract and in the liver is circumvented in the case of parenteral administration, significantly lower doses are sufficient overall. For example, regular injections of 4 mg estradiol valerate at intervals of 2 to 4 weeks correspond in their clinical effect to the daily oral intake of about 2 mg estradiol valerate. In addition, because the primary liver passage is avoided, there are hardly any changes in liver metabolism; on the other hand, this also means that the beneficial effects of the estrogens on the lipoproteins are less pronounced. So if one also strives for atherosclerosis prophylaxis with an estrogen substitution, one should give preference to oral therapy; the same is apparently true of the prophylaxis of osteoporosis.

Injectable preparations

1. Estrogen preparations

Various estradiol esters with a depot effect are available for the replacement therapy of climacteric symptoms, primarily estradiol valerate (with or without androgen) and combinations of estradiol benzoate, estradiol phenylpropionate, and estradiol cypionate (= cyclopentylpropionate) with androgens. Esterification of estradiol with a fatty acid increases its solubility in oil so that it can be injected. The longer the fatty acid chain, the more lipophilic the substance and the longer the depot effect. After the intramuscular injection, the ester is initially released from the injection site with a delay and is partly stored in the adipose tissue. From this secondary depot the substance is gradually released into the circulatory system and very quickly split up in the liver, but also in the blood and tissue, enzymatically into estradiol and fatty acids, so that the entire applied preparation is biologically available as estradiol. A direct effect of the estradiol esters is unlikely since, for example, the binding affinity of the estradiol valerate for the estrogen receptor is only 2% that of the estradiol.

After the intramuscular injection of 4 mg estradiol valerate, the serum concentration of estradiol increases within 3 to 5 days to a maximum of about 400 pg/ml, after which it falls again with a half-life of 4 to 5 days [6] (Fig. 1). After 2 weeks the serum level has reached 50 pg/ml. Since the therapeutic effect depends on the serum concentration of estradiol, an improvement in menopausal symptoms can only be expected for 2 to 3 weeks after the injection of 4 mg. For example, an estradiol level of 60 pg/ml leads to an improvement in the vasomotor symptoms in half of the patients, while 120 pg/ml completely eliminates the symptoms [27]. However, there are great individual differences in the estradiol levels of the individual women, so that the clinical effect is also very different. However, no significant estradiol level was found in any patient for a period of 2 weeks after the injection of 4 mg estradiol valerate [20]. If 10 mg of estradiol valerate are administered intramuscularly, the estradiol level even rises to around 1200 pg/ml within 24 hours, but the kinetics roughly corresponds to that of a dose of 4 mg (Fig. 1); after 10 days the estradiol concentration is 120 pg/ml and after 25 days it is 15 pg/ml [23]. Injection of a combination of 2.5 mg estradiol benzoate and 10 mg estradiol phenylpropionate results in an estradiol level of approximately 1200 pg/ml within 24 hours, which then drops to 140 pg/ml in the following 10 days. The estrone level only reaches a value of 600 pg/ml after one day and is at 100 pg/ml after 10 days [23].

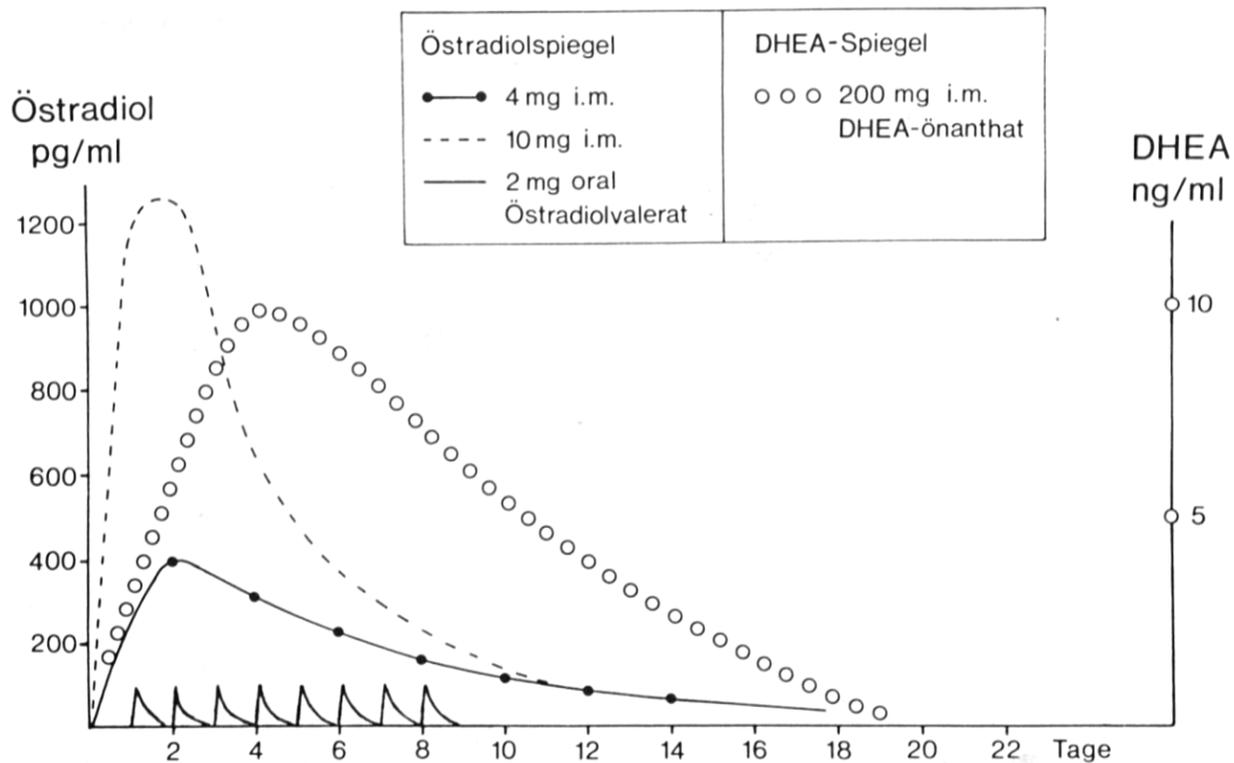


Figure 1. Serum concentrations of estradiol after a single intramuscular injection of 4 mg or 10 mg estradiol valerate or during daily oral intake of 2 mg estradiol valerate and dehydroepiandrosterone (DHEA) after a single intramuscular injection of 200 mg DHEA enanthate [6, 7, 23]

Estradiol cypionate has a longer depot effect than estradiol valerate or estradiol benzoate, since it is more lipophilic and is released more slowly from the depot, so that the peak value of estradiol in the serum is lower and is reached with a greater delay. Three to 6 days after the injection of 5 mg estradiol cypionate one finds a maximum estradiol level averaging 340 pg/ml, whereby the individual fluctuations with peaks between 200 and 900 pg/ml are relatively large [20]. In contrast, the injection of 5 mg estradiol valerate leads to a maximum serum estradiol of 670 pg/ml with a fluctuation range between 330 and 1400 pg/ml after just 2 to 3 days. With intramuscular administration of 5 mg estradiol benzoate, the maximum estradiol level (approximately 940 pg/ml) occurs after 1 to 2 days, with a particularly strong fluctuation between 450 and 2500 pg/ml [20]. In contrast to oral intake, in which most of the estradiol is converted into estrone in the intestinal mucosa and in the liver, the serum concentrations of estrone reach only 30 to 40% of the values of estradiol after intramuscular administration. Due to the high estradiol level, a very good clinical effect can be expected during the first two weeks after the injection, which even exceeds the effect of a daily oral therapy with 2 mg estradiol valerate. The intramuscular injection of 4 mg estradiol valerate is sufficient to eliminate the clinical symptoms and normalize the vaginal cytological picture. However, due to the rapid drop in estradiol concentrations, the hot flashes may recur after 3 weeks. Otherwise, the effects correspond to those of oral estrogen treatment.

The strong estrogenic stimulus manifests itself in a complete proliferation of the endometrium, which after some time can lead to hyperplasia of the endometrium. In connection with the rapid drop in the estradiol level after the maximum has been exceeded, breakthrough bleeding often occurs between the first and third weeks after the injection [24]. Therefore, the method is more suitable for hysterectomized women.

Otherwise, an additional progestogen would have to be administered cyclically over 10 to 13 days per month in order to prevent the development of hyperplasia and to reduce the risk of endometrial cancer. As a result of the sometimes very high estradiol concentrations, edema and breast tension often occur.

2. Estrogen–androgen preparations

It is true that estrogen therapy can eliminate or ameliorate certain disturbances in sexual life which originate from atrophic changes in the genitals or from neurovascular disturbances; however, it has no direct stimulating effect on the libido [11]. Some cases of anorgasmia or loss of libido, some of which are androgen-dependent, can be treated quite effectively with estrogen–androgen combinations [4, 12]. In addition to the increase in libido, the androgen has a stabilizing effect and other improvements in general well-being, depressive moods, tiredness and lack of drive, and concentration come into play.

The administration of androgens alone has no effect on vasomotor symptoms [29]. For the therapy of menopausal symptoms, however, it is important that the androgens do not impair the beneficial effect of the estrogens; only with regard to the proliferative effect of estrogens on the endometrium and vaginal epithelium does testosterone – but not DHEA – appear to have an inhibitory effect.

Because of the effects of androgens on the psyche and libido, it must be expected that some patients will develop an addiction-like dependence. This also explains the finding that in women without hormone substitution the menopausal symptoms on average lasted 4.5 years, under estrogen therapy lasted 5.4 years, under treatment with an estrogen–DHEA combination lasted 6.4 years, and with an estrogen–testosterone combination lasted even 12.9 years [13]. Since treatment with estrogen–testosterone preparations can also lead to pronounced virilization symptoms, these should be avoided if possible and a combination of estrogen with the weak androgen DHEA (prasterone) should be preferred [13].

This therapy can be of particular importance for postmenopausal women who are being treated with corticosteroids, since all sex steroids are reduced in them because of the adrenal suppression.

By using a depot preparation of 4 mg estradiol valerate and 200 mg prasterone enanthate (DHEA enanthate) every 4 weeks, menopausal women can become symptom-free. While the estradiol level is only increased in the first two weeks after the injection (Fig. 1), the DHEA depot has a longer effect. After reaching a maximum 4 days after the injection with peak values between 10 and 25 ng/ml, the DHEA level falls with a half-life of 9 days and only reaches the values before treatment after an average of 18 days [7] (Fig. 1). About 1% of the DHEA is converted into testosterone via androstenedione [14], so that there may be a slight increase in the two androgens in the serum. After injecting the preparation three times at an interval of 4 weeks, half of the women had a testosterone level of 0.8 ng/ml [19], which is the upper limit of normal for women with a normal cycle. Since the testosterone levels in these women show an increasing tendency during the three-month treatment, one can assume a certain accumulation, which could be responsible for the prolonged clinical effect, even if the estradiol and DHEA concentrations fall to the initial values before the next injection. DHEA can be converted directly or indirectly into estrone, but this has no noticeable effect on estrogen levels. The serum concentrations of gonadotropins and corticosteroids are hardly changed either.

The duration of the injection of 4 mg estradiol valerate/200 mg DHEA enanthate varies greatly from person to person, presumably depending on the levels of estradiol, DHEA, and testosterone. On average it is 4 weeks, but it can last for 8 weeks. Over 80% of women experience a marked improvement or elimination of hot flashes, sweats, and sleep disorders, and the effect is only absent in around 5% [1, 19,

23, 24]. The effect occurs already 2 to 4 days after the injection and reaches its maximum after the 2nd or 3rd injection. Since the duration of action can be lengthened with repeated use, the time intervals between the injections should be adapted to the needs. In general, injections every 4 weeks are sufficient. Even if some of the women experience a gradual increase in testosterone levels to the upper limit of the normal range and above, neither virilizing effects nor androgenetic symptoms are to be expected. Even existing acne does not worsen. A number of subjective complaints such as dizziness, nervousness, irritability, depressive moods, palpitations, circulatory disorders, fatigue, poor concentration, memory, headaches, and atrophic changes in the urogenital tract are favorably influenced [14]. The treatment can even bring an improvement in the case of a loss of libido, but only in older women and only after several months of treatment. It is unlikely to be successful with younger women. Occasionally, temporary mastalgia can occur. Breakthrough bleeding, which is registered in around 2 to 5% of women – especially between the 10th and 20th day after the injection – requires abrasion. Although there is usually only moderate proliferation of the endometrium, 2% of women develop cystic glandular hyperplasia [19, 23]. DHEA does not affect the effects of estrogen on the endometrium or on the vaginal epithelium. If side effects occur, they are caused by estradiol, as DHEA hardly changes the hepatic metabolism.

In younger obese women, the preparation appears to have a catabolic effect, as a decrease in body weight of around 15 kg within one year has been reported [1]. This effect may be related to the increased DHEA levels in these women (compared to older obese women) taking treatment.

When using other estrogen–androgen combinations that contain a testosterone ester as an androgen component, the serum concentrations of testosterone can reach values similar to those in men. For example, after injecting 4 mg of estradiol valerate and 90 mg of testosterone enanthate, the testosterone level rises to values of up to 6 ng/ml within 2 weeks [19]. At these high serum concentrations, the antiestrogenic effect of testosterone on the vaginal epithelium and the endometrium becomes noticeable, so that the risk of bleeding and endometrial hyperplasia is reduced, but vaginal application of an estrogen cream may be necessary. There is a considerable increase in libido, an improvement in many mental disorders, and general well-being increases. Because of the high testosterone levels, there is a risk that the patients will develop a certain dependency, so that from the 3rd week after the injection, when the testosterone level drops, withdrawal symptoms appear.

Of particular importance are the pronounced virilization symptoms (clitoral hypertrophy, broken voice, beard growth, seborrhea, or acne) which can occur when using estrogen–testosterone preparations and which the patient must be expressly informed about. Voice damage can have fatal consequences, especially for women in relevant professions such as teachers, singers, actresses, interpreters, and so on. The mean speaking pitch drops significantly, occasionally even into the range of the male pitch, and there is hoarseness and fragile voice [2]. This effect of testosterone cannot be prevented even by high-dose estrogens. After stopping androgen therapy, the speaking pitch can return to its previous level, but voice performance is often impaired.

Another disadvantage of using testosterone preparations is the possible unfavorable changes in lipid metabolism or lipoproteins, which can increase the risk of atherosclerosis. Because of these side effects, preparations that lead to high levels of testosterone in the serum should be avoided. If, however, such a treatment is already being carried out, one should first try to switch the patient to a preparation with DHEA and, if necessary, later switch to an estrogen–progestogen therapy. Even when switching from an estrogen–testosterone to an estrogen–DHEA preparation, a previously occurring hirsutism can recede and the voice can become noticeably lighter. Since this is sometimes a real weaning process, making the switch can be very difficult. In such cases, regular tapering is necessary, although the occasional administration of oral androgens can be helpful.

3. Progestogen preparations

If estrogens are contraindicated, treatment with high-dose progestogens is an alternative for treating vasomotor complaints. Since the nortestosterone derivatives, such as norethisterone, change the serum level of lipoproteins in an unfavorable way and thus represent a certain atherogenic risk, only progesterone derivatives should be used for this purpose. Normally, oral intake of 10 to 20 mg medroxyprogesterone acetate daily is recommended, as this makes the dose and effect easier to control. In certain cases, however, an injectable depot preparation may be more suitable, for example the depot medroxyprogesterone acetate, which is normally used as a so-called three-month injection for contraception. In high doses, the progestogen can significantly reduce hot flashes and sweats and should also be suitable for osteoporosis prophylaxis. However, it cannot replace estrogens in the treatment of genital atrophy and for atherosclerosis prophylaxis.

The intramuscular injection of the microcrystalline suspension of medroxyprogesterone acetate forms a crystalline depot at the injection site, from which the progestogen is slowly released into the circulation. After reaching a maximum on about the 10th day, the serum level of the progestogen falls only slowly, so that the substance can still be detected in the serum in some cases after 6 months [25]. However, there are great individual differences, and the duration of action varies between 8 and 20 weeks.

A clear improvement in the vasomotor symptoms can be seen just one week after the injection, although there are hardly any differences in the effects of 50, 100, or 150 mg [25]. Regular injections of 150 mg medroxyprogesterone acetate every 2 to 4 weeks lead to a rapid improvement in hot flashes in 70% of women and even to their complete elimination in a third. Only about 20% of the patients have no effect [16, 18]. The therapeutic success corresponds to that of a treatment with daily oral 0.6 mg conjugated estrogens. The frequent injections and the fact that rapid discontinuation is not possible are to be regarded as disadvantages of such a therapy.

The urinary excretion of calcium and hydroxyproline normalizes, which indicates an inhibition of bone resorption [16]. The gonadotropin levels are reduced by more than half, but most of the other serum parameters, for example the concentrations of TBG, thyroxine, aldosterone, adrenal androgens, and coagulation factors, are not influenced. The pattern of lipoproteins is also only changed slightly. Side effects include weight gain, edema, chest tension, depression, and abdominal discomfort, but no changes in blood pressure.

An important advantage of this treatment is that the endometrium becomes atrophic and hyperplasia is prevented. Occasionally, however, bleeding may occur irregularly, especially during perimenopause. Most of the time, they stop when treatment is interrupted and do not or rarely occur when therapy is restarted. Sometimes such bleeding can be stopped by taking an additional 5 to 10 mg medroxyprogesterone acetate daily [10]. If the bleeding does not stop, a curettage must be carried out.

Subcutaneous implants

In the US and UK, hot flashes and other menopausal symptoms are treated with subcutaneous implants of pellets containing estradiol (25 to 100 mg) or estradiol (50 mg) and testosterone (100 mg). The combination of estradiol and testosterone in particular can bring about a significant improvement in patients with psychosexual disorders [4]. The testosterone levels are indeed very high, but the serum concentrations of free testosterone remain in the normal range despite a significant increase, so that androgenic symptoms are rare.

The method is particularly suitable for hysterectomized women; because of the permanent strong estrogen exposure – the estradiol levels are very high for several months – cystic glandular hyperplasia occurs in a large number of women and severe vaginal bleeding occurs [21, 28]. For this reason, women with an intact uterus require the additional administration of a progestogen for at least 13 days per month.

The implantation, which is performed on an outpatient basis and only takes about 5 minutes, requires a small surgical procedure. The pellets are implanted in the adipose tissue to ensure slow absorption. Preferred areas are the abdominal wall above the pubic hair, the buttocks, and the lower back. Under local anesthesia, the pellet is implanted through a cannula into the subcutaneous fatty tissue with the aid of a trocar. The sex steroids are released from this depot at a relatively constant rate, so that the implantation does not have to be repeated until after 4 to 12 months (usually after 6 months). A certain disadvantage of the method is that the implants can only be removed with a similar amount of effort. Occasionally, there may also be deposits of connective tissue, which can alter the rate of release of the steroids.

The implantation of an estradiol-containing pellet achieves an estradiol level that slowly rises over several weeks, which after reaching a maximum in the 2nd month remains at this level until about the 5th month before it slowly falls again. An implant of 25 mg estradiol achieves an estradiol level of 50 to 70 pg/ml, which drops to 35 to 40 pg/ml after 6 months [15], with 50 mg estradiol about 100 pg/ml with a decrease after 6 months to 50 to 60 pg/ml [9, 22, 29], and with an implant of 100 mg an estradiol level of 250 pg/ml [26]. Repeated implantations lead to a greater increase in the concentration of estradiol in the serum, as the older implants continue to release estradiol, albeit in smaller quantities. In this way, with implants of 50 mg estradiol, after some time an estradiol level of 150 pg/ml is obtained [29]. By avoiding the gastrointestinal metabolism of estradiol, the estrone level is only about half as high as the estradiol level; when a pellet of 100 mg estradiol is applied, a peak value of the estrone of 80 to 90 pg/ml is found between the 2nd and 3rd month [29].

The additional implantation of 100 mg testosterone leads to an increase in the testosterone level within 2 months to 1.5 to 2 ng/ml, which then gradually falls to 1.4 ng/ml (after 4 months) or 0.8 ng/ml (after 6 months) [8, 29]. The serum level of free testosterone increases from 0.6 to 2 pg/ml in the first month and falls to 1.3 pg/ml after 3 months [4]. Even at a dose of 200 mg, implantation of testosterone alone has no effect on vasomotor symptoms and gonadotropin levels [29]. The combination of estradiol and testosterone reduces the risk of bleeding due to the inhibitory effect of the androgen on the estrogen-dependent proliferation of the endometrium. On the other hand, the beneficial effects of estrogens on menopausal symptoms are not impaired, but are supported by the stabilizing effect of testosterone [4].

The effect of the estradiol–testosterone implant on the vasomotor symptoms is dependent on the estradiol level. At a value of over 100 pg/ml, hot flashes and sweats are eliminated in around 80 to 90% of women, and insomnia, depression, poor concentration, palpitations, headaches, and irritability are improved in around two-thirds of patients [5]. In a similarly effective way, most women with psychosexual disorders experience a noticeable increase in libido [4, 5]. In addition, urethral syndrome is eliminated in 30 to 50% of women, the collagen content of the skin is increased by 50%, and bone breakdown is inhibited.

Although the maximum hormone concentration occurs about a month after implantation, the optimal effect on hot flashes is only registered after 2 to 4 months. After that, the vasomotor symptoms can even recur, although the estradiol and testosterone levels are still in the upper normal range [4]. Accordingly, it is not

the absolute hormone concentrations but the drop in the estradiol level that seems to be decisive for the appearance of the symptoms [4].

Side effects, for example androgenic symptoms, occur relatively rarely; however, one singer complained about a change in her voice [4]. Blood pressure and body weight, carbohydrate metabolism, and most of the clinical–chemical serum parameters are not influenced. Only the serum levels and urinary excretion of calcium and phosphate are reduced [5, 15, 22, 26].

The lipoprotein levels are practically unchanged in the estradiol–testosterone implants [3, 4] – an indication that the increase in serum testosterone prevents the positive effect of estradiol, but with parenteral administration the negative influence of androgens is much lower than when taken orally. If estradiol is implanted without the testosterone, there is a clear increase in HDL, HDL₂, and HDL₃, a slight reduction in LDL in the serum, but no changes in cholesterol and triglycerides [3, 9, 15, 26].

The gonadotropin levels are lowered by about 60% with an implant of 50 mg estradiol for 3 months [3, 29], while with 100 mg estradiol, LH decreases by 70% and FSH by 90% [26, 29]; the gonadotropins are even more suppressed by the implantation of the estradiol–testosterone combination [5].

Apparently, an evenly increased estradiol level over several months has an increased proliferative effect on the endometrium; cystic glandular hyperplasia occurs in more than half of women with 50 mg estradiol implants [28, 30]. Even a 10-day cyclical dose of 5 mg norethisterone is not sufficient to prevent hyperplasia. This is only possible if the progestogen is administered on at least 13 days per month [5, 21, 28].

Most side effects, however, are caused by the relatively high progestogen dose, especially premenstrual tension (in 30 to 40% of women) and dysmenorrhea (in 10 to 15%) [5]. However, they decrease significantly when the norethisterone dose is reduced to 2.5 mg; normally a dosage of even 1 mg norethisterone should be sufficient to prevent hyperplasia, provided that it is given for 13 days per month. Breast tension, hirsutism, acne, mastopathies, and intermenstrual bleeding (in 15% of women) can also appear as side effects [5].

The attempt to achieve iatrogenic amenorrhea by additionally taking a progestogen daily to the estradiol implant – as is possible with a suitable oral estrogen–progestogen combination therapy – was not very successful. The uninterrupted daily intake of different doses of norethisterone led to amenorrhea in only slightly more than half of the patients, although the endometrium was atrophic in 90% of the women [17]. Because of the very frequent irregular bleeding, many patients stopped the therapy.

Literature

1. Abrahamsson L, Hackl H (1981) Catabolic effects and the influence on hormonal variables under treatment with Gynodian-Depot or dehydroepiandrosterone (DHEA) oenanthate. *Maturitas* 3: 225
2. Arndt HJ (1974) Stimmstörungen nach Behandlung mit androgenen und anabolen Hormonen. *MMW* 116: 1715
3. Brook JG, Aviram M, Oettinger M, Sharf M (1982) The effect of oestrogen implants on high density lipoproteins and its subfraction in women in their pre-mature menopause. *Maturitas* 4: 257
4. Burger HG, Hailes J, Menelaus M, Nelson J, Hudson B, Balazs N (1984) The management of persistent menopausal symptoms with oestradiol-testosterone implants: clinical, lipid and hormonal results. *Maturitas* 6: 351
5. Cardozo L, Gibb DMF, Tuck SM, Thom MH, Studd JWW, Cooper DJ (1984) The effects of subcutaneous hormone implants during the climacteric. *Maturitas* 5: 177
6. Düsterberg B, Nishino Y (1982) Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerat. *Maturitas* 4: 315

7. Düsterberg B, Wendt H (1983) Plasma levels of dehydroepiandrosterone and 17 β -estradiol after intramuscular administration of Gynodian-Depot in 3 women. *Hormone Res* 17: 84
8. Farish E, Fletcher CD, Hart DM, Al Azzawi F, Abdalla HI, Grey CE (1984) The effects of hormone implants on serum lipoprotein and steroid hormones in bilaterally oophorectomised women. *Acta Endocrinol* 106: 116
9. Fletcher CD, Farish E, Hart DM, Barlow DH, Gray CE, Conaghan CJ (1986) Long-term hormone implant therapy – effects on lipoproteins and steroid levels in post-menopausal women. *Acta Endocrinol* 111: 419
10. Fraser IS (1983) A survey of different approaches to management of menstrual disturbances in women using injectable contraceptives. *Contraception* 28: 385
11. Greeblatt R (1979) An endocrinologist comments on hormones for sexual dysfunction. *Female Patient* 4: 43
12. Hailes J, Burger H (1984) Management of persistent menopausal symptoms with oestradiol-testosterone implants: clinical, biochemical and hormonal results. *Maturitas* 6: 124
13. Kaiser R (1984) Duration of the climacteric syndrome in women treated by hormonal substitution and in controls. *Maturitas* 5: 207
14. Lauritzen C (1980) Erfahrungen in der Behandlung klimakterischer Beschwerden mit Depot-Injektionen von Östradiolvalerianat-Dehydroepiandrosteronönanthrat. *Therapiewoche* 30: 1736
15. Lobo RA, March CM, Goebelsmann U, Krauss RM, Mishell DR (1980) Subdermal estradiol pellets following hysterectomy and oophorectomy: Effect upon serum estrone, estradiol, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, corticosteroid binding globulin-binding capacity, testosterone-estradiol binding globulin-binding capacity, lipids, and hot flushes. *Am J Obstet Gynecol* 138: 714
16. Lobo RA, McCormick W, Singer F, Roy S (1984) Depo-medroxyprogesterone acetate compared with conjugated estrogens for the treatment of postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 63: 1
17. Magos AL, Brincat M, O'Dowd T, Wardle PJ, Schlesinger P, Studd JWW (1985) Endometrial and menstrual response to subcutaneous oestradiol and testosterone implants and continuous oral progestogen therapy in postmenopausal women. *Maturitas* 7: 297
18. Morrison JC, Martin DC, Blair RA, Anderson GD, Kincheloe BW, Bates GW, Hendrix JW, Rivlin ME, Forman EK, Propst MG, Needham IR (1980) The use of medroxyprogesterone acetate for relief of climacteric symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 138: 99
19. Nyholm H, Plesner R (1979) Serum testosterone, FSH/LH and urinary excretion of estrogens and corticoids during treatment with an injectable, longacting estrogen-DHEA preparation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 58: 385
20. Oriowo MA, Landgren B-M, Stenström B, Diczfalusy E (1980) A comparison of the pharmacokinetic properties of three estradiol esters. *Contraception* 21: 415
21. Paterson MEL, Wade-Evans T, Sturdee DW, Thom MH, Studd JWW (1980) Endometrial disease after treatment with oestrogens and progestogens in the climacteric. *Br Med J* 1: 822
22. Ralston SH, Fogelman I, Leggate J, Hart DM, Farrish E, Fletcher CD, McIntosh W, Barlow D (1984) Effect of subdermal oestrogen and oestrogen/testosterone implants on calcium and phosphorus homeostasis after oophorectomy. *Maturitas* 6: 341
23. Rauramo L, Punnonen R, Kaihola H-L, Grönroos M (1979) Serum estrone, estradiol and oestrone concentrations in castrated women during intramuscular oestradiol-valerate and oestradiolbenzoate-oestradiolphenylpropionate therapy. *Maturitas* 2: 53
24. Rieder E (1972) Zur Therapie klimakterischer Störungen. *Wiener Med Wochenschr* 22: 317
25. Schiff I (1982) The effects of progestins on vasomotor flushes. *J Reprod Med* 27 [Suppl]: 498
26. Sharf M, Oettinger M, Lanir A, Kahana L, Yeshurun D (1985) Lipid and lipoprotein levels following pure estradiol implantation in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 19: 207
27. Steingold KA, Laufer L, Chetkowski RJ, DeFazio JD, Matt DW, Meldrum DR, Judd HL (1985) Treatment of hot flashes with transdermal estradiol administration. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 627
28. Studd JWW, Thom MH, Paterson MEL, Wade-Evans T (1980) The prevention and treatment of endometrial pathology in postmenopausal women receiving exogenous estrogens. In: Pasetto N, Paoletti R, Ambrus JL (Ed) *The menopause and postmenopause*. MTP Press, Lancaster, p 127
29. Thom M H, Collins WP, Studd JWW (1981) Hormonal profiles in postmenopausal women after therapy with subcutaneous implants. *Br J Obstet Gynaecol* 88: 426
30. Whitehead MI, Townsend PT, Pryse-Davies J, Ryder TA, King RJB (1981) Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium. *N Engl J Med* 305: 1599

Abteilung für gynäkologische Endokrinologie
Zentrum der Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
D-6000 Frankfurt am Main 70

German Original

Gynäkologe (1986) 19: 241–247

Hormonsubstitution durch Injektionspräparate und Hautimplantate

H. Kuhl

Zentrum der Frauenheilkunde und Geburtshilfe der J. W. Goethe-Universität Frankfurt am Main

Normalerweise wird für die Substitutionstherapie klimakterischer Beschwerden die orale Applikationsform bevorzugt, da man auf diese Weise die Dosis rasch den Bedürfnissen anpassen und die Behandlung – wenn nötig – sofort abbrechen kann. Allerdings kommt es während der primären Leberpassage der Östrogene nach der intestinalen Absorption zu einer Veränderung vieler hepatischer Stoffwechselforgänge, denn im Portalvenenblut findet man 4- bis 5mal so hohe Östrogenkonzentrationen wie im peripheren Kreislauf. Die Folge ist ein Anstieg verschiedener Serumproteine, der aber bei einer adäquaten Substitutionstherapie mit den natürlichen Östrogenen Östradiol, Östron oder Östriol ohne größere Bedeutung ist und im Fall der Lipoproteine (im Hinblick auf eine Prophylaxe der Atherosklerose) sogar als günstige Nebenwirkung betrachtet werden kann. Bei der oralen Einnahme sind die natürlichen Östrogene einer starken Metabolisierung unterworfen; schon in der gastrointestinalen Mukosa und anschließend in der Leber wird z. B. der größte Teil des eingenommenen Östradiols in das schwach wirksame Östron umgewandelt.

Wenn es vor allem bei höheren Östrogendosen, zu gastrointestinalen Beschwerden, Übelkeit und Erbrechen kommt, kann man eine parenterale Applikationsform in Erwägung ziehen. Depot-Präparate, die intramuskulär injiziert oder – wie in den USA und in Großbritannien praktiziert – subkutan implantiert werden stellen eine Alternative dar, wenn eine regelmäßige Einnahme nicht gewährleistet oder lästig ist.

Die Methoden eignen sich wegen des problematischen östrogenen Dauerstimulus auf das Endometrium besonders für hysterektomierte Frauen und, da es geeignete Kombinationen der Östrogene mit Androgenen gibt, für Patientinnen mit psychosexuellen Problemen oder Depressionen. Ein gewisser Vorteil ist auch darin zu sehen, daß die Frauen wegen der Injektionen unter einer regelmäßigen ärztlichen Aufsicht stehen. Von Nachteil kann es sein, daß die Behandlung bei Auftreten von Nebenwirkungen nicht sofort unterbrochen werden kann.

Da bei der parenteralen Applikation die rasche Metabolisierung im Magen-Darm-Trakt und in der Leber umgangen wird, kommt man insgesamt mit wesentlich niedrigeren Dosierungen aus. Beispielsweise entsprechen regelmäßige Injektionen von 4 mg Östradiolvalerat im Abstand von 2 bis 4 Wochen in ihrer klinischen Wirkung der täglichen oralen Einnahme von etwa 2 mg Östradiolvalerat. Zudem treten wegen der Vermeidung der primären Leberpassage kaum Veränderungen des Leberstoffwechsels in Erscheinung; dies bedeutet andererseits aber auch daß die günstigen Wirkungen der Östrogene auf die Lipoproteine weniger ausgeprägt sind. Wenn man also mit einer Östrogensubstitution auch eine

Atherosklerose-Prophylaxe anstrebt, sollte man der oralen Therapie den Vorzug geben; ähnliches gilt allem Anschein nach für die Prophylaxe der Osteoporose.

Injektionspräparate

1. Östrogenpräparate

Für die Substitutionstherapie klimakterischer Beschwerden stehen verschiedene Östradiolester mit Depot-Wirkung zur Verfügung, in erster Linie das Östradiolvalerat (mit oder ohne Androgen) sowie Kombinationen von Östradiolbenzoat Östradiolphenylpropionat und Östradiolcipionat (= cyclopentylpropionat) mit Androgenen. Durch die Veresterung des Östradiols mit einer Fettsäure erhöht sich seine Löslichkeit in Öl, so daß es injiziert werden kann. Je länger die Fettsäurekette ist, umso lipophiler ist die Substanz und umso anhaltender ist der Depoteffekt. Nach der intramuskulären Injektion wird der Ester zunächst mit Verzögerung von der Injektionsstelle aus freigesetzt und zum Teil im Fettgewebe gespeichert. Von diesem Sekundärdepot wird die Substanz allmählich an den Kreislauf abgegeben und recht schnell in der Leber, aber auch im Blut und Gewebe enzymatisch in Östradiol und die Fettsäure gespalten, so daß das gesamte applizierte Präparat als Östradiol biologisch verfügbar ist. Eine direkte Wirkung der Östradiolester ist unwahrscheinlich da z. B. die Bindungsaffinität des Östradiolvalerats zum Östrogenrezeptor nur 2% der des Östradiols beträgt.

Nach der intramuskulären Injektion von 4 mg Östradiolvalerat steigt die Serumkonzentration des Östradiols innerhalb von 3 bis 5 Tagen auf ein Maximum von etwa 400 pg/ml an, um danach mit einer Halbwertszeit von 4 bis 5 Tagen wieder abzufallen [6] (Abb. 1). Nach 2 Wochen hat der Serumspiegel den Wert von 50 pg/ml erreicht. Da der therapeutische Effekt von der Serumkonzentration des Östradiols abhängig ist, kann man nur für 2 bis 3 Wochen nach der Injektion von 4 mg mit einer Besserung der klimakterischen Beschwerden rechnen. Beispielsweise erreicht man mit einem Östradiolspiegel von 60 pg/ml bei der Hälfte der Patientinnen eine Besserung der vasomotorischen Symptome, während es bei 120 pg/ml zu einer völligen Beseitigung der Beschwerden kommt [27]. Allerdings gibt es große individuelle Unterschiede bei den Östradiolspiegeln der einzelnen Frauen, so daß auch der klinische Effekt sehr unterschiedlich ist. Man findet aber bei keiner Patientin über einen Zeitraum von 2 Wochen nach der Injektion von 4 mg Östradiolvalerat hinaus noch nennenswerte Östradiolspiegel [20]. Werden 10 mg Östradiolvalerat intramuskulär verabreicht, so steigt der Östradiolspiegel innerhalb von 24 Stunden sogar auf etwa 1200 pg/ml an, doch entspricht die Kinetik ungefähr der einer Dosis von 4 mg (Abb. 1); nach 10 Tagen findet man eine Östradiolkonzentration von 120 pg/ml und nach 25 Tagen von 15 pg/ml [23]. Die Injektion einer Kombination von 2,5 mg Östradiolbenzoat und 10 mg Östradiolphenylpropionat führt innerhalb von 24 Stunden zu einem Östradiolspiegel von etwa 1200 pg/ml, der dann in den folgenden 10 Tagen auf 140 pg/ml abfällt. Der Östronspiegel erreicht nach einem Tag nur einen Wert von 600 pg/ml und befindet sich nach 10 Tagen bei 100 pg/ml [23].

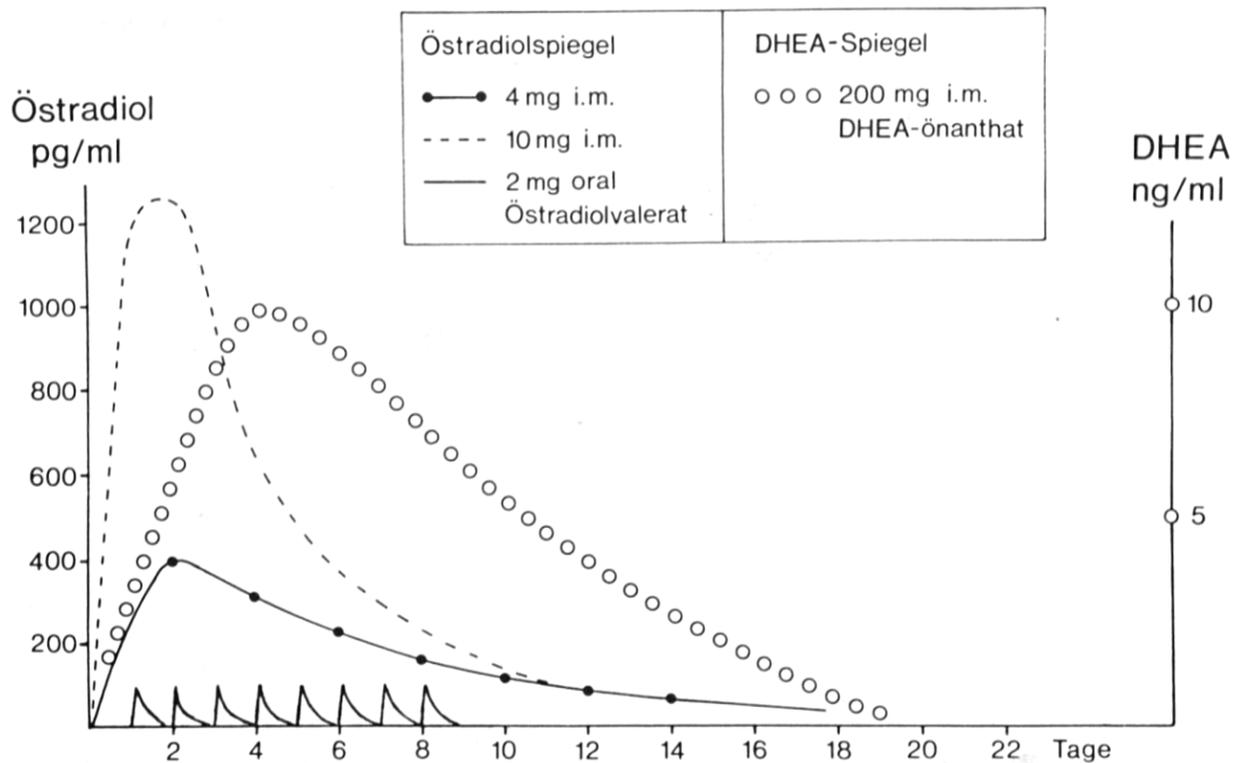


Abb. 1. Serumkonzentrationen des Östradiols nach einmaliger intramuskulärer Injektion von 4 mg oder 10 mg Östradiolvalerat bzw. während der täglichen oralen Einnahme von 2 mg Östradiolvalerat sowie des Dehydroepiandrosterons (DHEA) nach einmaliger intramuskulärer Injektion von 200 mg DHEA-önanthath [6, 7, 23]

Östradiolcypionat hat einen längeren Depoteffekt als Östradiolvalerat oder Östradiolbenzoat, da es lipophiler ist und langsamer aus dem Depot abgegeben wird, so daß der Gipfelwert des Östradiols im Serum niedriger ist und mit größerer Verzögerung erreicht wird. Drei bis 6 Tage nach der Injektion von 5 mg Östradiolcypionat findet man einen maximalen Östradiolspiegel von durchschnittlich 340 pg/ml, wobei die individuellen Schwankungen mit Gipfelwerten zwischen 200 und 900 pg/ml relativ groß sind [20]. Die Injektion von 5 mg Östradiolvalerat führt dagegen schon nach 2 bis 3 Tagen zu einem Maximum des Serum-Östradiols von 670 pg/ml mit einem Schwankungsbereich zwischen 330 und 1400 pg/ml. Bei intramuskulärer Gabe von 5 mg Östradiolbenzoat tritt der maximale Östradiolspiegel (etwa 940 pg/ml) schon nach 1 bis 2 Tagen auf, wobei er zwischen 450 und 2500 pg/ml besonders stark schwankt [20]. Im Gegensatz zur oralen Einnahme, bei der der größte Teil des Östradiols in der intestinalen Mukosa und in der Leber in Östron umgewandelt wird, erreichen die Serumkonzentrationen des Östrons nach intramuskulärer Applikation nur 30 bis 40% der Werte des Östradiols. Aufgrund der hohen Östradiolspiegel kann man während der ersten beiden Wochen nach der Injektion mit einer sehr guten klinischen Wirkung rechnen, die sogar den Effekt einer täglichen oralen Therapie mit 2 mg Östradiolvalerat übertrifft. Die intramuskuläre Injektion von 4 mg Östradiolvalerat reicht aus, um die klinischen Beschwerden zu beseitigen und das vaginalzytologische Bild zu normalisieren. Allerdings kann es wegen des raschen Abfalls der Östradiolkonzentrationen nach 3 Wochen zu einem erneuten Auftreten der Hitzewallungen kommen. Im übrigen entsprechen die Wirkungen denen einer oralen Östrogenbehandlung.

Der starke östrogene Stimulus macht sich in einer vollständigen Proliferation des Endometriums bemerkbar, die nach einiger Zeit zu einer Hyperplasie des Endometriums führen kann. Im Zusammenhang mit dem raschen Abfall des Östradiolspiegels nach Überschreiten des Maximums treten zwischen der ersten und dritten Woche nach der Injektion häufig Durchbruchblutungen auf [24]. Deshalb ist die Methode eher für hysterektomierte Frauen geeignet. Andernfalls müßte zyklisch über 10 bis 13 Tage pro Monat ein Gestagen zusätzlich verabreicht werden, um die Entwicklung einer Hyperplasie zu verhindern und das Risiko eines Endometriumkarzinoms zu verringern. Als Folge der teilweise sehr hohen Östradiolkonzentrationen treten häufig auch Ödeme und Brustspannungen auf.

2. Östrogen-Androgen-Präparate

Eine Östrogentherapie kann zwar gewisse Störungen des Sexuallebens beseitigen oder bessern, die von atrophischen Veränderungen am Genitale oder von neurovaskulären Störungen ausgehen; sie hat aber keinen direkten stimulierenden Effekt auf die Libido [11]. Manche Fälle von Anorgasmie bzw. Libidoverlust, die zum Teil androgenabhängig sind, kann man recht wirksam mit Östrogen-Androgen-Kombinationen behandeln [4, 12]. Neben der Steigerung der Libido kommt noch eine robrierende Wirkung des Androgens, u. a. eine Besserung des allgemeinen Wohlbefindens, depressiver Verstimmungen, der Müdigkeit sowie der Antriebs- und Konzentrationsschwäche, zum Tragen.

Die alleinige Gabe von Androgenen hat keine Wirkung auf vasomotorische Symptome [29]. Es ist aber für die Therapie klimakterischer Beschwerden wichtig, daß die Androgene die günstige Wirkung der Östrogene nicht beeinträchtigen; lediglich hinsichtlich der proliferativen Wirkung der Östrogene auf das Endometrium und Vaginalepithel scheint Testosteron – nicht aber DHEA – einen Hemmeffekt auszuüben.

Wegen der Wirkungen der Androgene auf die Psyche und Libido muß damit gerechnet werden, daß sich bei manchen Patientinnen eine suchartige Abhängigkeit entwickelt. Damit läßt sich auch der Befund erklären daß bei Frauen ohne Hormonsubstitution die klimakterischen Beschwerden im Durchschnitt 4,5 Jahre, unter einer Östrogentherapie 5,4 Jahre unter einer Behandlung mit einer Östrogen-DHEA-Kombination 6,4 Jahre und mit einer Östrogen-Testosteron-Kombination sogar 12,9 Jahre andauern [13]. Da es zudem unter der Behandlung mit Östrogen-Testosteron-Präparaten zu ausgeprägten Virilisierungserscheinungen kommen kann, sollten diese nach Möglichkeit vermieden und eine Kombination von Östrogenen mit dem schwachen Androgen DHEA (Prasteron) bevorzugt werden [13].

Von besonderer Bedeutung kann diese Therapie für postmenopausale Frauen sein, die mit Kortikosteroiden behandelt werden, da bei ihnen wegen der adrenalen Suppression sämtliche Sexualsteroiden erniedrigt sind.

Durch die Anwendung eines Depotpräparats aus 4 mg Östradiolvalerat und 200 mg Prasteronönanth (DHEA-önanth) in Abständen von 4 Wochen können klimakterische Frauen beschwerdefrei werden. Während der Östradiolspiegel nur in den ersten zwei Wochen nach der Injektion erhöht ist (Abb. 1), geht von dem DHEA-Depot eine längere Wirkung aus. Nach Erreichen eines Maximums 4 Tage nach der Injektion mit Gipfelwerten zwischen 10 und 25 ng/ml fällt der DHEA-Spiegel mit einer Halbwertszeit von 9 Tagen ab und erreicht erst nach durchschnittlich 18 Tagen die Werte vor der Behandlung [7] (Abb. 1). Das DHEA wird zu etwa 1% über Androstendion in Testosteron umgewandelt [14], so daß es zu einem leichten Anstieg der beiden Androgene im Serum kommen kann. Nach dreimaliger Injektion des Präparats im Abstand von 4 Wochen findet man bei der Hälfte der Frauen einen Testosteronspiegel von 0,8 ng/ml [19], der damit die obere Normgrenze der Frauen mit Normalzyklus erreicht. Da die Testosteronspiegel bei diesen Frauen während der dreimonatigen Behandlung eine zunehmende

Tendenz zeigen, kann man von einer gewissen Kumulation ausgehen, die für den verlängerten klinischen Effekt verantwortlich sein könnte, auch wenn die Östradiol und DHEA-Konzentrationen vor der nächsten Injektion auf die Ausgangswerte fallen. DHEA kann zwar direkt oder indirekt in Östron umgewandelt werden, doch hat dies keine merkbareren Auswirkungen auf die Östrogenspiegel. Auch die Serumkonzentrationen der Gonadotropine und der Kortikosteroide werden kaum verändert.

Die Wirkungsdauer der Injektion von 4 mg Östradiolvalerat/200 mg DHEA-önanthrat schwankt individuell sehr stark, vermutlich in Abhängigkeit von den Östradiol-, DHEA- und Testosteronspiegeln. Im Durchschnitt beträgt sie 4 Wochen, kann aber sogar über 8 Wochen anhalten. Es kommt bei über 80% der Frauen zu einer starken Besserung oder Beseitigung der Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Schlafstörungen und nur bei etwa 5% bleibt die Wirkung aus [1, 19, 23, 24]. Die Wirkung tritt bereits 2 bis 4 Tage nach der Injektion ein und erreicht ihr Maximum nach der 2. oder 3. Injektion. Da sich bei mehrmaliger Anwendung die Wirkungsdauer verlängern kann, sollte man die Zeitabstände der Injektionen den Bedürfnissen anpassen. Im allgemeinen sind Injektionen im Abstand von 4 Wochen ausreichend. Auch wenn es bei einem Teil der Frauen zu einem allmählichen Anstieg des Testosteronspiegels bis zur oberen Grenze des Normalbereichs und darüber kommt, sind weder virilisierende Effekte noch androgenetische Erscheinungen zu erwarten. Selbst eine bestehende Akne verschlechtert sich nicht. Eine Reihe subjektiver Beschwerden wie Schwindel, Nervosität, Reizbarkeit, depressive Verstimmungen, Herzklopfen, Durchblutungsstörungen, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Gedächtnis, Kopfschmerzen sowie atrophische Veränderungen des Urogenitaltrakts werden günstig beeinflusst [14]. Die Behandlung kann sogar bei Libidoverlust eine Besserung bringen, allerdings nur bei älteren Frauen und erst nach mehrmonatiger Behandlung. Bei jüngeren Frauen ist nicht mit einem Erfolg zu rechnen. Gelegentlich kann vorübergehend eine Mastalgie auftreten. Durchbruchblutungen, die bei etwa 2 bis 5% der Frauen – vor allem zwischen dem 10. und 20. Tag nach der Injektion – registriert werden, erfordern eine Abrasio. Man findet zwar meist nur eine mäßige Proliferation des Endometriums, doch entwickelt sich bei 2% der Frauen eine zystischglanduläre Hyperplasie [19, 23]. DHEA beeinflusst weder die Wirkung des Östrogens auf das Endometrium noch auf das Vaginalepithel. Wenn Nebenwirkungen auftreten, so gehen sie vom Östradiol aus, da DHEA den hepatischen Stoffwechsel kaum verändert.

Bei jüngeren adipösen Frauen scheint das Präparat einen katabolen Effekt zu haben, denn es wurde über eine Abnahme des Körpergewichts um etwa 15 kg innerhalb eines Jahres berichtet [1]. Möglicherweise hängt diese Wirkung mit dem bei diesen Frauen (im Vergleich zu älteren adipösen Frauen) unter der Behandlung erhöhten DHEA-Spiegeln zusammen.

Bei der Anwendung anderer Östrogen-Androgen-Kombinationen, die als Androgenkomponente einen Testosteronester enthalten, können die Serumkonzentrationen des Testosterons Werte wie beim Mann erreichen. Beispielsweise steigt nach der Injektion von 4 mg Östradiolvalerat und 90 mg Testosteronönanthrat der Testosteronspiegel innerhalb von 2 Wochen auf Werte bis zu 6 ng/ml an [19]. Bei diesen hohen Serumkonzentrationen macht sich der Antiöstrogeneffekt des Testosterons auf das Vaginalepithel und das Endometrium bemerkbar, so daß das Risiko von Blutungen und Endometriumhyperplasien zwar vermindert, aber eventuell die vaginale Anwendung einer Östrogencreme notwendig ist. Es kommt zu einer erheblichen Steigerung der Libido, zur Besserung vieler psychischen Störungen, und das allgemeine Wohlbefinden nimmt zu. Wegen der hohen Testosteronspiegel besteht die Gefahr, daß die Patientinnen eine gewisse Abhängigkeit entwickeln, so daß ab der 3. Woche nach der Injektion, wenn der Testosteronspiegel absinkt, Entzugssymptome auftreten.

Von besonderer Bedeutung sind die ausgeprägten Virilisierungserscheinungen (Klitorishypertrophie, Stimmbruch, Bartwuchs, Seborrhoe oder Akne), die bei der Anwendung von Östrogen-Testosteron-Präparaten auftreten können und auf die man die Patientin ausdrücklich hinweisen

muß. Vor allem bei Frauen mit entsprechenden Berufen wie Lehrerinnen, Sängerinnen, Schauspielerinnen, Dolmetscherinnen usw. kann eine Stimmschädigung fatale Folgen haben. Die mittlere Sprechtonhöhe sinkt deutlich ab, gelegentlich sogar in den Bereich der männlichen Tonlage, und es kommt zu Heiserkeit und brüchiger Stimme [2]. Dieser Effekt des Testosterons kann auch durch hoch-dosierte Östrogene nicht verhindert werden. Nach Absetzen der Androgentherapie kann die Sprechtonlage wieder die alte Höhe erreichen, doch bleibt es häufig bei einer Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit der Stimme.

Ein weiterer Nachteil des Einsatzes von Testosteron-Präparaten sind die möglichen ungünstigen Veränderungen des Lipidstoffwechsels bzw. der Lipoproteine, die das Risiko einer Atherosklerose verstärken können. Wegen dieser Nebenwirkungen sollten Präparate, die zu hohen Testosteronkonzentrationen im Serum führen, vermieden werden. Wenn aber bereits eine solche Behandlung durchgeführt wird, sollte man versuchen, die Patientin zunächst auf ein Präparat mit DHEA umzustellen und gegebenenfalls später zu einer Östrogen-Gestagen-Therapie überzugehen. Schon bei einem Wechsel von einem Östrogen-Testosteron- auf ein Östrogen-DHEA-Präparat kann ein vorher aufgetretener Hirsutismus zurückgehen und die Stimme kann merklich heller werden. Da es sich manchmal um einen echten Entwöhnungsvorgang handelt, kann eine Umstellung sehr schwierig sein. In solchen Fällen ist ein regelrechtes Ausschleichen notwendig, wobei die gelegentliche Gabe von oralen Androgenen hilfreich sein kann.

3. Gestagenpräparate

Wenn Östrogene kontraindiziert sind, bietet sich zur Therapie vasomotorischer Beschwerden die Behandlung mit hoch-dosierten Gestagenen als Alternative an. Da die Nortestosteron-Derivate, wie z. B. das Norethisteron, die Serumspiegel der Lipoproteine in ungünstiger Weise verändern und dadurch ein gewisses atherogenes Risiko bedeuten, sollten dazu nur Progesteron-Derivate zur Anwendung kommen. Normalerweise ist zwar die orale Einnahme von 10 bis 20 mg Medroxyprogesteronacetat täglich zu empfehlen, da auf diese Weise Dosis und Wirkung leichter zu kontrollieren sind. In bestimmten Fällen kann aber ein injizierbares Depot-Präparat besser geeignet sein, z. B. das Depot-Medroxyprogesteronacetat, das normalerweise als sogenannte Dreimonatsspritze zur Kontrazeption eingesetzt wird. In hoher Dosierung kann das Gestagen nämlich Hitzewallungen und Schweißausbrüche deutlich reduzieren und dürfte auch zur Osteoporose-Prophylaxe geeignet sein. Allerdings kann es die Östrogene bei der Behandlung der Genitalatrophie und zur Atherosklerose-Prophylaxe nicht ersetzen.

Durch die intramuskuläre Injektion der mikrokristallinen Suspension des Medroxyprogesteronacetats bildet sich an der Injektionsstelle ein kristallines Depot, von dem aus das Gestagen langsam an den Kreislauf abgegeben wird. Nach Erreichen eines Maximums etwa am 10. Tag fällt der Serumspiegel des Gestagens nur langsam ab, so daß man teilweise noch nach 6 Monaten die Substanz im Serum nachweisen kann [25]. Allerdings gibt es dabei große individuelle Unterschiede, und die Wirkungsdauer schwankt zwischen 8 und 20 Wochen.

Schon eine Woche nach der Injektion ist eine deutliche Besserung der vasomotorischen Symptome festzustellen, wobei es kaum Unterschiede in der Wirkung von 50, 100 oder 150 mg gibt [25]. Regelmäßige Injektionen von 150 mg Medroxyprogesteronacetat im Abstand von 2 bis 4 Wochen führen zu einer raschen Besserung der Hitzewallungen bei 70% der Frauen und bei einem Drittel sogar zu ihrer völligen Beseitigung. Nur bei etwa 20% der Patientinnen tritt kein Effekt ein [16, 18]. Damit entspricht der Therapieerfolg dem einer Behandlung mit täglich oral 0,6 mg konjugierter Östrogene. Als Nachteil einer

solchen Therapie sind die häufigen Injektionen sowie die Tatsache, daß ein rasches Absetzen nicht möglich ist, zu betrachten.

Es kommt zu einer Normalisierung der urinären Kalzium- und Hydroxyprolin-Ausscheidung, was auf eine Hemmung des Knochenabbaus hindeutet [16]. Die Gonadotropinspiegel werden um mehr als die Hälfte reduziert, die meisten anderen Serumparameter, z. B. die Konzentrationen des TBG, Thyroxins, Aldosterons, der adrenalen Androgene sowie der Gerinnungsfaktoren, jedoch nicht beeinflusst. Auch das Muster der Lipoproteine wird nur geringfügig verändert. Zu den Nebenwirkungen zählen eine Gewichtszunahme, Ödeme, Brustspannungen, Depressionen und Unterleibsbeschwerden, aber keine Veränderungen des Blutdrucks.

Ein wichtiger Vorteil dieser Behandlung ist darin zu sehen, daß das Endometrium atrophisch wird und Hyperplasien verhindert werden. Gelegentlich kann es aber zu unregelmäßigen Blutungen kommen, vor allem in der Perimenopause. Meistens hören sie auf, wenn die Behandlung unterbrochen wird, und treten bei Wiederaufnahme der Therapie nicht mehr oder nur noch selten auf. Manchmal lassen sich solche Blutungen durch die zusätzliche Einnahme von täglich 5 bis 10 mg Medroxyprogesteronacetat beenden [10]. Kommt es nicht zu einem Sistieren der Blutungen, muß eine Kürettage durchgeführt werden.

Subkutane Implantate

In den USA und in Großbritannien werden Hitzewallungen und andere klimakterische Beschwerden u. a. mit subkutanen Implantaten von Preßlingen behandelt, die Östradiol (25 bis 100 mg) oder Östradiol (50 mg) und Testosteron (100 mg) enthalten. Vor allem die Östradiol-Testosteron-Kombination kann bei Patientinnen mit psychosexuellen Störungen eine deutliche Besserung bringen [4]. Die Testosteronspiegel sind zwar sehr hoch, doch bleiben die Serumkonzentrationen des freien Testosterons trotz eines deutlichen Anstiegs noch im Normalbereich, so daß androgenetische Erscheinungen selten sind.

Die Methode ist besonders für hysterektomierte Frauen geeignet; denn durch die permanente starke Östrogeneinwirkung – die Östradiolspiegel sind über mehrere Monate hinweg sehr hoch – treten bei sehr vielen Frauen zystisch-glanduläre Hyperplasien auf und es kommt zu schweren vaginalen Blutungen [21, 28]. Aus diesem Grunde ist bei Frauen mit intaktem Uterus die zusätzliche Gabe eines Gestagens über mindestens 13 Tage pro Monat notwendig.

Die Implantation, die ambulant durchgeführt wird und nur etwa 5 Minuten dauert, erfordert einen kleinen chirurgischen Eingriff. Die Preßlinge werden ins Fettgewebe implantiert, damit eine langsame Absorption gewährleistet ist. Bevorzugte Bereiche sind die Bauchdecke oberhalb der Schamhaare, das Gesäß und der untere Rücken. Unter Lokalanästhesie wird mit Hilfe eines Trokars der Preßling durch eine Kanüle in das subkutane Fettgewebe implantiert. Von diesem Depot aus werden die Sexualsteroiden mit einer relativ gleichmäßigen Rate abgegeben, so daß die Implantation erst nach 4 bis 12 Monaten (meistens nach 6 Monaten) wiederholt werden muß. Ein gewisser Nachteil der Methode besteht darin daß die Implantate nur mit einem ähnlichen Aufwand zu entfernen sind. Gelegentlich können auch Bindegewebsablagerungen auftreten, die die Freisetzungsraten der Steroide verändern können.

Durch die Implantation eines östradiolhaltigen Pellets erzielt man einen über mehrere Wochen langsam ansteigenden Östradiolspiegel, der nach Erreichen eines Maximums im 2. Monat bis etwa zum 5. Monat auf diesem Niveau bleibt, bevor er wieder langsam abfällt. Mit einem Implantat von 25 mg Östradiol erreicht man einen Östradiolspiegel von 50 bis 70 pg/ml, der nach 6 Monaten auf 35 bis 40 pg/ml zurückgeht [15], mit 50 mg Östradiol etwa 100 pg/ml mit einem Abfall nach 6 Monaten auf 50 bis 60 pg/ml

[9, 22, 29] und mit einem Implantat von 100 mg einen Östradiolspiegel von 250 pg/ml [26]. Bei mehrmaligen Implantationen kommt es zu einem stärkeren Anstieg der Östradiolkonzentrationen im Serum, da die älteren Implantate auch weiterhin, wenn auch in geringeren Mengen, Östradiol abgeben. Auf diese Weise erhält man mit Implantaten von 50 mg Östradiol nach einiger Zeit einen Östradiolspiegel von 150 pg/ml [29]. Durch die Vermeidung der gastrointestinalen Metabolisierung des Östradiols ist der Östronspiegel nur etwa halb so hoch wie der Östradiolspiegel; bei der Applikation eines Pellets von 100 mg Östradiol findet man einen Gipfelwert des Östrons von 80 bis 90 pg/ml zwischen dem 2. und 3. Monat [29].

Die zusätzliche Implantation von 100 mg Testosteron führt zu einem Anstieg des Testosteronspiegels innerhalb von 2 Monaten auf 1,5 bis 2 ng/ml, der danach allmählich auf 1,4 ng/ml (nach 4 Monaten) bzw. 0,8 ng/ml (nach 6 Monaten) abfällt [8, 29]. Der Serumspiegel des freien Testosterons steigt im ersten Monat von 0,6 auf 2 pg/ml und geht nach 3 Monaten auf 1,3 pg/ml zurück [4]. Selbst in einer Dosis von 200 mg hat die Implantation von Testosteron allein keine Wirkung auf die vasomotorischen Symptome und die Gonadotropinspiegel [29]. Durch die Kombination des Östradiols mit Testosteron wird aufgrund des hemmenden Effekts des Androgens auf die östrogenabhängige Proliferation des Endometriums das Blutungsrisiko verringert. Dagegen werden die günstigen Wirkungen der Östrogene auf die klimakterischen Beschwerden nicht beeinträchtigt, sondern durch den robrierenden Effekt des Testosterons unterstützt [4].

Die Wirkung des Östradiol-Testosteron-Implantats auf die vasomotorischen Symptome ist abhängig vom Östradiolspiegel. Bei einem Wert von über 100 pg/ml werden die Hitzewallungen und Schweißausbrüche bei etwa 80 bis 90% der Frauen beseitigt, Schlaflosigkeit, Depressionen, Konzentrationsschwächen, Herzklopfen, Kopfschmerzen und Reizbarkeit bei etwa zwei Drittel der Patientinnen gebessert [5]. In ähnlich wirksamer Weise kommt es bei den meisten Frauen mit psychosexuellen Störungen zu einer auffallenden Steigerung der Libido [4, 5]. Daneben wird ein Urethrasyndrom bei 30 bis 50% der Frauen beseitigt, der Kollagengehalt der Haut um 50% erhöht und der Knochenabbau gehemmt.

Obwohl das Maximum der Hormonkonzentrationen etwa einen Monat nach der Implantation auftritt, wird der optimale Effekt auf die Hitzewallungen erst nach 2 bis 4 Monaten registriert. Danach können die vasomotorischen Symptome sogar erneut auftreten, obwohl die Östradiol- und Testosteronspiegel noch im oberen Normbereich sind [4]. Demnach scheinen nicht die absoluten Hormonkonzentrationen, sondern der Abfall des Östradiolspiegels für das Erscheinen der Beschwerden entscheidend zu sein [4].

Nebenwirkungen, z. B. androgenetische Erscheinungen, treten relativ selten auf; allerdings klagte eine Sängerin über eine Veränderung ihrer Stimme [4]. Blutdruck und Körpergewicht, der Kohlenhydrat-Metabolismus sowie die meisten klinisch-chemischen Serumparameter werden nicht beeinflusst. Lediglich die Serumspiegel und die urinaire Ausscheidung des Kalziums und Phosphats werden reduziert [5, 15, 22, 26].

Die Lipoproteinspiegel sind bei den Östradiol-Testosteron-Implantaten praktisch nicht verändert [3, 4], – ein Hinweis darauf, daß der Anstieg des Serum-Testosterons zwar den positiven Effekt des Östradiols verhindert, daß aber bei einer parenteralen Applikation der negative Einfluß der Androgene weitaus geringer ist als bei oraler Einnahme. Wird Östradiol ohne das Testosteron implantiert, so findet man einen deutlichen Anstieg des HDL, HDL₂ und HDL₃, eine leichte Reduktion des LDL im Serum, jedoch keine Veränderungen beim Cholesterin und bei den Triglyceriden [3, 9, 15, 26].

Die Gonadotropinspiegel werden durch ein Implantat von 50 mg Östradiol für 3 Monate um etwa 60% erniedrigt [3, 29], während mit 100 mg Östradiol LH um 70% und FSH um 90% abnehmen [26, 29]; noch

stärker werden die Gonadotropine durch die Implantation der Östradiol-Testosteron-Kombination supprimiert [5].

Anscheinend hat ein über mehrere Monate gleichmäßig erhöhter Östradiolspiegel einen verstärkten proliferativen Effekt auf das Endometrium; denn bei über der Hälfte der Frauen mit Implantaten von 50 mg Östradiol treten zystisch-glanduläre Hyperplasien auf [28, 30]. Selbst eine 10-tägige zyklische Gabe von 5 mg Norethisteron ist nicht ausreichend, um eine Hyperplasie zu verhindern. Dies ist erst möglich, wenn das Gestagen an mindestens 13 Tagen pro Monat verabreicht wird [5, 21, 28].

Die meisten Nebenwirkungen werden allerdings durch die relativ hohe Gestagendosis verursacht, insbesondere prämenstruelle Spannungen (bei 30 bis 40% der Frauen) und Dysmenorrhöen (bei 10 bis 15%) [5]. Sie gehen aber bei einer Reduktion der Norethisterondosis auf 2,5 mg deutlich zurück; normalerweise dürfte sogar eine Dosierung von 1 mg Norethisteron völlig ausreichend sein, um Hyperplasien zu verhindern, vorausgesetzt, daß sie über 13 Tage pro Monat gegeben wird. Als weitere Nebenwirkungen können Brustspannungen, Hirsutismus, Akne, Mastopathien sowie Zwischenblutungen (bei 15% der Frauen) in Erscheinung treten [5].

Der Versuch, durch zusätzliche tägliche Einnahme eines Gestagens zu dem Östradiol-Implantat eine iatrogene Amenorrhoe zu erreichen – wie dies mit einer geeigneten oralen Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie möglich ist –, war nicht sehr erfolgreich. Die ununterbrochene tägliche Einnahme verschiedener Dosen von Norethisteron führte nur bei etwas mehr als der Hälfte der Patientinnen zur Amenorrhoe, obwohl das Endometrium bei 90% der Frauen atrophisch war [17]. Wegen der sehr häufigen unregelmäßigen Blutungen beendeten viele Patientinnen die Therapie.

Literatur

1. Abrahamsson L, Hackl H (1981) Catabolic effects and the influence on hormonal variables under treatment with Gynodian-Depot or dehydroepiandrosterone (DHEA) oenanthate. *Maturitas* 3: 225
2. Arndt HJ (1974) Stimmstörungen nach Behandlung mit androgenen und anabolen Hormonen. *MMW* 116: 1715
3. Brook JG, Aviram M, Oettinger M, Sharf M (1982) The effect of oestrogen implants on high density lipoproteins and its subfraction in women in their pre-mature menopause. *Maturitas* 4: 257
4. Burger HG, Hailes J, Menelaus M, Nelson J, Hudson B, Balazs N (1984) The management of persistent menopausal symptoms with oestradiol-testosterone implants: clinical, lipid and hormonal results. *Maturitas* 6: 351
5. Cardozo L, Gibb DMF, Tuck SM, Thom MH, Studd JWW, Cooper DJ (1984) The effects of subcutaneous hormone implants during the climacteric. *Maturitas* 5: 177
6. Düsterberg B, Nishino Y (1982) Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerat. *Maturitas* 4: 315
7. Düsterberg B, Wendt H (1983) Plasma levels of dehydroepiandrosterone and 17 β -estradiol after intramuscular administration of Gynodian-Depot in 3 warnen. *Hormone Res* 17: 84
8. Farish E, Fletcher CD, Hart DM, Al Azzawi F, Abdalla HI, Grey CE (1984) The effects of hormone implants on serum lipoprotein and steroid hormones in bilaterally oophorectomised warnen. *Acta Endocrinol* 106: 116
9. Fletcher CD, Farish E, Hart DM, Barlow DH, Gray CE, Conaghan CJ (1986) Long-term hormone implant therapy – effects on lipoproteins and steroid levels in post-menopausal warnen. *Acta Endocrinol* 111: 419
10. Fraser IS (1983) A survey of different approaches to management of menstrual disturbances in women using injectable contraceptives. *Contraception* 28: 385
11. Greeblatt R (1979) An endocrinologist comments on hormones for sexual dysfunction. *Female Patient* 4: 43
12. Hailes J, Burger H (1984) Management of persistent menopausal symptoms with oestradiol-testosterone implants: clinical, biochemical and hormonal results. *Maturitas* 6: 124
13. Kaiser R (1984) Duration of the climacteric syndrome in women treated by hormonal substitution and in controls. *Maturitas* 5: 207

14. Lauritzen C (1980) Erfahrungen in der Behandlung klimakterischer Beschwerden mit Depot-Injektionen von Östradiolvalerianat-Dehydroepiandrosteronönanthrat. *Therapiewoche* 30: 1736
15. Lobo RA, March CM, Goebelsmann U, Krauss RM, Mishell DR (1980) Subdermal estradiol pellets following hysterectomy and oophorectomy: Effect upon serum estrone, estradiol, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, corticosteroid binding globulin-binding capacity, testosterone-estradiol binding globulin-binding capacity, lipids, and hot flushes. *Am J Obstet Gynecol* 138: 714
16. Lobo RA, McCormick W, Singer F, Roy S (1984) Depo-medroxyprogesterone acetate compared with conjugated estrogens for the treatment of postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 63: 1
17. Magos AL, Brincat M, O'Dowd T, Wardle PJ, Schlesinger P, Studd JWW (1985) Endometrial and menstrual response to subcutaneous oestradiol and testosterone implants and continuous oral progestogen therapy in postmenopausal women. *Maturitas* 7: 297
18. Morrison JC, Martin DC, Blair RA, Anderson GD, Kincheloe BW, Bates GW, Hendrix JW, Rivlin ME, Forman EK, Propst MG, Needham IR (1980) The use of medroxyprogesterone acetate for relief of climacteric symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 138: 99
19. Nyholm H, Plesner R (1979) Serum testosterone, FSH/LH and urinary excretion of estrogens and corticoids during treatment with an injectable, longacting estrogen-DHEA preparation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 58: 385
20. Oriowo MA, Landgren B-M, Stenström B, Diczfalusy E (1980) A comparison of the pharmacokinetic properties of three estradiol esters. *Contraception* 21: 415
21. Paterson MEL, Wade-Evans T, Sturdee DW, Thom MH, Studd JWW (1980) Endometrial disease after treatment with oestrogens and progestogens in the climacteric. *Br Med J* 1: 822
22. Ralston SH, Fogelman I, Leggate J, Hart DM, Farrish E, Fletcher CD, McIntosh W, Barlow D (1984) Effect of subdermal oestrogen and oestrogen/testosterone implants on calcium and phosphorus homeostasis after oophorectomy. *Maturitas* 6: 341
23. Rauramo L, Punnonen R, Kaihola H-L, Grönroos M (1979) Serum oestrone, oestradiol and oestriol concentrations in castrated women during intramuscular oestradiol-valerate and oestradiolbenzoate-oestradiolphenylpropionate therapy. *Maturitas* 2: 53
24. Rieder E (1972) Zur Therapie klimakterischer Störungen. *Wiener Med Wochenschr* 22: 317
25. Schiff I (1982) The effects of progestins on vasomotor flushes. *J Reprod Med* 27 [Suppl]: 498
26. Sharf M, Oettinger M, Lanir A, Kahana L, Yeshurun D (1985) Lipid and lipoprotein levels following pure estradiol implantation in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 19: 207
27. Steingold KA, Laufer L, Chetkowski RJ, DeFazio JD, Matt DW, Meldrum DR, Judd HL (1985) Treatment of hot flashes with transdermal estradiol administration. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 627
28. Studd JWW, Thom MH, Paterson MEL, Wade-Evans T (1980) The prevention and treatment of endometrial pathology in postmenopausal women receiving exogenous estrogens. In: Pasetto N, Paoletti R, Ambrus JL (Hrsg) *The menopause and postmenopause*. MTP Press, Lancaster, p 127
29. Thom M H, Collins WP, Studd JWW (1981) Hormonal profiles in postmenopausal women after therapy with subcutaneous implants. *Br J Obstet Gynaecol* 88: 426
30. Whitehead MI, Townsend PT, Pryse-Davies J, Ryder TA, King RJB (1981) Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium. *N Engl J Med* 305: 1599

Prof. Dr. H. Kuhl
Abteilung für gynäkologische Endokrinologie
Zentrum der Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
D-6000 Frankfurt am Main 70