Therapie des Hirsutismus mit sequentieller Applikation von oralem Zypoteronazetat und transdermalem 17 β -Östradiol

V.	Valerio	Jasonni
C.	Carlo	Bulletti
S.	Silvia	Naldi
E.	Elisabetta	Di Cosmo
F.	Fabio	Cappuccini
C.	Carlo	Flamigni

Department of Reproductive Medicine, University of Bologna, Italy

Treatment of Hirsutism by an Association of Oral Cyproterone Acetate and Transdermal 17 β -Estradiol

Zypoteronazetat (cyproterone acetate, CPA), ein Hydroxyprogerstonderivat, ist ein potenter Androgenantagonist, der imstande ist, die glanduläre Androgenproduktion zu senken. Somit wird CPA erfolgreich bei der Behandlung von Hirsutismus eingesetzt, doch muss man, da CPA gestagene Eigenschaften besitzt, zusätzlich, zur Erlangung eines ungestörten Zyklus, ein Östrogen hinzufügen. Bewährt hat sich die perkutane Applikation von Östradiol, um die orale Äthi-nylöstadioltherapie mit allen ihren Kontraindikationen – z.B. Hypertonie, Diabetes, Hyperlipämie, Nikotinabusus – und um den « first-pass effect » in der Leber vermeiden zu können. In dieser Studie wurden 24 Frauen mit Hirsutismus im Alter zwischen 35 und 46 Jahren mit 50 mg CPA, an den ersten 15 Tagen des Menstruationszyklus täglich eingenommen, und einer täglichen Dosis von 100 μ g 17 β -Östradiol, über 21 Tage des Menstruationszyklus transdermal aufgetragen, während 9 Monaten therapiert. Bei 15 Frauen hatte das klinische Erscheinungsbild

Hirsutismus ein « polyzystisches Ovarialsyndrom » als Ursache; bei den verbleibenden Frauen wurde ein « idiopathischer Hirsutismus » diagnostiziert. Schon nach den ersten drei Behandlungszyklen verbesserte sich die klinische Symptomatik deutlich: Akne und Seborrhö verloren an Ausprägung, die Gesichtshaarung ging um etwa 50% zurück, ebenso die Körperbehaarung. Das relativ hoch dosierte CPA unterdrückte schon im 1. Therapiemonat signifikant die Gonadotropinfreisetzung. Auch die Konzentrationen

57

von Testosteron und Dehydroepiandrosteron sanken signifikant. Die Reduktion der Testosteron- und EAS-Konzentrationen erfolgte unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache. Um die Umgehung des enterohepatischen Kreislaufes des transdermal verabreichten 17 β -Östradiol zu beweisen, wurde regelmässig die Konzentration des sexualhormonbindenden Globulins – wohl einer der sensitivsten Lebermarker auf Östrogenzufuhr – gemessen. Diese blieb unverändert. Trotzdem ist die Plasmakonzentration des transdermal freigesetzten 17 β -Östradiol (60-90 μ g/ml) wohl imstande, eine regelmässige Abbruchblutung zu sichern. Der Einwand, der dieser Behandlungskombination entgegengebracht werden könnte, ist, dass das freie Plasmatestosteron

unbeeinflusst bleibt. Weiter ist die CPA-Therapie nicht als kausale Therapie anzusehen; ein Absetzen führt meist zu klinischer Verschlechterung. Man muss diese Behandlungskombination daher als Langzeittherapie ansehen. Trotzdem, die antagonistische Wirkung von CPA auf die peripheren Androgenrezeptoren und der hemmende Effekt auf adrenerge Wirkung und ovarielle Androgensekretion sichern dem CPA eine Vorrangstellung in der Langzeitbehandlung des Hirsutismus.

Für die Praxis

Aufgrund der langen Halbwertszeit muss CPA – ohne Äthinylöstradiol – von 1. bis zum 15. Zyklustag verabreicht werden, um eine gewisse Zyklusstabilität zu erhalten.

Wichtig ist, die Patientinnen auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens unregelmässiger Zyklen selbst in Kombination mit einem natürlichen Östrogen hinzuweisen.

Für die Klinik

Bei nachgewiesener Hypoöstrogenämie und gleichzeitig erhöhten Androgenkonzentrationen – einer Konstellation, bei der orale Ovulationshemmer kontraindiziert sind – lässt sich CPA in Kombination mit einem natürlichen Östrogen anwenden. So kann z.B. die oben erwähnte Kombination bei Frauen Verwendung finden, die einen CPA-haltigen Ovulationshemmer absetzen mussten, ohne dass dabei mit einem (Wieder)auftreten des für die Frauen sehr belastenden Hirsutismus gerechnet werden muss.

B. Hartmann, Wien

Endokrinologie

Aus: Fertil Steril 1991;55:745-758

cit. Gynäkol Geburtsh Rundsch 1992;32:58

Joseph F.D. Amico Induktion der hyperthalamischen Endorphinaktivität mittels

Gail A. Greendale transdermaler Östrogenapplikation bei postmenopausalen Frauen

John K.H, Lu

Howard L. Iudd Induction of Hypothalamic Opioid Activity with Transdermal Estradiol

Administration

in Postmenopausal Women

Department of Obstetrics and Gynecology, UCLA, Los Angeles, Calif., USA

Die Wirkung von dermal applizierten Östrogenen auf die hyperthalamische Endorphinaktivität wurde bei 18 postmenopausalen Frauen überprüft. Die Suppression der Freisetzung von luteinisierendem Hormon (LH) durch endogene Opiate ist seit längerer Zeit bekannt. So kann z.B. Naloxon, ein Opiatrezeptorenantagonist, diese Hemmung bei prämenopausalen Frauen aufheben: Die Infusion von Naloxon führt zu einem deutlichen Anstieg der LH-Konzentration. Die Infusion bei postmenopausalen Frauen dagegen bewirkt keine weitere Erhöhung des LH-Gehaltes. Werden nun die erhöhte LH-Konzentrationen und der erhöhte Gehalt an follikelstimulierendem Hormon postmenopausaler Frauen durch die Substitution östrogenen Stoffe gesenkt, führt nun die Infusion von Naloxon zu einem deutlichen Anstieg der LH-Sekretion wie bei der regular zyklisierenden Frau. Die Studie wurde mit vier verschiedenen Dosierungsschemata, nämlich mit einem 25-, 50-, 100- und 200-µg-Depotpflaster für 28 Tage, durchgeführt. Dabei ist zu bemerken, dass die Reduktion des Plasma-LH-Gehaltes umgekehrt proportional zur applizierten Östrogendosis stand. Diese Erkenntnisse untermauern die physiologische Wirkung hypothalamischer Opiode im Feedbackmechanismus der gonadalen Östrogene auf die Gonadotropinfreisetzung. Die Fähigkeit des Östradiols, die Aktivität der hypothalamischen endorphinen Aktivität zu induzieren, könnte als Erklärung für die

Wirksamkeit von 17 β -Östradiol bei der Therapie von «hot flashes» angesehen werden. Zurzeit glaubt man nämlich, dass die während der Menopause auftretenden nächtlichen Schweissausbrüche und Hitzewallungen durch eine Störung des thermoregulatorischen Zentrums im Hypothalamus hervorgerufen werden. Auch haben zahlreiche Studien die Bedeutung der endogenen Opiate bei der Temperaturregulation nachgewiesen. Die für die Menopause typischen Symptome, wie Schweissausbruch und Palpitationen, sind den beim Opiatentzugssyndrom auftretenden vegetativen Erscheinungen sehr ähnlich. Die thermoregulatorischen Fehlfunktionen sowohl beim Opiatentzug als auch beim Post-menopausesyndrom können mit Clonidin gebessert werden. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie lässt sich folgende Hypothese aufstellen: Der Verlust der ovariellen Funktion ist mit einer Reduktion der hypothalamischen endogenen Opiataktivität vergesellschaftet, welche zu thermoregulatorischen Dysfunktionen führt. Die Östrogensubstitution führt durch eine Erhöhung der Aktivität der Endorphine im Hypothalamus zu einer Senkung des Gonadotropinserumgehalts und beseitigt dadurch Hitzewallungen und Schweissausbrüche.

Für die Praxis

ist derzeit keine Bedeutung erkennbar.

Für die Klinik

Bei Frauen, bei denen eine Substitutions-therapie mit weiblichen Sexualsteroiden kontraindiziert ist (z.B. bei hormonsensitiven Mammatumoren) und bei denen ausgeprägte klimakterische Beschwerden vorhanden sind, könnte eine Therapie der thermoregulatorischen Beschwerden mit Clonidin versucht werden [siehe auch J Obstet Gynecol 1982;60:583].

B. Hartmann, Wien