

Sexualhormone

Lernziele

Physiologie

- Hormonelle Steuerung der Gonadenfunktion von Mann und Frau [GnRH, Gonatropine (LH, FSH), Estradiol, Progesteron, Testosteron, DHT]
- Biosynthese, Regulation, Wirkmechanismus, Feedbackmechanismen, Wirkort, Substanzmodifikation und die Folgen

Pharmakotherapie der Frau

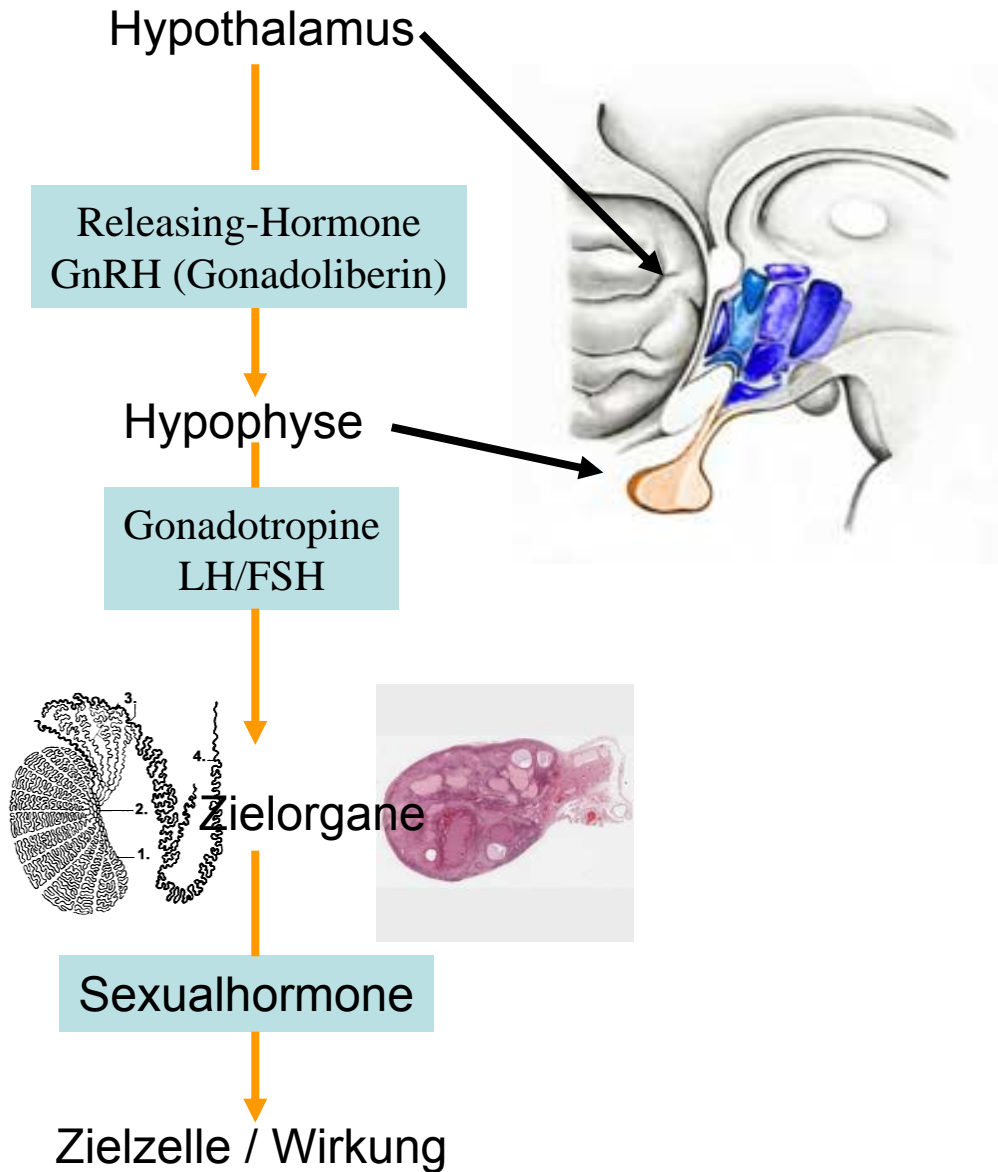
- GnRH-Analoga (Agonisten), GnRH-Rezeptor-Antagonisten
- Gonadotropine
- Estrogene
- SERMs, Antiestrogene, Estrogen-Rezeptor-Antagonisten
- Gestagene, Antigestagene
- Kontrazeption: Prinzip und Präparate

Pharmakotherapie des Mannes

- Androgene
- (GnRH-Analoga)
- Antiandrogene

- (Anabolika + Doping)

Hormonelle Steuerung der Gonadenfunktion



Gonadotropin-Releasing-Hormon, GnRH (LH-RH)

Dekapeptid

GnRH - Analoga

Peptide mit höherer Aktivität & Stabilität

Buserelin

Goserelin

Leuprorelin

Triptorelin

NW Entzug Geschlechtshormone

Hitzewallungen, Schweißausbrüche

Libidoverlust, Impotenz

Osteoporose

IND Diagnostik

Substitutionstherapie *pulsatil*

Sterilitätsbehandlung

Suppression Gonadotropin-Sekretion

Prostatakarzinom, Pubertas praecox

ER-abhängige Mammatumore

Hirsutismus

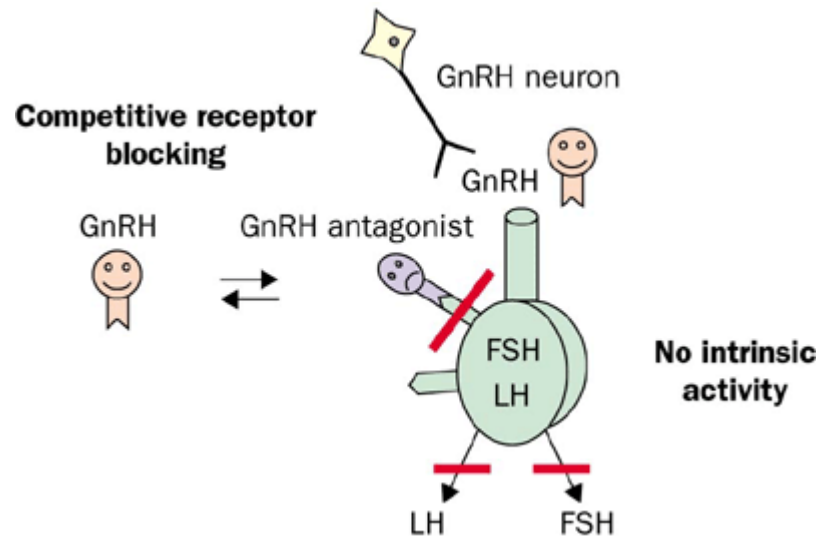
KI nachgewiesene Hormonunabhängigkeit

Schwangerschaft, Stillzeit

Osteoporose

GnRH-Rezeptor-Antagonisten

Cetrorelix
Ganirelix
(Abarelix)



Selektive (gonadotrope) chemische Hypophysektomie
> chemische Kastration

Gonadotropine

LH Luteinisierendes Hormon (Lutropin)
FSH Follikel-stimulierendes Hormon (Follitropin)

Chemie Glykoproteine

Bildungsort Hypophyse

(HCG humanes Choriongonadotropin)

NW Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen
Ovarialhypertrophie, -zysten
Mehrlingsschwangerschaften
Hodenatrophie
Endometriumatrophie
Pubertas praecox

IND Diagnostik

- Schwangerschaftstest (HCG)
- Ovulationszeitpunkt (LH)

Therapie

HCG (LH) *Choragon® Predalon®*

HMG (FSH>LH) *Humegon®*

- Ovulationsauslösung
- primäre Amenorrhoe
- Hypogonadismus beim Mann
- hypophysäre Hodeninsuffizienz
- Kryptorchismus

KI Pubertas praecox
Orchiektomie
primäre Hodeninsuffizienz
Prostataadenom
nicht anovulatorisch bedingte
Infertilität der Frau

Weibliche Sexualhormone

Biosynthese

&
Regulation

Hypothalamus

↓ GnRH

Hypophyse

LH | FSH

Ovar

1. Zyklushälfte

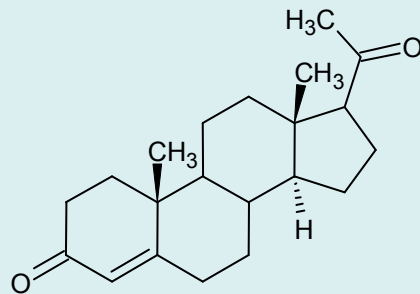
2. Zyklushälfte

Cholesterin

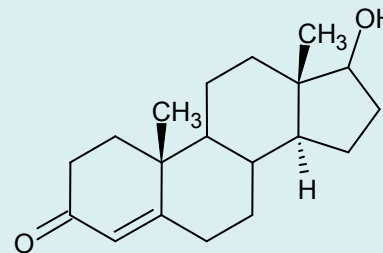
Progesteron

Testosteron

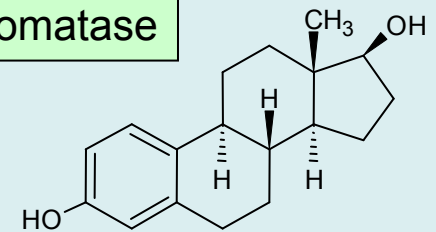
Estradiol



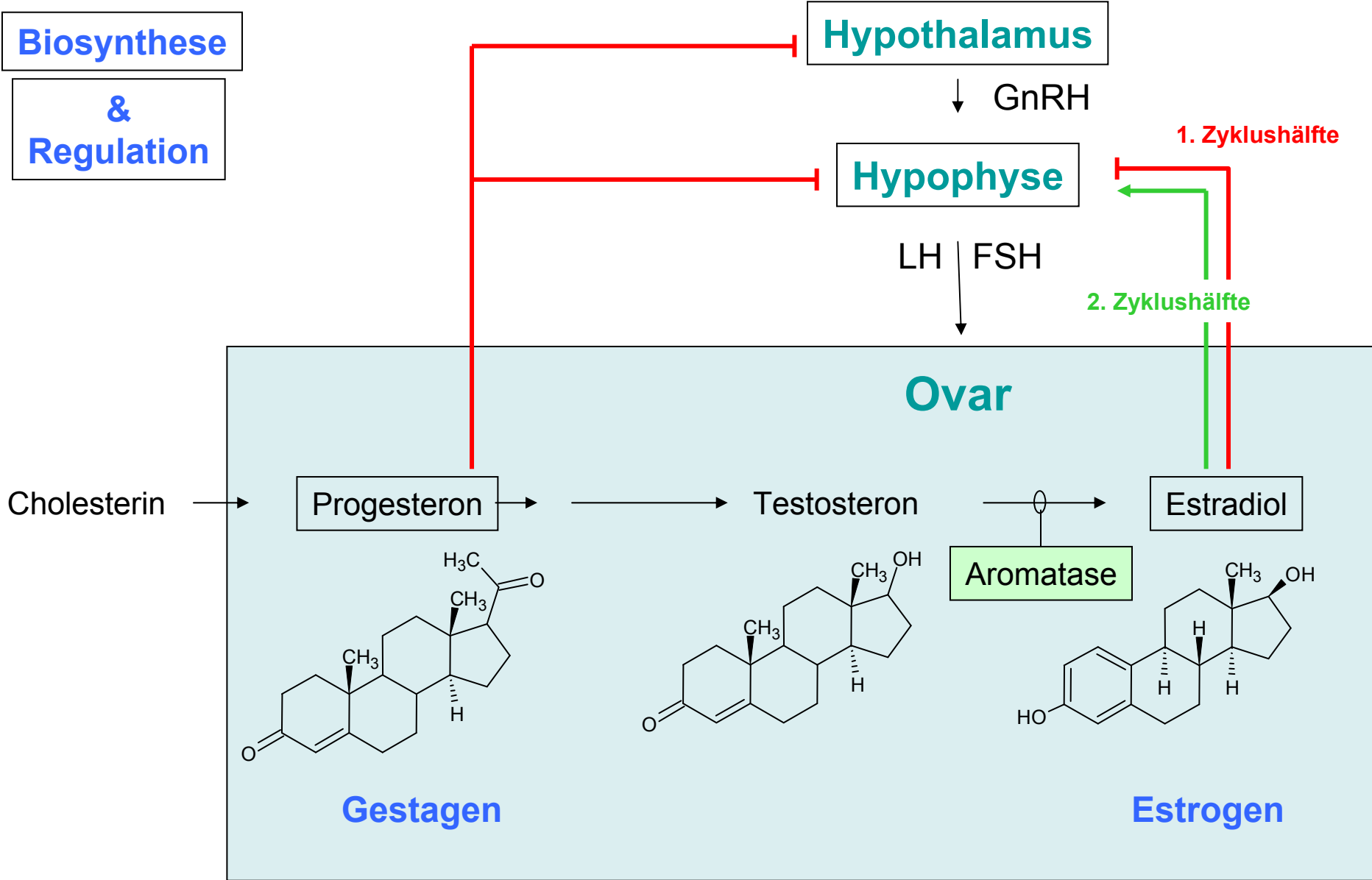
Gestagen



Aromatase



Estrogen



Estrogene

Chemie

- Steroid C-18, aromatischer A-Ring
- Biosynthese ausgehend von Androgenen

Bildungsorte

- Follikelepithel: Estradiol, Estron
- Leber/Fettgewebe: Estron, Estriol
- Plazenta: Estriol
- Hoden, NNR: Estradiol

Produktion

- Proliferationsphase 8-100 µg/d
- Lutealphase 100-250 µg/d
- Klimakterium/Mann 5-10 µg/d

Pharmakokinetik *Estradiol*

- hoher *first pass*-Effekt 90%
Estrogensubstitution mit Estradiol:
oral 1-2 mg, transdermal 25 -100 µg/Tag
- HWZ 50 min
- hohe Bindung an SHBG & Albumin

Synthetische Estrogene

Ziele: oral wirksam - längere Wirkdauer

- steroidale Estrogene
Depot: Estradiolvalerat
Oral: Ethinylestradiol, Mestranol
- nichtsteroidale Estrogene
Diethylstilbestrol-diphosphat
- konjugierte equine Estrogene (CEE)

Metabolismus

- Leber: Estradiol ⇒ Estron & Estriol, dann renale Elimination
- weitere Hydroxylierung und Konjugation
- enzymatische intrazelluläre Eliminierung

Interaktionen

beschleunigter Abbau bei Enzyminduktion
z.B. Rifampicin oder Phenobarbital

Estrogenwirkungen

Feminisierung

Entwicklung der weiblichen Sexualorgane
Prägung der sekundären Geschlechtsmerkmale
Ausbildung weiblicher Fettverteilung

uteriner Zyklus

Endometriumproliferation
Zervikalschleim dünn, alkalisch
Uterusdurchblutung \uparrow etc.
Follikelwachstum
Schwangerschaftserhaltung

anabole Wirkung

Retention Na^+ , H_2O
Retention und Einbau Ca^{2+}
Epiphysenschluss

etc.

Estrogenrezeptoren

α - Rezeptoren

Brustdrüsengewebe
Uterus
Hypophyse
Hypothalamus
glatte Muskulatur peripherer
Blutgefäße

β - Rezeptoren

Ovar
Knochen
Prostata
Lunge
Hirn
Gefäße

Physiologische Wirkungen der Estrogenrezeptorsubtypen

α - Rezeptoren

Brustdrüsenentwicklung
Aufrechterhaltung der Knochendichte
kardiovaskuläres System
hypothalamisch-hypophysäre Achse

β - Rezeptoren

Regulation der Ovulation

Estrogene - Indikationen

Kontrazeption

zyklisch, in Kombination mit Gestagenen

Uterushypoplasie

Ovarialinsuffizienz, PCO

A-, Dysmenorrhoe

Laktationshemmung

(Prostatakarzinom)

Applikation

oral, intramuskulär,
transdermal

Interaktionen

Rifampicin & Phenobarbital
steigern den Estrogen-Abbau
via Enzyminduktion

Klimakterium (HET)

in Kombination mit Gestagenen

Estrogene - Unerwünschte Wirkungen

- ◆ **erhöhtes Thromboserisiko**
*bei erhöhter Thrombosegefahr
sofort absetzen*

- ◆ Übelkeit, Erbrechen
- ◆ Kopfschmerzen, Depressionen
- ◆ Mineralocorticoide Wirkung
Ödembildung, Hypertonie
- ◆ Hypercalciämie
- ◆ Gallensteine
- ◆ Spannungsgefühl in den Brüsten
- ◆ Gewichtszunahme

- ◆ Pubertas praecox (Mädchen)
- ◆ Gynäkomastie, Libidoverlust (Mann)



- ◆ erhöhte Inzidenz Endometriumkarzinom
*bei alleiniger Estrogengabe in der
Postmenopause*
- ◆ Adenokarzinome Vagina/Cervix
nach Diethylstilbestrol

Estrogene - Kontraindikationen

absolut

- ◆ **Mammakarzinom**
- ◆ **Endometriumkarzinom**
- ◆ **Thromboembolien**
- ◆ Schwangerschaftslebererkrankung
- ◆ Porphyrie-Syndrome
- ◆ Fröhschwangerschaft

relativ

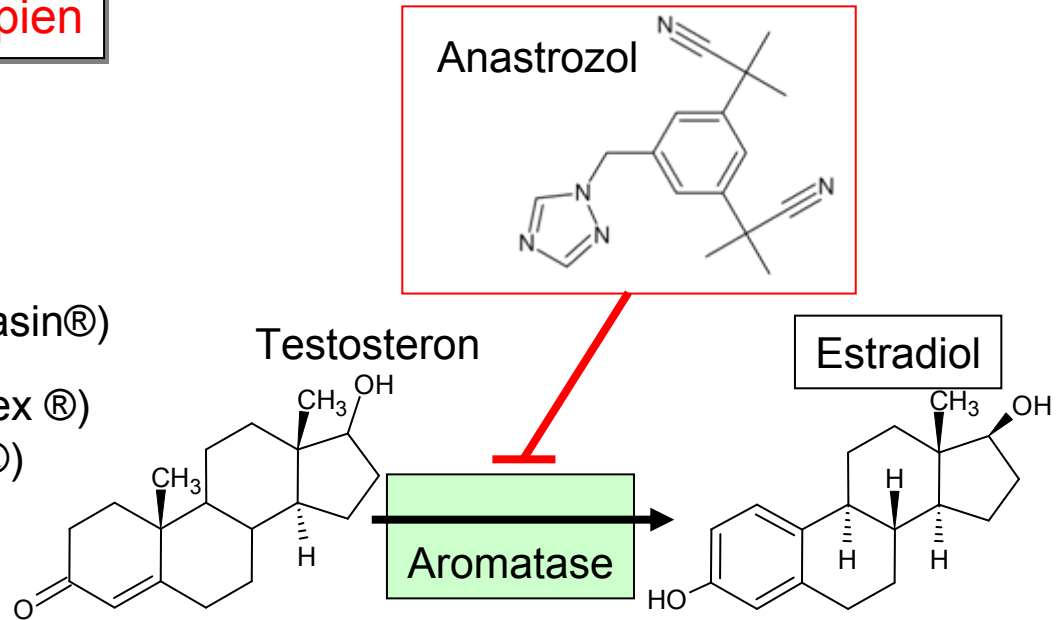
- ◆ Epilepsie
- ◆ Diabetes mellitus
- ◆ Rauchen
- ◆ Myome
- ◆ arterielle Hypertonie

- ◆ Familienanamnese
Mamma- oder Korpuskarzinom,
Thromboembolien

Estrogene: Inhibitorische Prinzipien

Aromatase-Inhibitoren

- steroidal: Exemestan (Aromasin®)
- nicht-steroidal: Anastrozol (Arimidex®)
Letrozol (Femara®)

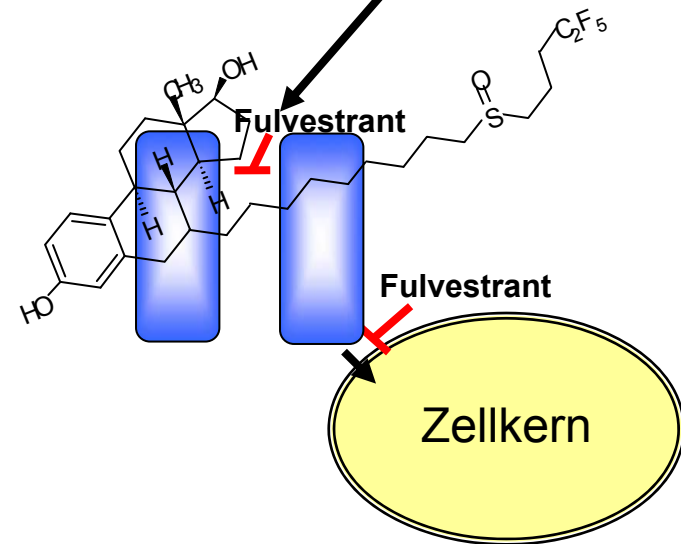


Estrogenrezeptor-Antagonisten

Fulvestrant (Faslodex®)
kompetitiver Antagonist an ER α und ER β

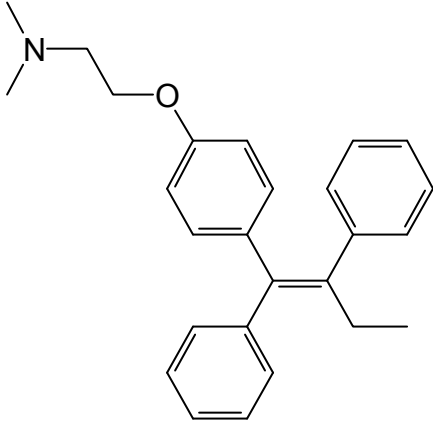
Indikation: ER-positives Mammakarzinom
(Postmenopause)

Risiken, UAW: Osteoporose?!, klimakterische Beschwerden, KHK?!

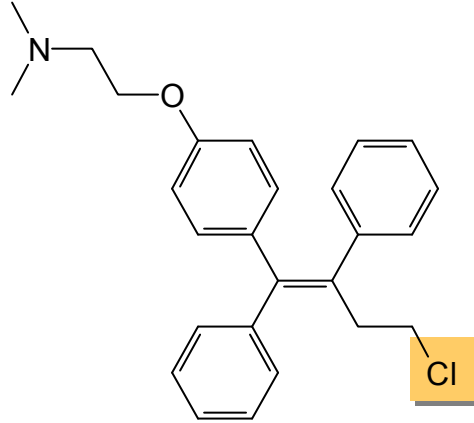


Selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERM)

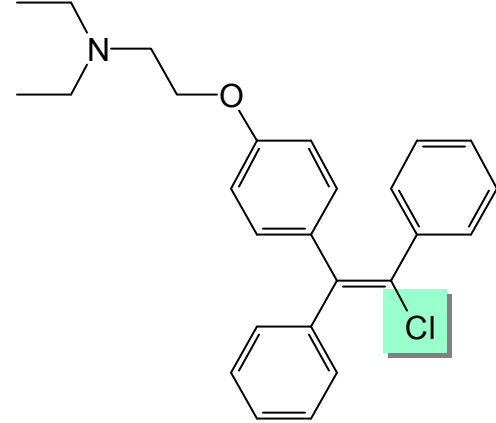
Tamoxifen



Toremifen



Clomifen



PD ER-Antagonist in der Mamma
ER-Agonist in Uterus und Knochen

IND Mammakarzinom

NW Übelkeit, Erbrechen
Gewichtsveränderungen
Hitzewallungen
Endometriumkarzinome

PD ER-Antagonist im Hypothalamus
> Gonadotropinausschüttung \uparrow

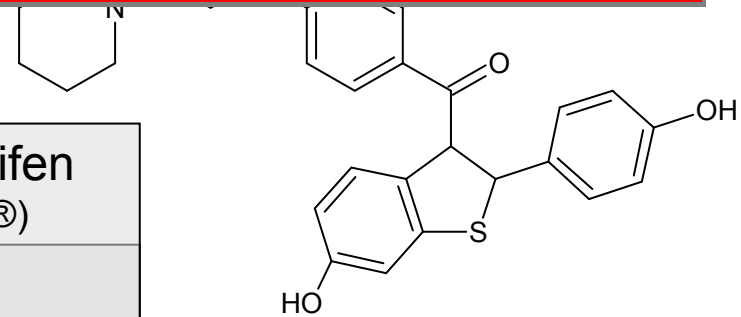
IND Ovulationsauslösung

NW Ovarialhypertrophie
Ovarialzysten
Hitzewallungen, Schwindel
Übelkeit, Erbrechen

Selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERM)

SERMs

	Estradiol	Tamoxifen (Nolvadex®)	Raloxifen (Evista®)
Vasomotorischer Effekt	↑↑↑	↑(↑)	↑(↑)
Endometrium-Karzinom-Risiko	↑↑	↑	↔
Brustkrebsrisiko	↑↑	↓↓	↓↓
Thromboembolie	↑↑	↑↑	↑↑
antiresorptiv am Knochen	↑↑↑	↑	↑↑
günstige Effekte auf Lipidprofil	↑↑↑	↑	↑
Indikation		Mamma-karzinom	Osteoporose



Raloxifen

SERMs der dritten Generation

Lasofoxifen (Therapie und Prävention der Osteoporose)

Bazedoxifen (Phase III-Studien)
(Estrogen-Agonist am Knochen und an der Skelettmuskulatur, Estrogen-antagonistisch an der Brustdrüse und am Endometrium)

Weibliche Sexualhormone

Biosynthese

&
Regulation

Hypothalamus

↓ GnRH

Hypophyse

LH | FSH

Ovar

1. Zyklushälfte

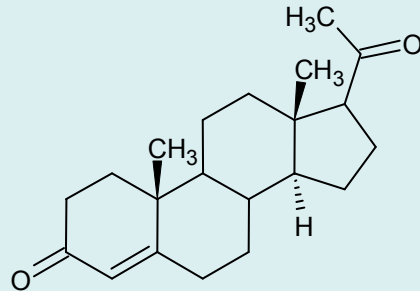
2. Zyklushälfte

Cholesterin

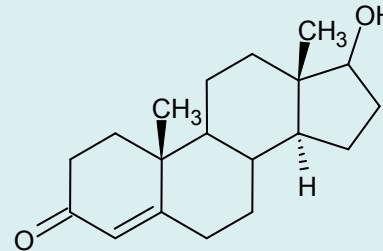
Progesteron

Testosteron

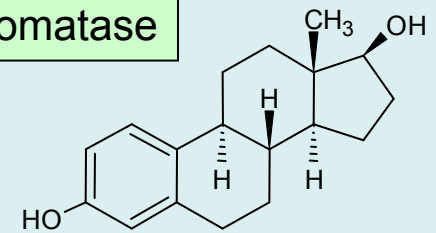
Estradiol



Gestagen



Aromatase



Estrogen

Gestagene

Wirkungen

Vorbereitung der Nidation
schwangerschaftserhaltend
Viskosität des Zervikalschleims ↑
Körpertemperatur ↑
Brustdrüsenbildung ↑

Indikationen

Kontrazeption

Endometriose

**Hormonsubstitution in der
Postmenopause**

Menstruationsverschiebung
dysfunktionelle Blutungen
Mastopathien

Nebenwirkungen

Blutungsunregelmäßigkeiten
vaginale Sekretion, Candidiasis
schmerzhafte Brustdrüsenanspannung
Verlängerung der Amenorrhoe
Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Libidoverlust
Gewichtszunahme
Akne, Hirsutismus *Substanzen mit androgenen Eigenschaften*
Thromboembolien *Medroxyprogesteron*

Kontraindikationen

Schwangerschaft
Thromboembolien

Progesteron

◆ Chemie

- Steroide, C-21
- Vorstufe von Androgenen / Estrogenen

◆ Bildungsorte

- Ovar: Corpus luteum
- Schwangerschaft: Plazenta
- Hoden, NNR

◆ Produktion

- Proliferationsphase ~1 mg/d
- Lutealphase ~20 mg/d
- Schwangerschaft bis 250 mg/d

◆ Pharmakokinetik

- hoher first pass Effekt
keine orale Applikation
- HWZ etwa 20 min
- hohe Bindung an Albumin
- Lebermetabolisierung, Glucuronidierung
renale Elimination

Synthetische Gestagene

◆ Ziele: orale Wirksamkeit, längere Wirkdauer

- mit androgener Wirkungskomponente

Norethisteron

Lynestrenol

Levonorgestrel

Norgestrel

- mit antiandrogener Wirkungskomponente

Megestrolacetat

Chlormadinonacetat

- reines Gestagen

Gestoden

◆ Interaktionen

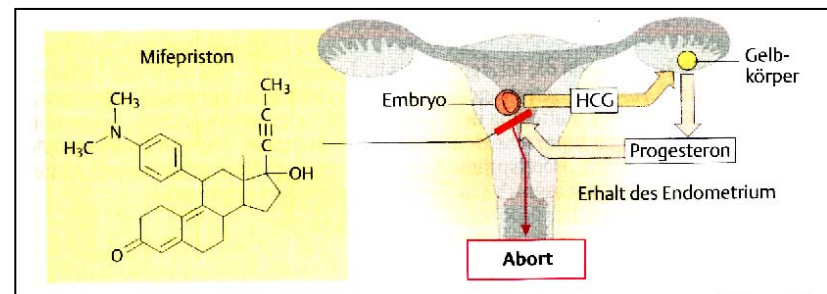
beschleunigter Abbau bei Enzyminduktion

z.B. Rifampicin oder Phenobarbital

Antigestagene

Mifepriston (RU-486)

- ◆ Blockade Progesteronrezeptor
- ◆ antiglucocorticoid



IND Schwangerschaftsabbruch (< 49. Tag)
+ *Prostaglandin E₁-Analog*
z.B. *Misoprostol*
Weheneinleitung
bei intrauterinem fetalem Tod
postkoitale Kontrazeption

NW Übelkeit, Appetitlosigkeit
Müdigkeit
Libidoveränderungen
Uteruskontraktionen, Blutungen

Hormonale Kontrazeptiva

◆ Präparate

- Kombination Estrogen und Gestagen
- Kontinuierlich Gestagen

◆ Verwendete Hormone

- Estrogene
Ethinylestradiol, Mestranol
- Gestagene (Beispiele)
mit androgener Komponente
Norethisteron, Lynestrenol, Levonorgestrel
- ohne androgene Komponente
Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat
(beide leicht antiandrogen)

◆ Pharmakokinetik

- gute orale Resorption

◆ Wirkung

- Estrogen/Gestagenkombinationen
hemmen die Gonadotropinsekretion
keine Ovulation, **keine** Einnistung
- Gestagene
steigern Viskosität des Zervikalsekretes

◆ Versager

- Arzneimittelinteraktion
Rifampicin, Barbiturate
Antibiotika
- Diarrhoe & Erbrechen
- erste Anwendung

◆ Nach Absetzen

- 75% Ovulation im 1. Zyklus
- 97% Ovulation im 3. Zyklus
- 2% Amenorrhoe und häufig Galaktorrhoe

Hormonale Kontrazeptiva - Kombinationspräparate

◆ Einphasenpräparate = Einstufenpräparate

- Ethinylestradiol 0.05 mg/d
- z.B. Lynestrenol 1 mg/d
- Pearl-Index: 0,03 - 0,1



◆ Zweiphasenpräparate = Sequenzpräparate

- Ethinylestradiol 0.05 mg/d
- z.B. Norethisteron 0.1 mg/d



◆ Zweistufenpräparate

- Ethinylestradiol 0.05 mg/d
- z.B. Levonorgestrel 0.05 | 0.125 mg/d
- Pearl-Index: 0,2 - 1,4



◆ Dreistufenpräparate = Dreiphasenpräparate

- Ethinylestradiol 0.03 | 0.04 | 0.03 mg/d
- Levonorgestrel 0.05 | 0.075 | 0.125 mg/d
- Pearl-Index: 0,03 - 0,1



Zyklustage 5 10 15 20 25

Weitere hormonale Kontrazeptiva

Minipille *Microlut*®

Reine Gestagenpräparate

Wirkung

hemmt Spermienaszension und
Endometriumtransformation, in einigen Fällen
Ovulationshemmung (Ausnahme: *Ceracette*®)

Vorteile

Einnahme in Stillzeit möglich
geringe Hormonbelastung

Nachteile

geringe kontrazeptive Sicherheit, meist sehr regelmäßige
Einnahme erforderlich
Zyklusinstabilität



Vaginalring *Nuva-Ring*®

Wirkung

lokal und systemisch, ovulationshemmend (Kombinationspräp.)

Vorteile

geringere Hormondosierung, weniger Anwendungsfehler
auch bei Erbrechen/Durchfall wirkungsvoll

Nachteile

ggf. Fremdkörpergefühl, häufiger Vaginitiden



Weitere hormonale Kontrazeptiva

Morning-after pill *Levogynon*®

Levonorgestrel

postkoitale Kontrazeption (0-76h)

heute i.d.R. reines Gestagen

2Tbl. im Abstand von 12h

wirkt nidationshemmend

sollte Notlösung darstellen!!



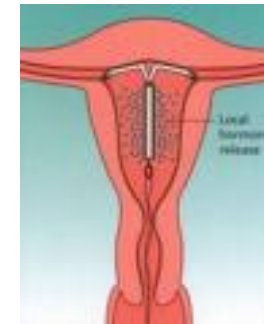
Hormonspirale *Mirena*®

Levonorgestrel

kombiniert mechanische und lokale hormonelle

Wirkung (Gestagen), i.d.R. reines Gestagen

kann über Jahre in situ belassen werden



Depotpräparate *Implanon*®

Etonogestrel

reines Gestagen, ovulationshemmend,
aszensionshemmend

Nachteil: in den ersten Monaten häufig
Blutungsstörungen

wirkt über 2 Jahre

gleiche Wirkung: „Dreimonats-Spritze“



Orale Kontrazeptiva - Kontraindikationen

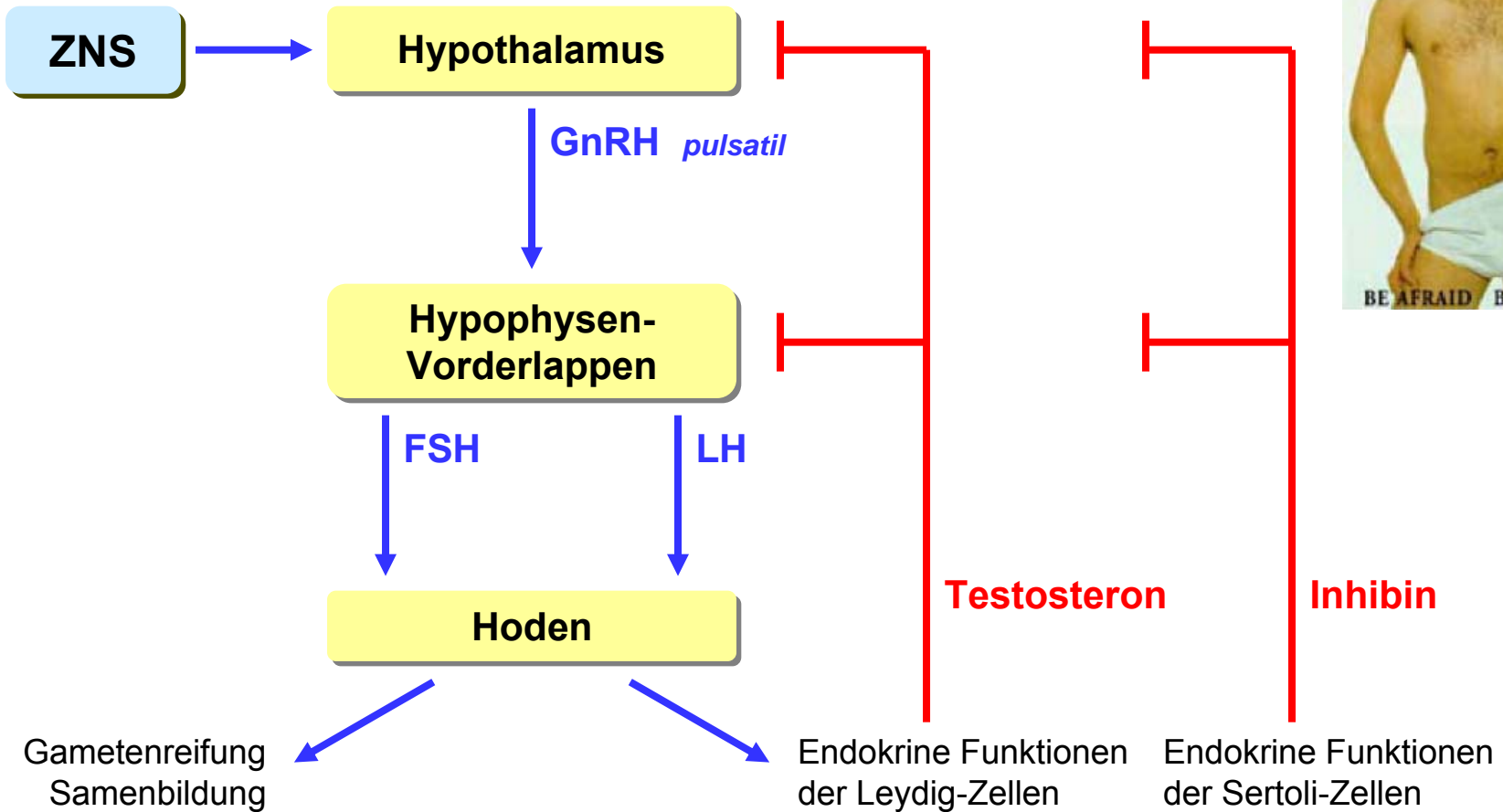
◆ Absolut

- Schwangerschaft
- Gefäßerkrankungen
zerebral, koronar, retinal
- Hypertonie
- Mammakarzinom
- Bestehende und vorausgegangene Thrombosen

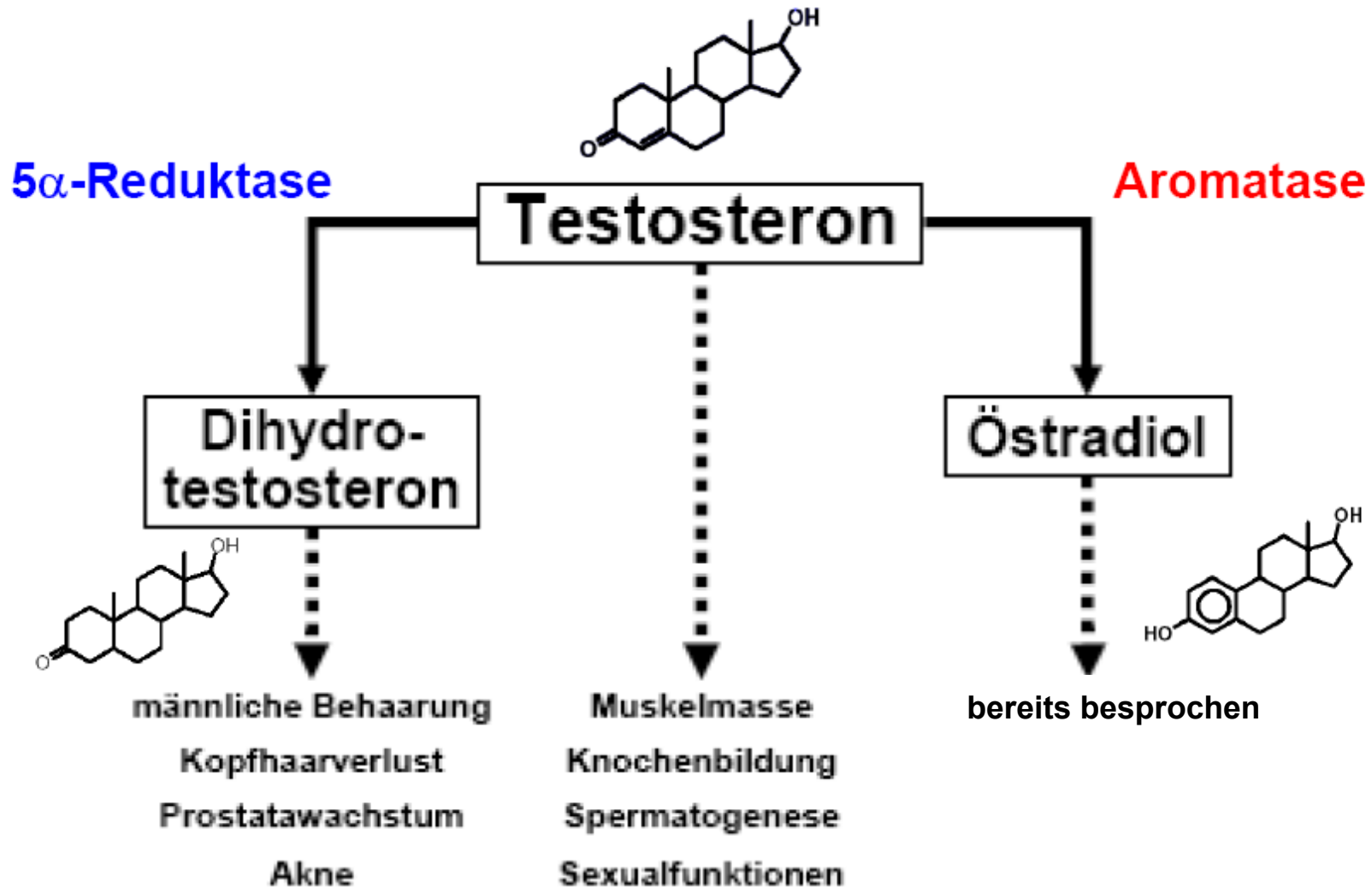
◆ Relativ

- Risikofaktoren für Thromboembolie
z.B. Familienanamnese
- Raucherinnen
- Übergewicht
- Hyperlipidämie
- Amenorrhoe, Oligomenorrhoe

Androgene



Testosteron: Metabolisierung



Androgene

Wirkung

- männl. sekundäre Geschlechtsmerkmale, Libido ↑
- anabole Wirkung

Bildungsorte natürlich vorkommender Androgene

- Leydig-Zellen: Testosteron
- NNR: Dehydroepiandrosteron
- Ovar

Produktion von Testosteron

- Mann: 7 mg/d, Frau 0.3 mg/d
- zirkadiane Rhythmik: Peak am Morgen

Pharmakokinetik von Testosteron

- hoher first pass Effekt
- keine orale Applikation, Einsatz von Derivaten
- wasserunlöslich, 98% Bindung an SHBG
- relativ instabil (Licht, Luft)
- HWZ etwa 10 min

Metabolismus

- Konjugation in der Leber
- Ausscheidung über die Niere

Applikation

- i.m. z.B. Testosteronester
- oral: Mesterolol, Metenolon

Einteilung der Substanzen

- vorwiegend androgen wirksam

Testosteron

Mesterolol

Testolacton

- vorwiegend anabol wirksam

Clostebol

Metenolon

Nandrolon

Stanozolol

Indikationen

Androgene

- ◆ primäre Hodeninsuffizienz
- ◆ Substitution nach Kastration
- ◆ Impotenz
keine Steigerung der normalen Potenz
- ◆ Oligospermie
- ◆ metastasierendes Mammakarzinom

Anabolika

- ◆ aplastische Anämie
gesicherte Indikation für Metenolon
- ◆ Strahlentherapie, Zytostatikabehandlung
- ◆ Muskeldystrophie
- ◆ Schwere Kachexie
- ◆ fortgeschrittene Tumorerkrankung

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Androgene

- ◆ Übelkeit, Erbrechen
- ◆ Stomatitis *bukkale Applikation*
- ◆ Retention K, Na, Cl, Ca, Phosphat, Wasser > Oedeme
- ◆ Virilisierung
Penisvergrößerung, Hirsutismus, Akne, Stimmbruch
- ◆ Vorzeitiger Epiphysenschluß
- ◆ Hemmung der Spermatogenese
nicht bei Mesterolone

Androgene & Anabolika

- ◆ Androgene Wirkung
‡ *virilisierung*
- ◆ Gonadotrope Hormone ↓
‡ *Zyklusstörungen*
‡ *Spermatogenese* ↓
- ◆ Laktationshemmung
- ◆ Wachstumsstimulation bei Kindern
- ◆ vorzeitige Pubertät
- ◆ Leberfunktionsstörungen
- ◆ Lebertumore

Kontraindikationen

- Prostatahyperplasie - Neugeborene, Kleinkinder
- Prostatakarzinom - Epilepsie
- Schwangerschaft - Migräne
- Sängerinnen ☺

Interaktionen

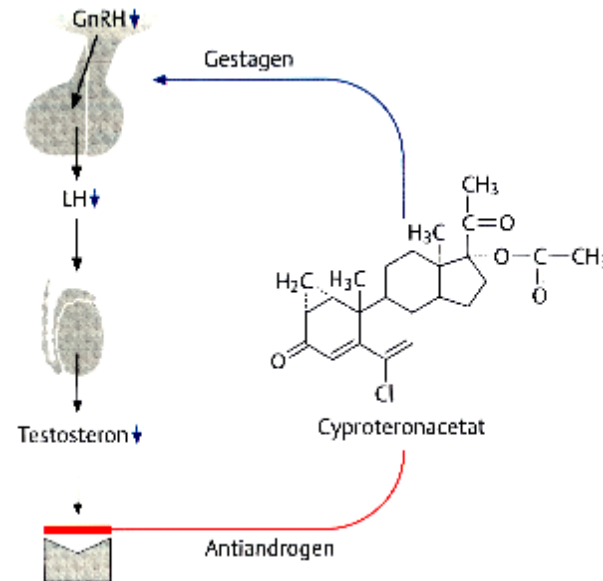
- ◆ Barbiturate
- ◆ Rifampicin
- > Enzyminduktion
- > verstärkter Abbau in der Leber
- > Wirkungsabschwächung

Antiandrogene: Cyproteronacetat

Cyproteronacetat

PD DHT-Rezeptor-Antagonist
stark gestagen → antigonadotrop

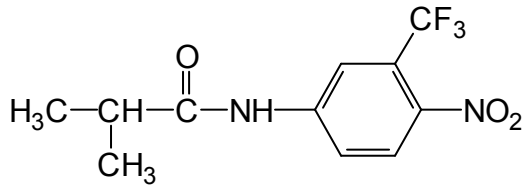
IND männliche Hypersexualität
Prostatakarzinom
Androgenisierungssymptome bei der Frau
+ *Estrogen* (schwere Akne, Hirsutismus)



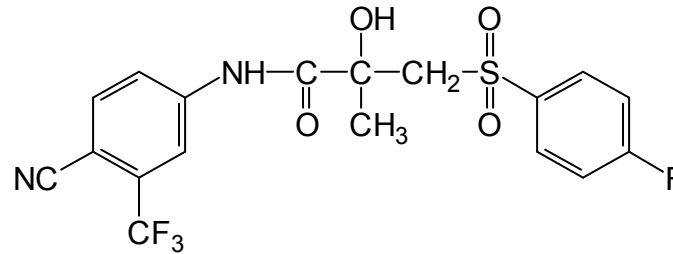
NW Spermio-genese ↓ / Zyklusstörungen
Libidoverlust
Gynäkomastie
Leberschäden

Antiandrogene: Rezeptor-Antagonisten

Flutamid



Bicalutamid



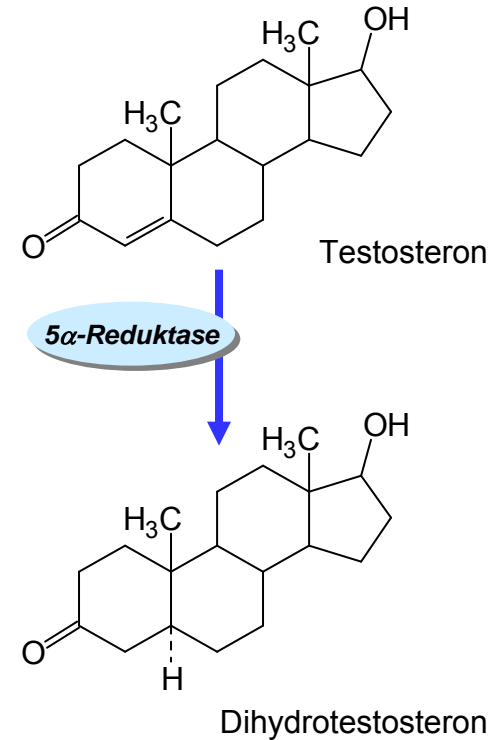
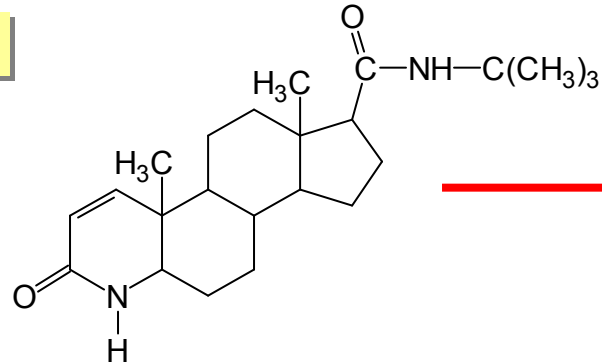
PD Blockade Androgenrezeptor

IND fortgeschrittenes Prostatakarzinom

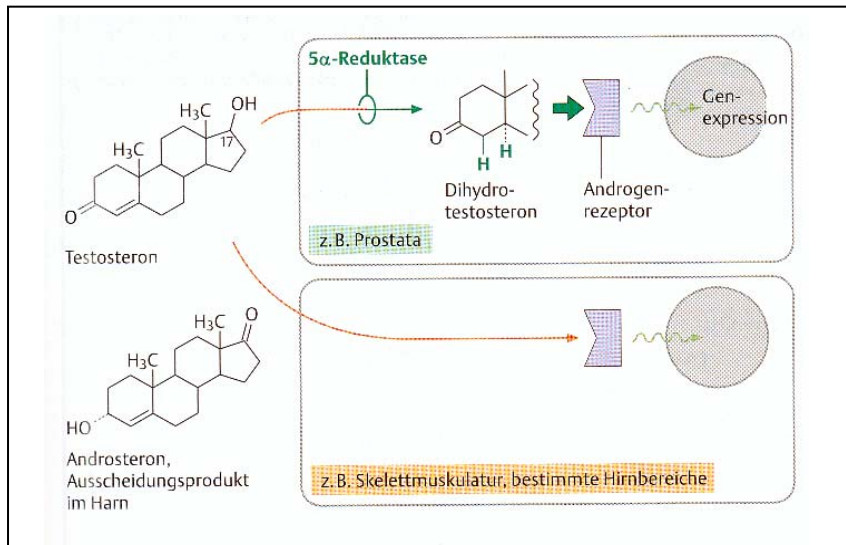
NW Gynäkomastie, Brustschmerzen
Galaktorrhoe
Libidoverminderung etc.
Leberfunktionsstörungen

Antiandrogene: 5 α -Reduktase-Hemmer

Finasterid



PD Hemmung der Dihydrotestosteronbildung



IND benigne Prostatahyperplasie (5 mg/d)
androgenetische Alopezie (1 mg/d)

NW Libidoverminderung
Gynäkomastie

KI Prostatakarzinom