

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

GÖRETZLEHNER G, ACKERMANN W, ANGELOW K, BERGMANN G, BIECK E, GOLBS S
KLIEM O

*Pharmakokinetik von Estron, Estradiol, FSH, LH und Prolaktin
nach intramuskulärer Applikation von 5 mg Estradiolvalerat*

Journal für Menopause 2002; 9 (2) (Ausgabe für Schweiz), 51-55

Journal für Menopause 2002; 9 (2) (Ausgabe für Deutschland)

52-56

Journal für Menopause 2002; 9 (2) (Ausgabe für Österreich)

46-49

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

PHARMAKOKINETIK VON ESTRON, ESTRADIOL, FSH, LH UND PROLAKTIN NACH INTRAMUSKULÄRER APPLIKATION VON 5 MG ESTRADIOLVALERAT

Pharmacokinetics of estradiol valerate in postmenopausal women after intramuscular administration

Summary

Limited information is available on the effects of intramuscular applied 5 mg estradiol on estradiol and estrone levels and the estradiol-estrone quotient. In the present study this estradiol dose in postmenopausal women has been investigated. Participants: 17 healthy postmenopausal women without former hormone replacement therapy. 17β -estradiol (E_2), estrone (E_1), FSH, LH and prolactin were determined before a single intramuscular injection of 5 mg estradiol valerate, four hours after injection and then every other day, that is on the 3rd, 5th, 7th, 9th and 11th days. Four hours after the injection there was already a sig-

nificant increase in estradiol and estrone which continued up to the 3rd to 5th day. After this, the levels of both estrogens fell slowly and continuously, that of estradiol more markedly than that of estrone. The course of the estradiol and estrone curves was practically synchronous with the estrone level always higher than the estradiol level. Intramuscular applied 5 mg estradiol valerate induced effective serum estradiol levels. Estrone is the dominant estrogen in the postmenopause even after intramuscular administration of estradiol, independent of the body mass index.

Key words: pharmacokinetic, estradiol, estrone, FSH, LH

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 17 stoffwechselgesunden Frauen in der Postmenopause wurden therapiebegleitend vor einer einmaligen intramuskulären Applikation von 5 mg Estradiolvalerat sowie vier Stunden danach und dann weiter jeden 2. Tag am 3., 5., 7., 9. und 11. Tag 17β -Estradiol (E_2), Estron (E_1), FSH, LH und Prolaktin bestimmt. Bereits vier Stunden nach der intramuskulären Applikation von 5 mg Estradiolvalerat kam es zu einem signifikanten Anstieg von Estradiol und Estron, der sich bis zum 3.–5. Tag fortsetzte. Danach fielen beide Estrogene kontinuierlich langsam ab; Estradiol ausgeprägter als Estron. Die Estradiol- und Estronkurven verliefen bei logarithmischer Darstellung nahezu synchron. Der Estronspiegel war immer höher als der Estradiolspiegel. Estron ist in der Postmenopause auch nach intramuskulärer Estradiolapplikation unabhängig vom BMI das dominierende Estrogen. FSH und LH wurden

signifikant um 60 % bzw. 50 % supprimiert. Der Prolaktinspiegel stieg signifikant an und überschritt den Normalwertbereich. Die Hormonerersatztherapie (HRT) wird bevorzugt oral oder transdermal vorgenommen. Im Einzelfall, besonders wenn die Belastung durch Medikamente relativ hoch ist, kann die HRT mit intramuskulär applizierbaren Sexualsteroiden erfolgen. Diese Applikationsform wird aufgrund der Unabhängigkeit von der täglichen Tabletteneinnahme und der guten Wirksamkeit geschätzt. Als Dosis wird in den meisten Therapieempfehlungen die Applikation von 10 mg Estradiolvalerat alle 2–3 Wochen empfohlen. Anlässlich einer Routine-Estradiolbestimmung fanden wir zufällig bei einer Patientin extrem hohe Estradiolspiegel, die über 900 pg/ml betragen. Die Nachfrage ergab, daß die Patientin 10 mg Estradiolvalerat intramuskulär erhalten hatte. Dieser Befund war für uns Anlaß, das Konzept der HRT in der Postmenopause mit intramuskulären Estradiolapplikationen zu überdenken und zu überprüfen.

EINLEITUNG

In der Postmenopause wird durch die erloschene Ovarialfunktion Estron zum dominierenden Estrogen. Das durch Konversion aus Androgenen und Estron entstandene Estradiol liegt nach den Untersuchungen von v. Holst [1] weit unter dem Spiegel von Estron. Bekannt ist, daß nach oraler Medikation von Estradiol in der Postmenopause Estron dominant bleibt [2]. Nach transdermaler Estradiolapplikation entfällt dagegen der gastrointestinale First-pass-Effekt mit dem initialen Lebermetabolismus. Dadurch ist der Estradiolspiegel höher als der von Estron. Der Estradiol-Estron-Quotient bleibt > 1 und damit im physiologischen Bereich [3]. Nach intramuskulärer Injektion von Estradiol wird der First-pass-Effekt und die Metabolisierung in der Leber primär umgangen.

Uns interessierte im Rahmen der Therapiebegleitung, ob nach intramuskulärer Applikation von 5 mg Estradiolvalerat ausreichend hohe Estradiolspiegel erreicht werden und wie sich der Estradiol-Estron-Quotient verhält. Außerdem waren der Einfluß dieser Dosis auf die Suppression von FSH und LH und die estradiolinduzierte Prolaktinsekretion von Interesse.

MATERIAL UND METHODEN

Bei 17 gesunden postmenopausalen Frauen im Alter von 56 bis 85 Jahren, Durchschnittsalter 67,9 Jahre (Tabelle 1), wurde im Rahmen der Therapieüberwachung vor der intramuskulären Hormonapplikation von 5 mg Estradiolvalerat (1 Amp. Estradiol Depot 5 mg Jenapharm), vier Stunden nach der Applikation und dann weiter jeden 2. Tag, d. h. am 3., 5., 7., 9. und 11. Tag, Blut zur Bestimmung von 17β -Estradiol, Estron, FSH, LH und Prolaktin entnommen. Die Bestimmung von Estradiol erfolgte mit dem Enzymimmunoassay der Firma

Serono (< 5 pg/ml, Interassaygenauigkeit: 65 pg/ml, VK 16,4 %; 210 pg/ml, VK 10 %; 490 pg/ml, VK 5,7 %), jene von Estron mit dem Enzymimmunoassay der Firma DSL (< 1 pg/ml, VK 2–4 %). FSH (< 0,37 IU/l, VK 6 %), LH (0,5 IU/l, VK 8 %) und Prolaktin (0,6 ng/ml, VK 4 %) wurden mit den Enzymimmunoassays der Firma Abbott bestimmt. Die Blutentnahmen erfolgten regelmäßig um 11 Uhr.

Die Probandinnen befanden sich 3–34 Jahre, im Durchschnitt 17,2 Jahre, in der Postmenopause.

Der Body Mass Index (BMI = Gewicht/Länge²) schwankte zwischen 22,6 und 35,3 und war mit durchschnittlich 27,5 entsprechend der WHO-Klassifikation im Bereich des Übergewichtes einzuordnen (Tab. 1). Der durchschnittliche BMI von 27,5 entspricht dabei dem altersabhängigen Normalwert für postmenopausale Frauen um das 70. Lebensjahr. Für die einzelnen Parameter wurden die Mittelwerte und die Standardabweichung berechnet. Zur statistischen Sicherung der Ergebnisse kam der Wilcoxon-Rangsummentest (nichtparametrischer

Tabelle 1: Alter, Body Mass Index (BMI) und Postmenopausealter (PM-Alter) der Patientinnen

	Alter	BMI	PM-Alter
B.M.	79	27,0	27
B.C.	72	25,9	10
B.W.	77	29,7	30
F.E.	72	28,3	19
F.S.	67	27,0	16
G.M.	64	25,8	14
H.M.	59	29,2	11
K.B.	64	26,5	12
L.I.	75	35,3	25
M.R.	59	23,3	10
R.I.	70	22,6	17
R.M.	57	27,9	9
R.Ge.	71	33,7	17
R.Gi.	56	23,7	3
S.F.	85	27,2	34
T.W.	59	27,1	6
T.E.	68	27,0	32
Mittel	67,9	27,5	17,2
Min.	56	22,6	3
Max.	85	35,3	34

Test für zwei verbundene Stichproben) unter einseitiger Betrachtungsweise zur Anwendung. Dabei wurde eine Signifikanz von $p < 0,05$ zugrundegelegt.

ERGEBNISSE

Die intramuskuläre Applikation von 5 mg Estradiol führte schnell zu einem Anstieg der Estradiolspiegel in den erforderlichen präventiven Bereich und darüber hinaus, so daß eine höhere Dosierung nicht erforderlich war.

Estron und Estradiol

Bereits vier Stunden nach der intramuskulären Applikation von 5 mg Estradiolvalerat war unabhängig vom BMI ein signifikanter Anstieg von Estron und Estradiol nachweisbar (Abbildungen 1–3). Dieser signifikante Anstieg setzte sich für beide Estrogene bis zum 3.–5. Tag nach der Applikation fort. Danach fielen beide Estrogene kontinuierlich bis zum 11. Tag ab, Estron langsamer als Estradiol. Am 11. Tag nach der Applikation betrug der Estradiolwert im Mittel noch 71 pg/ml. Mit der logarithmischen Darstellung der Mittelwertskurven konnte gezeigt werden, daß die Spiegel für Estron und Estradiol nahezu synchron verlaufen (Abbildung 1). Diese Synchronität im Kurvenverlauf ist bei der linearen

Darstellung nicht so eindeutig belegbar (Abbildung 2). Sowohl bei normal als auch bei übergewichtigen und adipösen Frauen war der Estronspiegel höher als der Estradiolspiegel (Abbildung 3). Vor der intramuskulären Estradiolapplikation war die absolute Differenz bei der logarithmischen Wiedergabe zwischen dem Estron- und dem Estradiolspiegel wesentlich größer als zwischen dem 3. und 9. Tag nach der Applikation. Bei linearer Darstellung waren die absoluten Unterschiede am 3. und 5. Tag am größten.

E1-E2-Quotient

Der Estron-Estradiol-Quotient betrug im Durchschnitt 2,2 und bewegte sich an den einzelnen Untersuchungstagen zwischen 4,26 und 1,4. Der Estron-Estradiol-Quotient reduzierte sich vier Stunden nach der Applikation von 4,26 vor der Estradiolgabe auf 2,0 und fiel dann bis zum 7. Tag auf 1,4 ab, um dann mit dem weiteren Abfall des Estradiolspiegels wieder anzusteigen. Am 11. Tag lag der Quotient bei 2,59.

FSH und LH

Nach der intramuskulären Applikation von 5 mg Estradiolvalerat waren sowohl FSH als auch LH gegenüber den Vorwerten supprimiert. FSH fiel bis zum 11. Tag signifikant bis auf 38 % des Ausgangswertes ab. Der

Abbildung 1: Serumkonzentrationen (Mittelwerte mit 95 % Vertrauensintervall) von Estron (E₁), Estradiol (E₂) in logarithmischer Darstellung vor und nach der einmaligen intramuskulären Applikation von 5 mg Estradiolvalerat

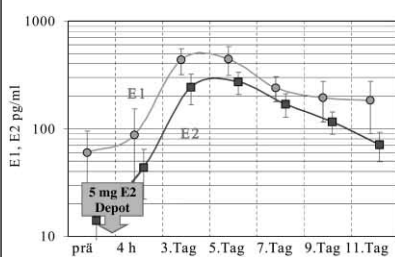
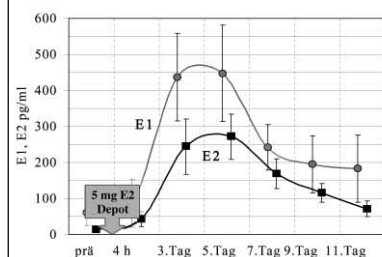


Abbildung 2: Serumkonzentrationen (Mittelwerte mit 95 % Vertrauensintervall) von Estron (E₁), Estradiol (E₂) in linearer Darstellung vor und nach der einmaligen intramuskulären Applikation von 5 mg Estradiolvalerat



LH- Spiegel wurde ebenfalls signifikant gehemmt. Die maximale Hemmung betrug nach 11 Tagen 48 % (Abbildung 4). Die Verminderungen für FSH und LH waren zwischen dem 3. und 11. Tag signifikant.

Prolaktin

Nach der Applikation von 5 mg Estradiolvalerat stieg Prolaktin signifikant an. Vom 3. Tag an wurde der Normwertbereich überschritten (Abbil-

dung 4). Es bestanden allerdings erhebliche individuelle und interindividuelle Schwankungen.

DISKUSSION

5 mg Estradiolvalerat intramuskulär appliziert führen zu einem Anstieg von Estradiol, der weit über dem Bereich von reproduktiven Frauen

Abbildung 4: Serumkonzentrationen (Mittelwerte mit 95 % Vertrauensintervall) von FSH, LH und Prolaktin (Prol) vor und nach der einmaligen intramuskulären Applikation von 5 mg Estradiolvalerat

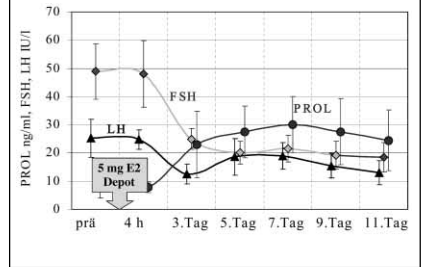


Tabelle 2: Mittelwerte für Estron (E₁), Estradiol (E₂), FSH, LH, Prolaktin (PROL) sowie den E₁/E₂-Quotienten während der einzelnen Untersuchungszeitpunkte: vor Gabe und 4 Stunden sowie 3, 5, 7, 9 bzw. 11 Tage nach der Applikation von 5 mg Estradiolvalerat intramuskulär

	Vor	4 Stunden	3. Tag	5. Tag	7. Tag	9. Tag	11. Tag
E ₁ (pg/ml)	59,7 (± 35,5)	87,0 (± 66,1)	437 (± 121)	447 (± 134)	242 (± 63)	195 (± 79)	183 (± 93)
E ₂ (pg/ml)	14,0 (± 9,0)	43,4 (± 21,2)	244 (± 77)	272 (± 62)	169 (± 42)	115 (± 27)	71,0 (± 21,7)
FSH (IU/l)	48,8 (± 9,8)	48,0 (± 11,7)	24,9 (± 3,6)	20,1 (± 4,0)	21,6 (± 4,7)	19,1 (± 5,0)	18,5 (± 5,2)
LH (IU/l)	25,2 (± 6,7)	24,8 (± 3,4)	12,5 (± 3,6)	18,6 (± 6,5)	18,9 (± 4,8)	15,5 (± 4,3)	13,0 (± 4,2)
PROL (ng/ml)	8,30 (± 4,34)	7,77 (± 1,81)	23,0 (± 11,8)	27,5 (± 9,2)	30,1 (± 10,0)	27,5 (± 11,8)	24,4 (± 10,8)
E ₁ /E ₂	4,26	2,01	1,79	1,65	1,43	1,69	2,59

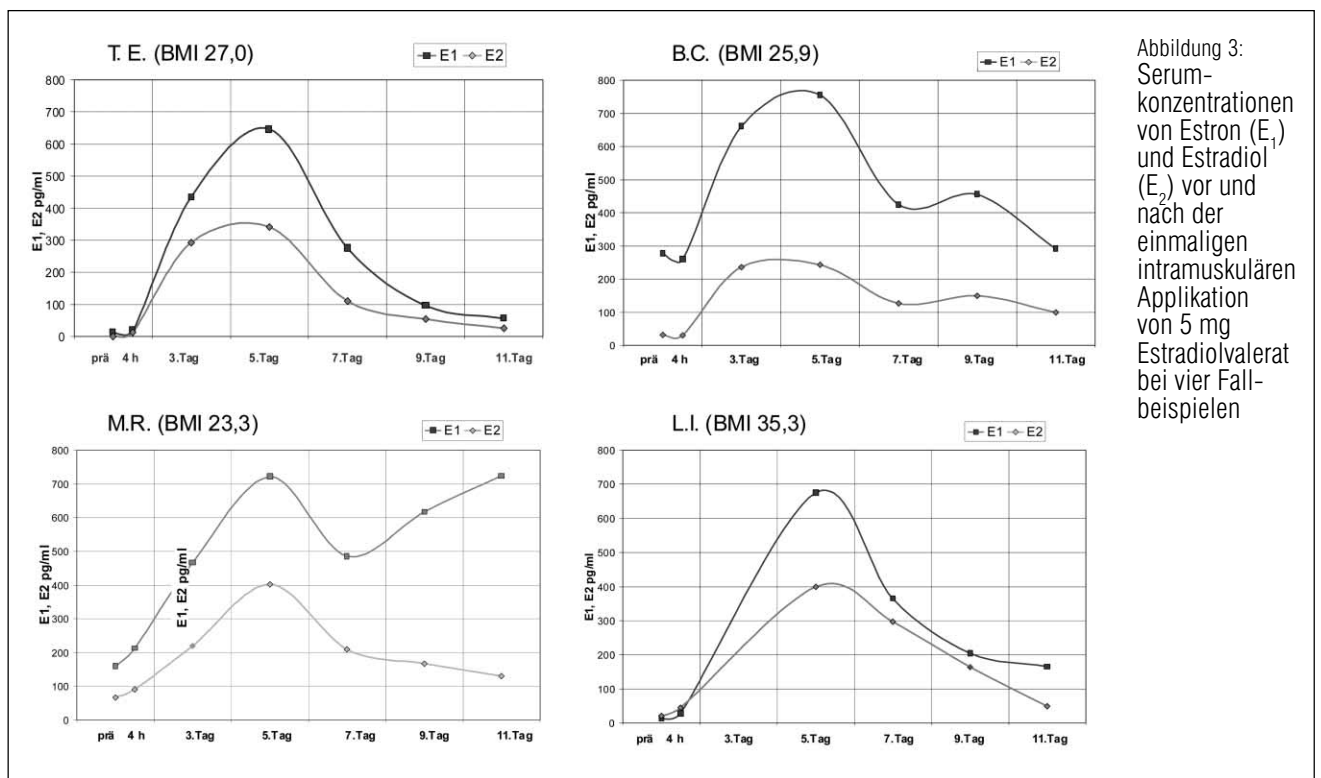


Abbildung 3: Serumkonzentrationen von Estron (E₁) und Estradiol (E₂) vor und nach der einmaligen intramuskulären Applikation von 5 mg Estradiolvalerat bei vier Fallbeispielen

Düsterberg et al. [4], die in ihrer Studie zwei ovariectomierten postmenopausalen Frauen 4 mg Estradiol intramuskulär applizierten und noch nach 12 Tagen erhöhte Estradiolspiegel beobachteten, fanden wir 11 Tage nach Injektion von 5 mg noch Estradiolwerte von 71 pg/ml. Diese Spiegel lagen noch erheblich über den Basalwerten. Oriowo et al. [5] teilten mit, daß bei 9 Frauen zwischen 25 und 30 Jahren, die über 3 Monate mit einem hormonalen Kontrazeptivum vorbehandelt worden waren, 7–8 Tage nach der Applikation von 5 mg Estradiolvalerat die Basalwerte wieder erreicht waren. Das Maximum der Estradiol- und Estronspiegel wurde nach 2–3 Tagen registriert. Die Estronwerte waren zu allen Untersuchungszeitpunkten niedriger als die Estradiolwerte. In Übereinstimmung mit den von Oriowo et al. [5] bei geschlechtsreifen Frauen erhobenen Befunden galt bisher die Meinung, daß nach intramuskulärer Applikation von Estradiolvalerat der Estron-Estradiol-Quotient sich ähnlich wie während der Geschlechtsreife dominierend für Estradiol verhält. Wir stellten dagegen fest, daß in der Postmenopause Estron auch nach intramuskulärer Applikation von Estradiol das dominierende Estrogen bleibt. Lediglich das Verhältnis von Estron zu Estradiol verschiebt sich. Der Estron-Estradiol-Quotient wird kleiner, bleibt aber immer > 1. Der Estronspiegel verläuft bei normal-, übergewichtigen und adipösen postmenopausalen Frauen nach intramuskulärer Applikation von Estradiol nahezu parallel über dem Estradiolspiegel und verstärkt seine Dominanz mit dem abfallenden Estradiolspiegel. Die Unterschiede zwischen den Befunden von Oriowo et al. [5] und unseren Ergebnissen beruhen wahrscheinlich auf der unterschiedlichen Studienanordnung. Oriowo et al. (1980) applizierten Estradiol intramuskulär Frauen in der reproduktiven Phase, deren Ovarialfunktion partiell durch hormonale



Prof. Dr. med. Gunther Göretzlehner

Medizinstudium in Greifswald 1955–1960. 1962 Promotion. Facharztausbildung an den Universitäts-Frauenkliniken in Greifswald und Rostock. Facharztanerkennung 1966. 1972 Habilitation in Rostock. 1979 Berufung zum Professor für Gynäkologie und Geburtshilfe an die Universitäts-Frauenklinik Greifswald. Seit 1993 Chefarzt an der Frauenklinik im Kreiskrankenhaus Torgau.

Prof. Dr. Göretzlehner ist Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler Fachgesellschaften. 325 Publikationen, darunter 8 Bücher.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Gunther Göretzlehner
Frauenklinik am Kreiskrankenhaus „Johann Kenntmann“ GmbH
D-04860 Torgau, Christianstraße 1

Kontrazeptiva unterdrückt worden war. In dieser Lebensphase war aber trotz der Anwendung der hormonalen Kontrazeptiva die basale Ovarialfunktion erhalten, und Primordialfollikel wurden kontinuierlich weiter rekrutiert. Dagegen erfolgten unsere Untersuchungen an Frauen mit einem Durchschnittsalter von 67,9 Jahren, die sich bereits wenigstens 3 Jahre in der Postmenopause befanden und deren Ovarialfunktion erloschen war. Nach den Untersuchungen von Panotopoulos et al. [6] steigt der BMI in Großbritannien, Deutschland, Frankreich und Italien vom 20. bis zum 60. Lebensjahr von 21 auf 25,5 an. Der BMI von 27,5 entspricht demzufolge in der Lebensphase um das 70. Lebensjahr in etwa der Normverteilung. Die von uns dargestellten Veränderungen könnten in der Postmenopause auf einer Änderung der Balance der 17-β-Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase-Aktivität zugunsten von Estron beruhen, wenn ausreichend Estradiol zur Verfügung steht.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Mit den vorgestellten Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß nach intramuskulärer Applikation von 5 mg Estradiolvalerat ausreichend hohe Estradiolspiegel erreicht

werden. Die in der Literatur empfohlenen höheren Dosen von 10 mg Estradiol intramuskulär zur Hormonersatztherapie sind nicht erforderlich. In der Postmenopause bleibt Estron auch nach intramuskulärer Applikation von Estradiol das dominante Estrogen.

Literatur

1. v. Holst T. Endokrine Diagnostik im Klimakterium der Frau. Habilitationsschrift 1982.
2. Yen SSC, Martin PL, Burnier AM, Czekala NM, Grnery MO Jr, Callantine MR. Circulating estradiol, estrone, and gonadotropin levels following the administration of orally active 17β-estradiol in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1975; 40: 518–20.
3. Powers MS, Schenkel L, Darley PE, Good WR, Balestra JC, Place VA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17β-estradiol: comparison with conventional oral estrogen used for hormone replacement. Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 1099–106.
4. Düsterberg B, Schmidt-Gollwitzer M, Hümpel M. Pharmacokinetic and biotransformation of estradiol valerate in ovariectomized women. Hormones Res 1985; 21: 145–54.
5. Oriowo MA, Landgren BM, Stenström B, Diczfalusy E. A comparison of the pharmacokinetic properties of three estradiol esters. Contraception 1980; 21: 415–24.
6. Panotopoulos G, Raison J, Ruiz JC, Guy-Grand B, Basdevant A. Weight gain at the time of the menopause. Hum Reprod 1997; 12 (Suppl 1): 126–33.
7. Düsterberg B, Nishino Y. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. Maturitas 1982; 4: 315–24.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

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

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

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)