



## 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 Östradiolcypionat (= 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.

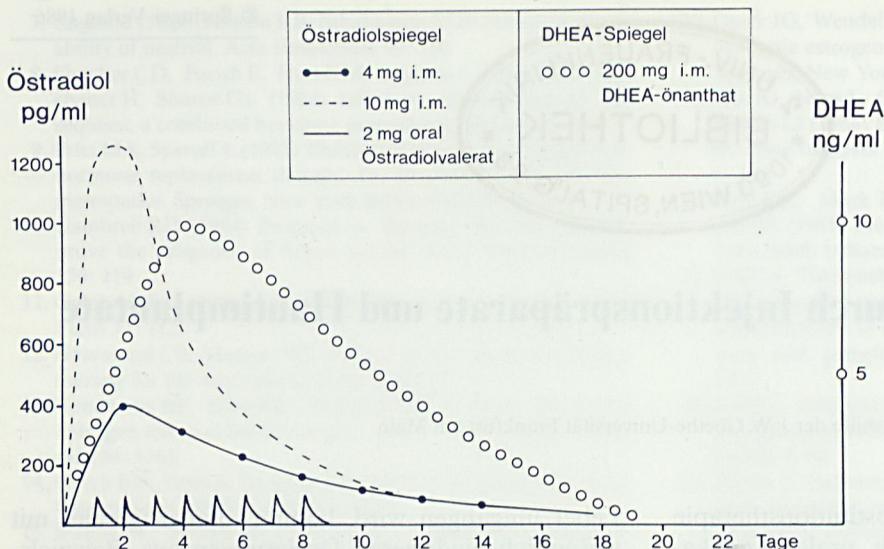


Abb. 1. Serumkonzentrationen des Östradiols nach einmaliger intramuskulärer Injektion von 4 mg oder 10 mg Östradiolvalerat bzw. während der täglichen oralen Einnahme von 2 mg Östradiolvalerat sowie des Dehydroepiandrosterons (DHEA) nach einmaliger intramuskulärer Injektion von 200 mg DHEA-önanthath [6,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

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].

Östradiolcipionat 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 Östradiolcipionat 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 Me-

thode 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 roborierende Wirkung des Androgens, u. a. eine Besserung des allgemeinen Wohlbefindens, depressiver Verstimmungen, der Müdigkeit sowie der Antriebs- und Konzentrationschwäche, 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 Prasteronönanthrat (DHEA-önanthrat) 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 merkbaren 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 zystisch-glanduläre 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 Stimmerschädigung 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]. Regelmä-

ßige 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 roborierenden 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, Konzentrationschwächen, 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 Urethralyndrom 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, HDL<sub>2</sub> und HDL<sub>3</sub>, 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 Amenorrhöe 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 Amenorrhöe, 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 sub-fractions 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 $\beta$ -oestradiol 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-Dehydroepiandrosteronönanthate. *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, Kinchloe 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, Diczfalussy 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 MH, 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