Sexualhormone

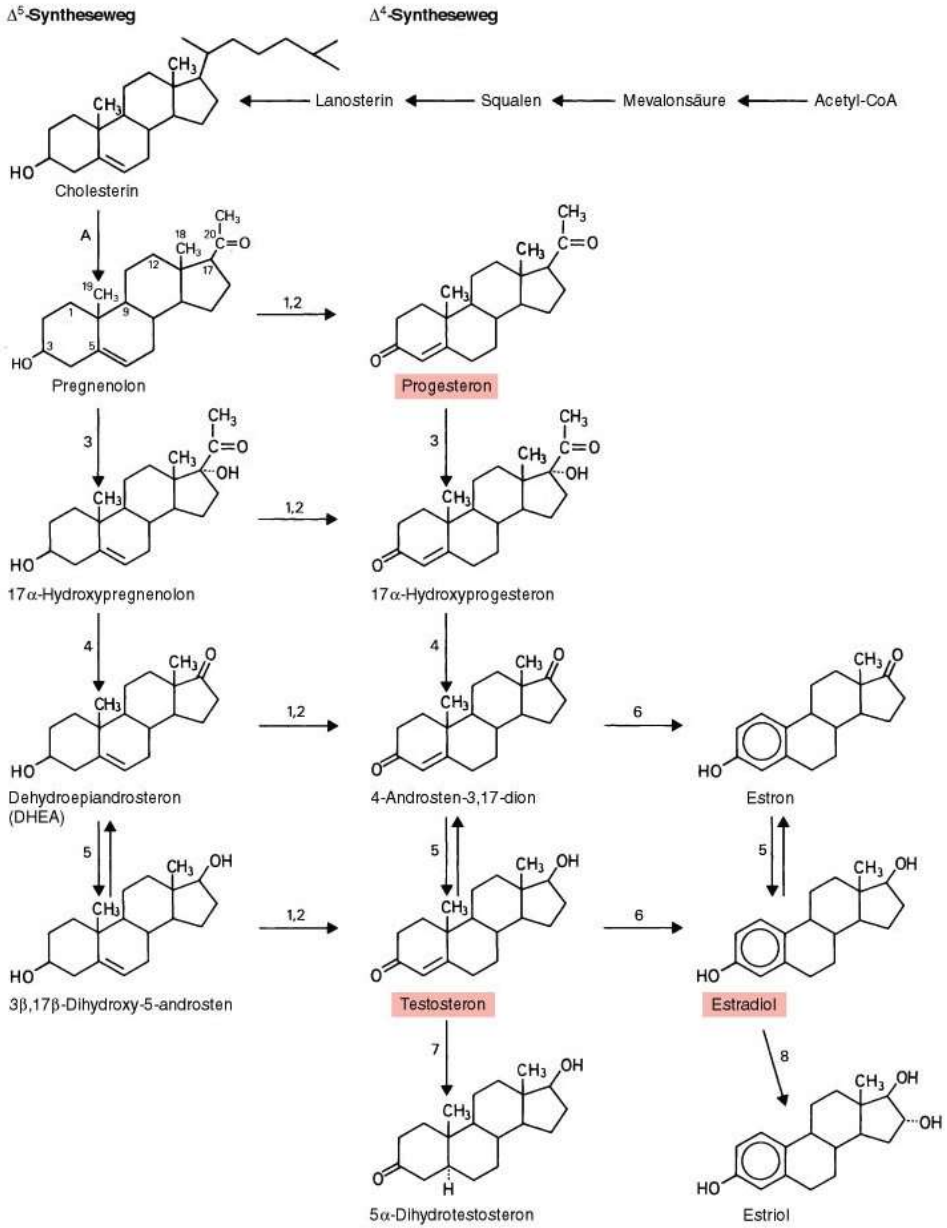
2019

Dr. L. Köles

koles.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

semmelweis.hu/pharmacology

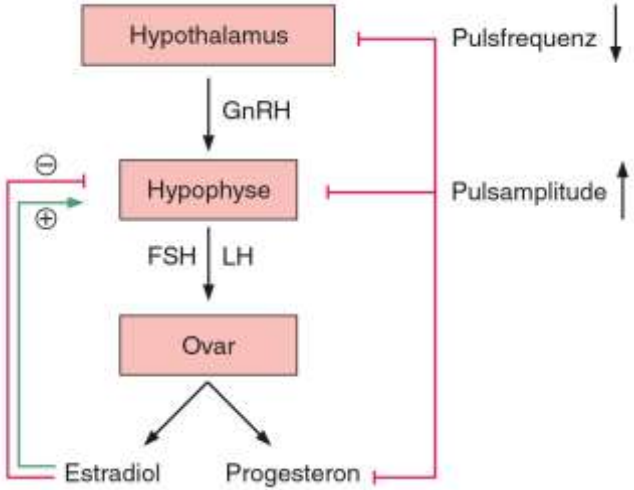
Biosynthese



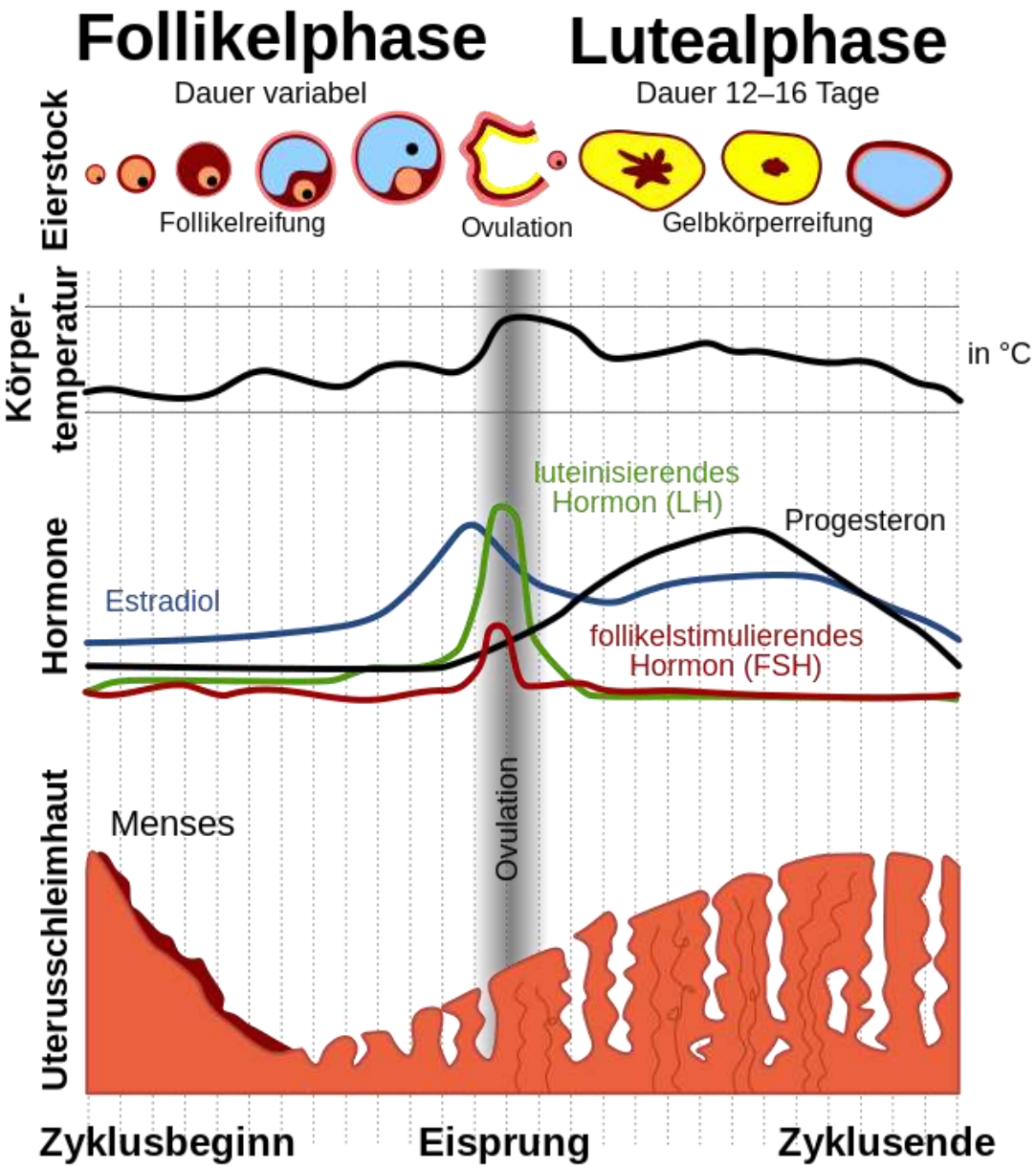
Weibliche Sexualhormone

Ovarien

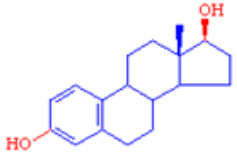
- Oogenese und endokrine Funktion
  - vor der Pubertät – Ovarien sind ruhend
  - ab der Pubertät – zyklische Funktionen (30-40 Jahr.) (Menstruationszyklus)
  - Menopause
- Kontrolle:
GnRH (Hypothalamus) –
FSH, LH (Hypophyse)
- Ovarielle Hormone:
Estrogene, Gestagene, andere



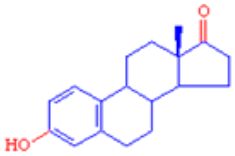
Menstruationszyklus

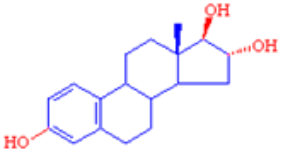


Estrogene

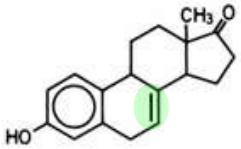


- **Natürliche Estrogene**
  - **Estradiol – wichtigstes Östrogen**

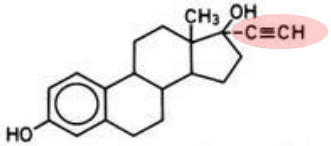




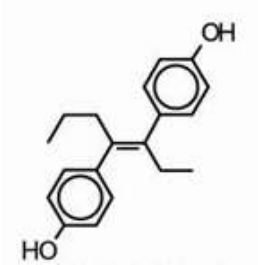
  - **Estron und Estriol**
    werden in der Leber gebildet (aus Estradiol),
    oder im Fettgewebe (periph. Gewebe) aus Androstendion
  - **Pferdeestrogene (Equin-Estrogene)**



  - **Phytoestrogene**
- **Synthetische Estrogene**
  - **mit Steroid-Struktur**
    - **Ethinylestradiol,** Mestranol, Quinestrol



  - **Nicht-steroidale Estrogene**
    (Stilbenderivate)
    - Dienestrol, Diethylstilbestrol, Chlorotrianisen



Pharmakokinetik der Estrogene

Natürliche Estrogene

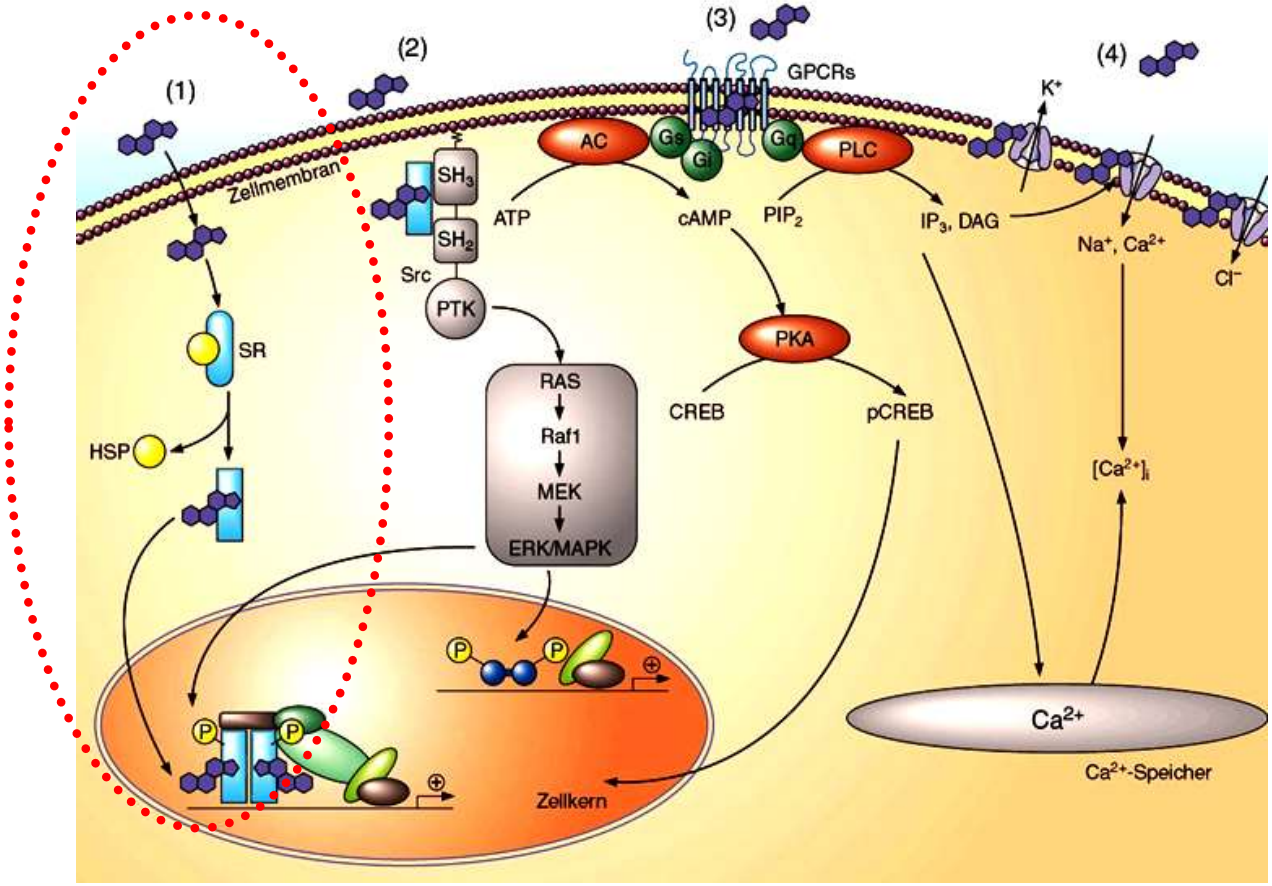
- First-Pass-Metabolismus
  - hohe Belastung für die Leber (im Vergleich mit anderen Gewebe)
    - einige Wirkungen sind stärker ausgeprägt
      - unerwünschte W.: Blutgerinnung, Galle
      - günstig: Lipidänderungen
    - zu vermeiden: Pflaster, Inj., oder lokal (vaginal)
  - konjugierte Estrogene (z.B. Estradiolvalerat, equine konjuguerte Estrogene)
    - i.m. Depot (mehrere Wochen) oder oral
- Estradiol – Bindung an SHBG (und Albumin)
- Abbau: Leber (Estriol), Ausscheidung - zum Teil - mit der Galle – Enterohepatischer Kreislauf

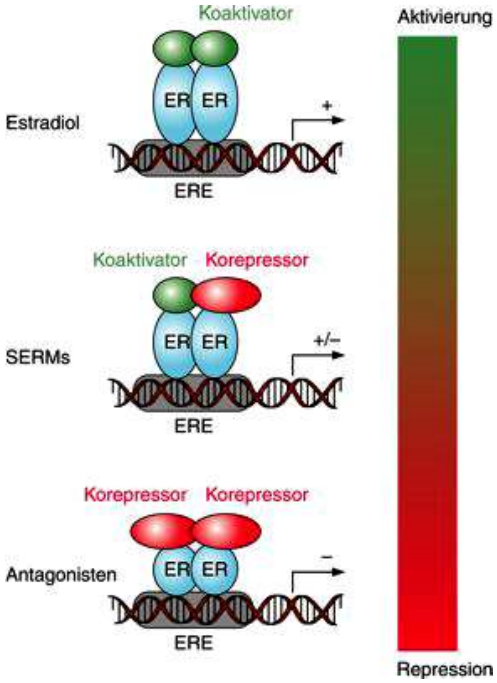
Synthetische Estrogene

- höhere orale Boiverfügbarkeit

Wirkungsmechanismus der Estrogene

- **Intrazellulärer Rezeptor – Transkription der Gene wird geändert**





Wirkungen der Estrogene

- **Estrogene fördern die Proliferation (Endometrium, Brust)**
- **Zusammenwirkung mit Progesteron**

  - weibliche sexuelle Reifung und Wachstum, weibliche Geschlechtsmerkmale, Libido
  - Endometrium – vermehrte Zellteilung und Wachstum der Endometriumszellen; Cervicalsekret wird vermehrt gebildet, es ist dünnflüssig – begünstigte Spermiumpenetration; am Vaginalepithel - Zunahme kernloser pyknotischer Zellen
  - metabolische kardiovaskuläre Wirkungen
    - Dilatation der kleinen Blutgefäße, gesteigerte NO-Produktion, Abnahme der peripheren Konzentrationen von Renin, ACE; verminderte AT1-Rez.-Expression; fördern das Wachstum von Endothelzellen
    - Verringerung der Anzahl und Aktivität der Osteoklasten (Osteoporoseprophylaxe)
    - erhöhte Produktion von CBG, TBG, SHBG, Transferrin, Angiotensinogen, Fibrinogen, weitere Gerinnungfaktoren
    - günstige Wirkungen an Lipidprofil
  - Blutgerinnung wird verstärkt
  - Aktivierung von Sympathikus und Stress-System
  - Na-Retention

Klinische Anwendung der Estrogene

- Hormonersatztherapie
  - bei Hypogonadismus
    - Ersatztherapie, ab 11-13 J.
  - bei postmenopausalen Frauen
    - entweder Estrogen Monotherapie (nach Hysterektomie)
    - oder in Kombination mit Gestagenen (Frauen mit intakter Gebärmutter)
- Estrogen + Gestagen Komb. - ovarielle Suppression
  - hormonelle Kontrazeption
  - andere Gründe
    - schwere Menstruationsbeschwerden: Dysmenorrhoe, Polymenorrhoe, prämenstruellse Syndrom
    - Hirsutismus und Amenorrhoe wegen ovarieller Androgenproduktion

Unerwünschte Wirkungen der Estrogene

- Endometriumkarzinom
  - Gestagene sind protektiv
- Brustkrebs
  - Gestagene sind nicht protektiv
- Blutgerinnung
  - erhöhte Thromboseneigung (Stroke, venöse Thr.)
- postmenopausale Blutungen
- Brechreiz, Brustspannen, Hyperpigmentation, Kopfschmerzen (auch migräneartige), Cholestase, andere Gallenerkrankungen
- Diethylstilbestrol
  - vaginaler Adenokarzinom in der Töchter der behandelten schwangeren Frauen

Kontraindikationen der Estrogene

- Bestehendes Mamma- und Korpuskarzinom,
- Endometriose,
- nicht diagnostizierte vaginale Blutungen
- akute und schwere chronische Lebererkrankungen,
- idiopathischer Schwangerschaftsikterus und Schwangerschaftspruritus (Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom),
- vorausgegangene oder bestehende Thromboembolien,
- starke Raucher

SERMs – Selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren

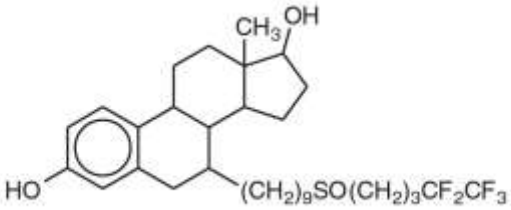
	Estradiol	Clomifen	Tamoxifen	Toremifen	Raloxifen
Endometrium	+++	-	+	?	Ø
Brust	+++	-	---	---	---
Knochen	+++	-	+	Ø	++
Vasomotor	+++	-	+(+)	+(+)	+(+)
Lipidprofil	+++	-	+	++	+

SERMs – klinische Anwendung

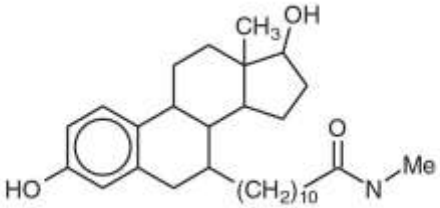
- **Clomifen**
  - **Ovulationsinduktion bei anovulatorischen Patientinnen mit intaktem Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Regelsystem und ausreichender endogener Estrogenproduktion.**
- **Tamoxifen, Toremifen**
  - **metastasierendem Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen mit positivem Estrogenrezeptorstatus**
- **Raloxifen, Bazedoxifen**
  - **postmenopausale Osteoporose-Prevention**

Antiestrogene I.

- **Estrogen Rezeptor Antagonisten**
  - **Fulvestrant**
    - **kl. Anwendung: Brustkrebs (nach Tamoxifen)**
    - **i.m.**



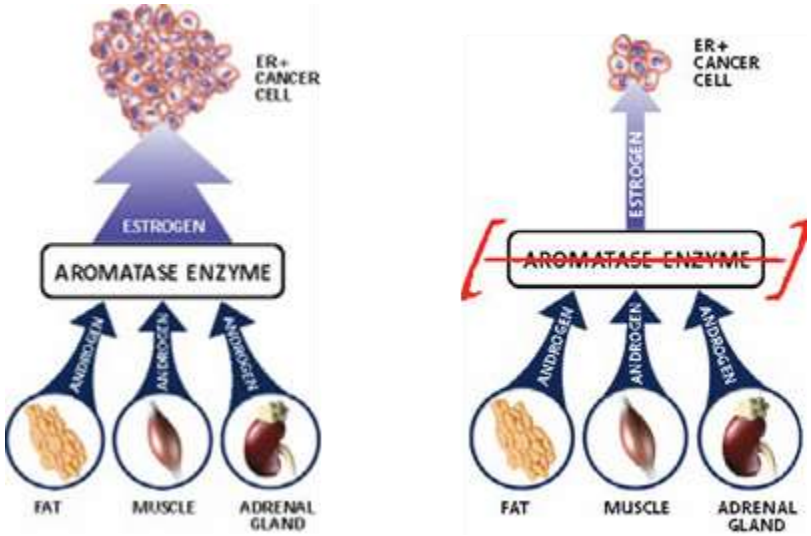
Fulvestrant (ICI 182,780)



ICI 164,384

Antiestrogene II.

- **Aromataseinhibitoren**
  - **steroid: Exemestan, Formestan**
  - **nichtsteroidale Hemmer: Anastrozol, Letrozole, Fadrozole**
    - **kl. Anwendung: Brustkrebs**



- **GnRH Analoga, Antagonisten**

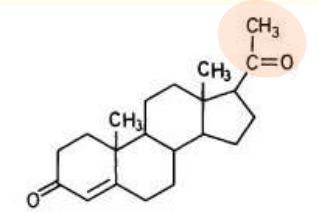
Gestagene

- physiologische Gelbkörperhormon: Progesteron, entsteht hauptsächlich im Corpus luteum
- oral - First-Pass-Metabolismus – i.m. Gabe; nur in spezieller (mikronisierter) Form oral
- physiologische Wirkungen (Intrazellulärer Rezeptor – Transkription der Gene wird geändert)
  - neuroendokrine Steuerung des weiblichen Zyklus (zusammen mit Estradiol)
  - Hauptwirkung: Hemmung der Proliferation, Förderung der Differenzierung (Ausnahme: Brust) – Zusammenwirken mit Estrogenen
    - Endometrium – Zellreifung, sekretorische Umwandlung des Endometriums
    - Brust – Förderung des Brustwachstums (Proliferation, dann lobuloalveoläre Differenzierung
    - Implantation, Erhaltung der Schwangerschaft, Hemmung der Ovulation
    - thermogenetische Wirkung (Erhöhung der Körpertemperatur)
    - verminderte Glucosetoleranz (hochdosiert), Anregung der Lipoproteinlipase, Fetteinlagerung
    - Aldosteron-antagonistische Wirkung (vermehrte Salzausscheidung)
    - erhöhte Empfindlichkeit auf CO_2
    - Psychotrope Effekte (Depression, sedative/hypnotische W.)
    - katabole W.

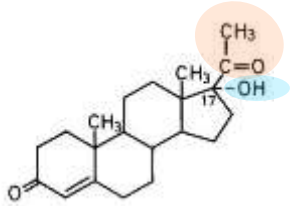
Synthetische Gestagene

- bessere orale Bioverfügbarkeit (Ausn. Hydroxyprogesteron)

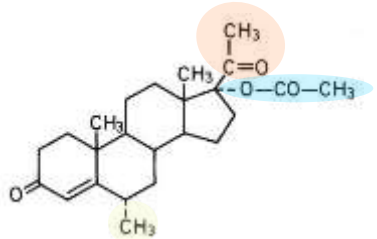
- Pregnan-Gestagene (C-21-Steroide)
  - z.B. Hydroxyprogesteroncapronat, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Drospirenon, Cyproteronacetat
  - vom Progesteron abgeleitet, nahverwandt
- Estran-Gestagene (19-Norsteroide)
  - z.B. Norethisteron, Norethynodrel, Ethynodioldiacetat, Lynestrenol
  - keine Schwangerschaft-erhaltende Wirkung, nicht-physiologische Änderungen in Endometrium endometrium, Hemmung der Implatation, stärkere Gonadotropin-Hemmung
  - androgen/anabole Wirkungen
- Gonan-Gestagene (13-Ethyl substituierte 19-Norsteroide)
  - Norgestrel, Levonorgestrel, Desogestrel, Norgestimat, Norelgestromin, Gestoden, Etonorgestrel



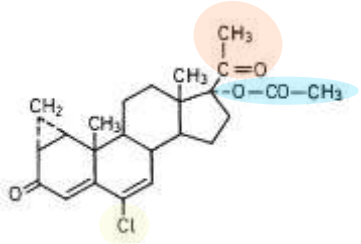
Progesteron



17-Hydroxyprogesteron

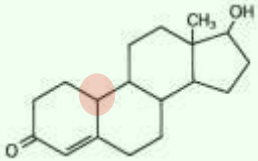


Medroxyprogesteronacetat

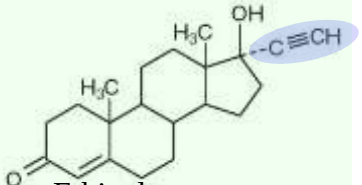


Cyproteronacetat

Pregnan-Gestagene

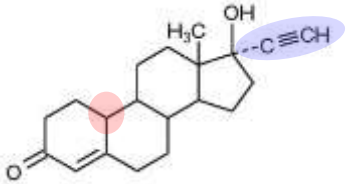


19-Nortestosteron

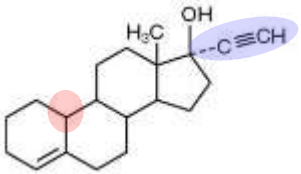


Ethinyltestosteron
(Ethisteron)

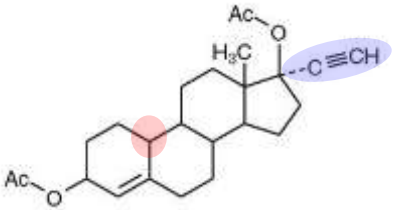
Androgen Vorstufen der 19-Norsteroide



Norethisteron



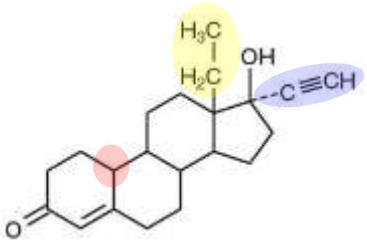
Lynestrenol



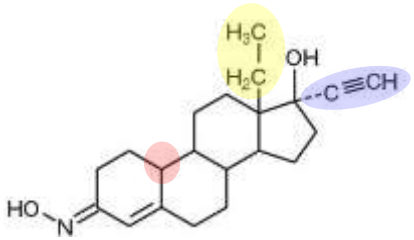
Etynodioldiacetat

19-Norsteroide

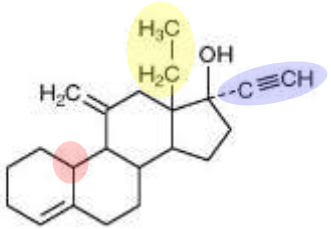
Gonan-Gestagene



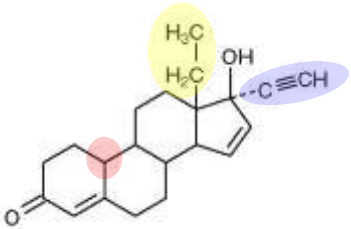
Norgestrel



Norgestimat



Desogestrel



Gestoden

	Wirkungen					
	Estrogene	Anti-estrogene	Androgene	Anti-androgene	Gluco-corticoide	Anti-mineralo-corticoide
Progesteron	Ø	+	Ø	(+)	(+)	+
Megestrolacetat	Ø	+	Ø	Ø	+	
Medroxyprogesteronacetat	Ø	+	(+)	Ø	+	
Chlormadinonacetaát	Ø	+	Ø	+	+	Ø
Cyproteronacetat	Ø	+	Ø	+	+	Ø
Drospirenon	Ø	+	Ø	+	Ø	+
Dienogest	Ø	+	Ø	+		
Norethisteron	(+)	+	+	Ø	Ø	Ø
Lynestrenol	+	+	+	Ø	Ø	Ø
Etynodioldiacetat	(+)	+	+	Ø	Ø	Ø
Norethynodrel	+	-	(+)	Ø	Ø	Ø
Norgestrel	Ø	+	(+)	Ø	Ø	Ø
Norgestimat	Ø	+	(+)	Ø		
Desogestrel	Ø	+	(+)	Ø		Ø
Gestoden	Ø	+	(+)	Ø	(+)	Ø

Klinische Anwendung der Gestagene

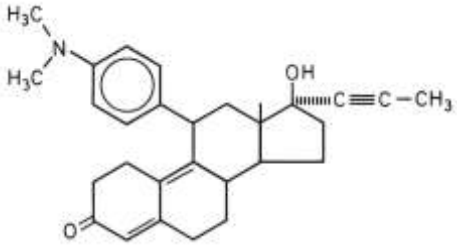
- Hormonersatztherapie bei Hypogonadismus (in Komb. mit Estrogene)
- postmenopausale Hormontherapie (schützen gegen Endometrium-Karzinom auslösende Wirkung der Estrogene)
- hormonelle Kontrazeption
- ovarielle Suppression wegen anderen Gründen
    - andere Gründe
    - schwere Menstruationsbeschwerden: Dysmenorrhoe, Polymenorrhoe, prämenstruelles Syndrom (wenn Estrogene sind kontraindiziert)
- Metastasierendes Mamma- und Endometriumkarzinom (hoch dosierte Gestagenbehandlung)
- Endometriose (hoch dosiert)
- Medroxyprogesteronacetat – Frühpubertät

Unerwünschte Wirkungen der Gestagene

- erhöhte Brustkrebs-Risiko
- HDL-Senkung
- verminderte Glucosetoleranz
- erhöhte Blutdruck
- Kopfschmerzen, Stimmungsschwankungen, psychische Störungen
- androgen/anabole NW-en (19-Norsteroide)

Progesteron-Antagonisten

- **Mifepristone (RU 486)**
  - **19-Norsteroid, Pogesteron Rezeptor Antagonist (SPRM?)**
  - **Abtreibungspille (in Komb. mit Prostaglandine, z.B. Misoprostol)**
  - **NW-en (in Komb.): Brechreiz, Durchfall, Bauchschmerzen, vaginale Blutungen**
  - **antiglukokortikoide Wirkung**
  - **weitere mögliche Indikationen: Endometriose, Brustkrebs, Meningeoma, Cushing-Sy.**



- **Ulipristalacetat – Pille danach (Notfallkontrazeption), Myombehandlung**
  - **NW-en: Kopfschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit, Menstruationsbeschwerden**

Hormonelle Kontrazeptiva

- orale Kontrazeptiva
- parenterale (Depot) Kontrazeptiva
- trasdermale Kontrazeptiva
- Hormonimplantat
- lokale Kontrazeptiva
- Notfallkontrazeptiva (Pille danach)

Postmenopausale Hormonersatztherapie

- **Therapeutische Ziele**
  - **symptomatische Behandlung der Beschwerden im Genitalbereich (atrophische Vaginitis: Entzündung, Reizung, Trockenheit) - lokal wirksame Cremes, Suppositorien**
  - **symptomatic Behandlung von Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Libidomangel, Schwindelgefühle, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen bis hin zu Depressionen, usw. – systemische Kurzzeittherapie**
  - **Prevention der Osteporose - Langzeittherapie**
- **Estrogen sind sehr effektiv**
- **Estrogentherapie bei Zustand nach Hysterektomie**

Estrogen/Gestagen-Therapie bei Frauen mit intakter Gebärmutter (Gestagene scützen gegen Endometriumkarzinom)

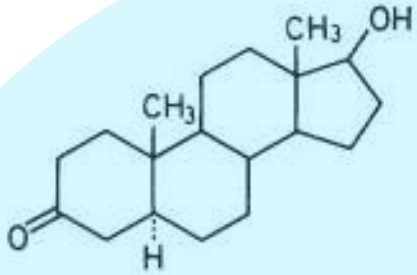
- **Unerwünschte Wirkungen**
  - **lokale und kurzzeitige Therapie sind weniger problematisch**
  - **Langzeittherapie – erhöhte Thromboembolie- und Brustkrebs-Risiko**

Männliche Sexualhormone

Hoden

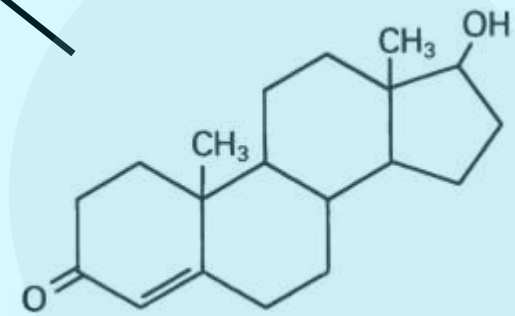
- Spermatogenese (FSH-Kontrolle)
- endokrine Funktion
  - Hauptprodukt: Testosteron (Leydig Zellen – stimuliert durch LH)
  - Dihydrotestosteron (stärker), Androstenedion und Dehydroepiandrosteron (schwache Androgene) werden auch im Hoden gebildet (kleinere Mengen)

Testosteron

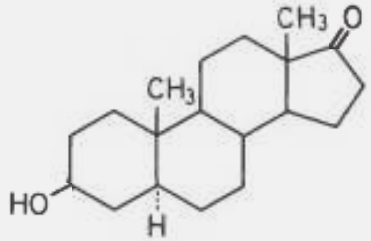


DHT

aktive Metabolite

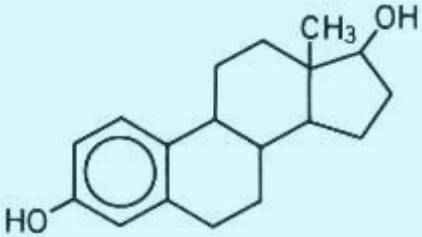


Testosteron

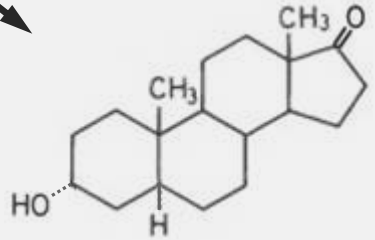


Androsteron

inaktive Metabolite



Estradiol



Etiocholanolon

Testosteron

- **Intrazellulärer Rezeptor – Transkription der Gene wird geändert**

- **oral - First-Pass-Metabolismus – i.m. oder Pflaster**

Testosteronundecanoat ist oral wirksam, weil es aufgund seiner aliphatischen Seitenkette teilweise über die Lymphe, unter Umgehung der Leber, in die Zirkulation gelangt

- **pharmakologische Wirkungen**
  - **androgene Wirkung**
    - **junge Männer – Entwicklung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale (Bartwachstum, Stimmbruch usw.)**
    - **erwachsene Frauen – Virilisierung: Behaarung (Hirsutismus), tiefere Stimme, Klitorishypertrophie, Alopezie, Zunahme der Libido, psychische Veränderungen**
    - **erwachsene Männer – Libido, Spermatogenese**
  - **anabole Wirkung**
    - **Stimulierung der Proteinsynthese, Stickstoff Rückhaltung, verminderte Protein-Abbau (stärker ausgeprägt in Frauen und Kinder)**

anabole Steroide

(androgene/anabole Wirkung)

• Testosterone	1:1
• Methyltestosterone	1:1
• Fluoxymesterone	1:2
• Methandienone	1:3
• Oxymetholone	1:3
• Ethylestrenol	1:4 - 1:8
• Oxandrolone	1:3 - 1:13
• Nandrolone	1:3 - 1:6
• Stanozolol	1:3 - 1:6
• Dromostanolone	1:3 - 1:4

Ben Johnson
1988, Seoul

Androgene, Anabolika: klinische Anwendung

- **Androgen-Ersatztherapie –**

Testosteron, Testosteronundecanoat, Mesterolon:

primärer und sekundärer Hypogonadismus des Mannes, nach Kastration (Hodentumor, -torsion, schwereTraumen)
für ältere Menschen?

- **Anabolika: früher - konsumierende Erkrankungen, Untergewicht und Appetitlosigkeit in der Rekonvaleszenz, schwere Operationen, reduzierter Allgemeinzustand vor allem im Alter, Strahlen- und Cytostatikatherapie, anämische Zustände, Osteoporose, chronische Leber- und Nierenerkrankungen, Muskeldystrophie, angioneurotisches Ödem**

heute in Deutschland nur noch aplastische Anämie

- **weitere Indikationen:**
  - **Danazol – Endometriose**
  - **Danazol, Stanozolol – hereditäres Angioödem (Langzeittherapie - erhöhen die Synthese von C1-Esterase-Inhibitor in der Leber)**

- **Doping - illegal**

Unerwünschte Wirkungen der Androgene und Anabolika

- **Virilisierung (Maskulinisierung) – Auftreten von Akne, Veränderung der Stimme, Klitoriswachstum, Hirsutismus**
- **In höheren Dosierungen hemmen Anabolika die gonadotrope Partialfunktion der Hypophyse: bei Frauen Zyklusstörungen, Menstruationsverschiebungen, bei Männern Suppression der Spermatogenese, Azoospermie**
- **hoch dosierte Langzeittherapie – Veränderungen im Elektrolythaushalt, Ödemen, Retention von Kalium, Natrium, Chlorid, Calcium, anorganischem Phosphat und Wasser (protein-anabole Wirkung)**
- **C-17-alkylierten Anabolika – toxische Störungen der Leberfunktion (cholestatischer Ikterus, Lebertumoren)**
- **Kindern - Beschleunigung der Knochenreifung, Reduzierung der erwartenden Endgröße**
- **ältere Männer – Prostatahyperplasie**
- **Kontraindikationen: Schwangerschaft, Prostatakrebs, Kinder, Brustkrebs in Männer**

Antiandrogene

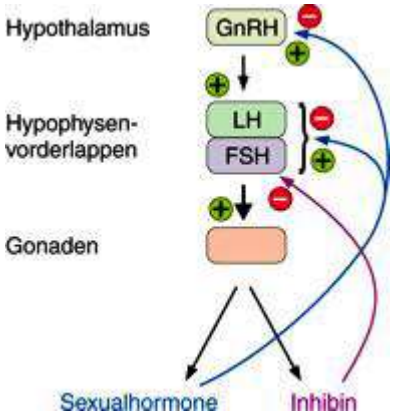
- androgene Suppression mit GnRH-Analoga
- Synthese-Hemmer
  - Ketoconazol
    - Pilzmittel, hemmt die adrenale und gonadale Steroidsynthese
    - kann sexuelle Störungen verursachen
  - 17α-Hydroxylase Inhibitoren
    - Abiraterone – Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakrebs
- 5α-Reduktase Inhibitoren
  - Finasterid, Dutasterid (länger wirksam)
    - benigner Prostatahyperplasie
    - androgenetische Alopezie
    - Doping: Finasterid erschwert den Nachweis von Anabolika

Antiandrogene

- **Androgen Rezeptor Antagonisten**
  - **Bicalutamid, Enzalutamid, Flutamid, Nilutamid**
    - **starke und reine Androgen Antagonisten**
    - **Behandlung des fortgeschrittenen (metastatisierten) Prostatakarzinoms**
    - **Flutamide - Lebertoxizität**
  - **Cyproteronacetat**
    - **ein synthetisches Progesteron-Derivat – gestagene Wirkung**
    - **kompetitiver Antagonist am Androgenrezeptor – antiandrogene Wirkung**
    - **therapeutische Anwendung: männliche Hypersexualität, schwere Formen von Akne, Hirsutismus, weiblicher Alopezie; bei metastasierten und nicht operablen Prostatakarzinomen eine Alternative**
  - **Spironolacton**
    - **Diuretikum (Aldosteron-Antagonist), Testosteron-Synthese-Hemmer, Androgen-Rezeptor-Antagonist – Enokrinologie: Behandlung von Transsexuellen (Transfrauen)**

GnRH

- **GnRH (Gonadorelin)**
  - **ein Dekapeptid, im Hypothalamus gebildetes Hormon**
  - **regt die Hypophyse an,**
    die Hormone FSH und LH auszuschütten
    - die periodische (pulsatil – alle 90-120 Min) Form der Stimulierung ist Voraussetzung für die Gonadotropin-Sekretion durch die Hypophyse



- **GnRH-Analoga**
  - **eine kontinuierliche Verabreichung (nicht pulsatil) - initiale Anstieg der Gonadotropin-Freisetzung. Innerhalb von zwei bis drei Wochen: Down-Regulation der GnRH-Rezeptoren, die Freisetzung von FSH und LH nimmt ab,**
  - **Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Nafarelin, Triptorelin**
- **GnRH-Antagonisten**
  - **senken die Freisetzung von FSH und LH unmittelbar, schnellere Wirkungseintritt.**
  - **Abarelix, Degarelix, Cetrorelix, Ganirelix**

GnRH, Analoga und Antagonisten

- **Indikationen**
  - **GnRH-Test – Differenzierung zwischen hypothalamischer und hypophysärer Amenorrhoe bei hypogonadotropem Hypogonadismus und verzögerte oder ausbleibende Pubertät**
  - **Gonadorelin – Behandlung: zyklisch (stoßweise in Intervallabständen von 60-90 Minuten über Injektionspumpen)**
    - **bei Infertilität**
  - **GnRH-Analoga (Suppression - i.m., s.c. oder intranasale Gabe)**
    - **Prostata- und Mammakarzinom**
    - **Pubertas praecox, Endometriose, Myome, Mastodynie**
    - **In-vitro-Fertilisation - um die körpereigene Regulation der Follikelreifung zu unterdrücken**
  - **GnRH-Antagonisten**
    - **Prostatakarzinom**
    - **In-vitro-Fertilisation um einen vorzeitigen LH-Anstieg bei einer kontrollierten ovariellen Hyperstimulation zu vermeiden (zusammen mit FSH verabreicht)**

FSH

- FSH (Follitropin): Glykoprotein, in Vorderlappen der Hypophyse gebildet
  - besteht aus zwei Untereinheiten, der β-Untereinheit (spezifisch für FSH) und der α-Untereinheit (kommt in weiteren Hormonen vor: hCG, LH und TSH
  - Hauptfunktion: Reifung der Keimzellen - stimuliert Follikelwachstum, Spermatogenese
  - rekombinant hergest. humanes Follitropin: Follitropin alpha oder Follitropin beta
  - Urofollitropin – natürliches, aus dem Urin von Frauen in der Postmenopause gewonnenes Follitropin
  - Menotropin (hMG) – aus Urin von postmenopausalen Frauen gewonnen und enthält die beiden Gonadotropine LH und FSH
  - kl. Anwendung: zur Erhöhung der Fruchtbarkeit (s.c. oder i.m.)
    - hormonelle Unterstützung bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch
    - In-vitro-Fertilisation Pr. (ovarielle Stimulation 11 T. lang - mehrere Eizellen zur Reifung stimuliert)
    - Bei Männern: hypogonadotroper Hypogonadismus - Steigerung der Spermatogenese

LH

- LH (Lutropin): Glykoprotein, in Vorderlappen der Hypophyse gebildet
  - Hauptwirkung: Steigerung der Gonadalhormonsynthese
    - Bildung des Testosterons in den Leydig-Zellen des Hodens
    - Androgensynthese (vor allem Androstendion) in den Thekazellen, des Ovars, das in den Granulosazellen in Estradiol umgewandelt wird
  - klinische Anwendung
    - zur weiblichen Sterilitätsbehandlung (rekomb. LH, Menotropin: LH+FSH, hCG - das luteotrope Hormon in der Schwangerschaft, aktiviert dieselbe Rezeptoren)
    - Kombinationstherapie bei männlichen Sterilität, wenn eine Hypophysenunterfunktion nachgewiesen ist (FSH+hCG)
    - Kryptorchismus: Differenzialdiagnostik und Therapie (fördert den Descensus testis)