

Serum levels of estradiol and follicle stimulating hormone, and vasomotor symptoms in Thai women receiving GnRH analogue before laparoscopic enucleation of endometriotic cysts

Suvit Bunyavejchevin*

Wirach Wisawasukmongchol*

Bunyavejchevin S, Wisawasukmongchol W. Serum levels of estradiol and follicle stimulating hormone, and vasomotor symptoms in Thai women receiving GnRH analogue before laparoscopic enucleation of endometriotic cysts. Chula Med J 2012 Sep - Oct; 56(5): 557 - 67

- Background** : *GnRH analogue can suppress serum estradiol (E_2) and follicle stimulating hormone (FSH) to menopause level before laparoscopic enucleation of endometriotic cysts.*
- Objective** : *To study the levels of E_2 and FSH, and vasomotor symptoms after GnRH analogue treatment in Thai women with endometriotic cysts.*
- Materials and Methods** : *During January, 2006 - December, 2007. Sixty women diagnosed as having endometriotic cysts, aged 15 – 44 years, were recruited into the study. Leuprolide acetate 3.75 mg was given intramuscularly at one month interval for 3 months. Serum levels of E_2 and FSH were tested at 0, 1, 2 and 3 months after GnRH analogue treatments. Thai version of Greene climacteric score was recorded at 0, 1, 2 and 3 months.*

- Results** : *The median (25th percentile, 75th percentile) of serum E₂ level decreased significantly from the baseline (0 months: 232.3 (82.0,446.2) pmol/L vs. 1 months : 18.4(0,44.9) pmol/L, 2 months: 31.7(0,58.6) pmol/L, 3 months: 0(0,54.2) pmol/L). The median (25th percentile, 75th percentile) of serum FSH level decreased significantly from the baseline at 1,2 and 3 months. (0 months: 4.8(3.1,7.0) IU/L vs. 1 months: 2.2(1.3,3.5) IU/L, 2 months 2.8 (1.8,5.2) ,3 months 3.0(2.8,4.9) IU/L). Only 8.3% of women required sedative medication for vasomotor symptoms relief. The mean vasomotor symptoms scores were significantly higher than the baseline at 2 and 3 months period (0 months: 14.5 vs. 2 months: 20.0 and 3 months: 20.2). Most women had amenorrhea at 3 months period (93.3%).*
- Conclusion** : *Leuprolide acetate can suppress ovarian function after the first month of injection. Most women can stand the vasomotor symptoms. Amenorrhea was the most common menstrual patterns at 3 months after injection.*
- Keywords** : *GnRH analogue, serum estradiol, serum follicle stimulating hormone*

Reprint request: Bunyavejchevin S. Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. September 5, 2011.

สุวิทย์ บุญยะเวชชีวิน, วิรัช วิศวสุขมงคล. ระดับเอสตราไดโอรอลและฟอลลิเคิลสติมูเลตติ้งฮอโมน และอาการร้อนวูบวาบในสตรีไทยที่ได้รับยา GnRH analogue ก่อนการผ่าตัดเลาะถุงน้ำรังไข่ชนิดเอสโตเมตรีโอดิก. *จุฬาลงกรณ์เวชสาร* 2555 ก.ย. - ต.ค.; 56(5): 557 - 67

- เหตุผลของการทำวิจัย** : GnRH analogue สามารถยับยั้งระดับของ เอสตราไดโอรอล(E_2) และและ ฟอลลิเคิลสติมูเลตติ้งฮอโมน (FSH) ให้อยู่ในระดับวัยหมดประจำเดือน ก่อนที่จะทำการผ่าตัดเลาะถุงน้ำรังไข่ชนิดเอสโตเมตรีโอดิก.
- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาระดับของ เอสตราไดโอรอล(E_2) และและฟอลลิเคิลสติมูเลตติ้ง ฮอโมน (FSH) ก่อนที่จะทำการผ่าตัดเลาะถุงน้ำรังไข่ชนิด เอสโตเมตรีโอดิก.
- วัสดุและวิธีการ** : ระหว่างเดือน มกราคม 2006 - ธันวาคม 2007 ผู้ป่วยสตรี 60 คนได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคถุงน้ำรังไข่ชนิดเอสโตเมตรีโอดิก อายุ 15 - 44 ปี ได้รับการคัดเลือกเข้าร่วมในการวิจัย ทุกรายจะได้รับยา Leuprolide acetate 3.75 mg เข้ากล้ามเนื้อทุกเดือนเป็นเวลา 3 เดือน จะทำการวัด ค่าระดับ E_2 และ FSH ที่เวลา 0, 1, 2 และ 3 เดือน หลังการฉีดยา จะทำการถามแบบสอบถามอาการร้อนวูบวาบในผู้ป่วยวัยหมดระดู Greene climacteric score ฉบับภาษาไทย ที่เวลา 0, 1, 2 และ 3 เดือน หลังการฉีดยา
- ผลการศึกษา** : ค่ามัธยฐาน (25th percentile, 75th percentile)ของระดับ E_2 ลดลง อย่างมีนัยสำคัญ จากระดับก่อนการฉีดยา ที่เวลา 1, 2 and 3 เดือน (0 months : 232.3 (82.0,446.2) pmol/L vs. 1 months : 18.4 (0,44.9) pmol/L, 2 months: 31.7 (0,58.6) pmol/L, 3 months: 0(0,54.2) pmol/L). ค่ามัธยฐาน (25th percentile, 75th percentile) ของระดับ FSH ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ จากระดับก่อนการฉีดยาที่เวลา 1, 2 และ 3 เดือน. (0 months: 4.8 (3.1,7.0) IU/L vs. 1 months: 2.2(1.3,3.5) IU/L, 2 months 2.8 (1.8,5.2), 3 months 3.0 (2.8,4.9) IU/L). มีเพียงร้อยละ 8.3% ของผู้ป่วยที่ต้องการการรักษาอาการร้อนวูบวาบ. ค่าคะแนนอาการร้อนวูบวาบสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในเดือนที่ 2 และ 3หลังฉีดยา (0 months: 14.5 vs. 2 months: 20.0 and 3 months: 20.2). ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีประจำเดือนที่เวลา 3 เดือนหลังได้รับยา (93.3%).

สรุป : ยา Leuprolide acetate สามารถยับยั้งระดับของ เอสตราไดออกอล (E_2) และและฟอลลิเคิลสติมูเลตติ้งฮอโมน (FSH) ให้อยู่ในระดับวัยหมดประจำเดือนตั้งแต่ 1 เดือนหลังฉีดยา. ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนอาการร้อนวูบวาบได้ดี *can stand the vasomotor symptoms*. ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีประจำเดือนที่เวลา 3 เดือนหลังได้รับยา

คำสำคัญ : GnRH analogue, ระดับ เอสตราไดออกอล และฟอลลิเคิลสติมูเลตติ้งฮอโมน.

GnRH agonists desensitize the receptors of the pituitary gland after the continuous exposure, causing early stimulation, and later suppression of serum gonadotropin concentration and finally inhibits the ovarian function. The suppression of estrogen is proved to be effective in the treatment of endometriosis.⁽¹⁾ There are reports of improvement in pain symptoms associated with endometriosis.⁽²⁻⁴⁾

However, there are side effects reported by patients using GnRH analogue such as hot flush, sweating, vaginal dryness, etc.⁽⁵⁻⁹⁾ These side effects can cause suffering and the patients may require symptomatic treatments or estrogen add-back regimen.⁽¹⁰⁻¹⁴⁾

Up to now, there has been no report on efficacy and acceptability of GnRH agonist in Thai women with endometriosis. We designed a study to evaluate the hormonal response and vasomotor symptoms side effect in Thai women who received GnRH agonist for 3 month period

Materials and Methods

From January, 2006 – December, 2007, sixty women attending the gynecologis outpatient clinic at King Chulalongkorn Memorial hospital were recruited into the study. The inclusion criteria are : aged 15 - 44 years, diagnosed as having endometriotic cysts, no endocrinologic diseases. The exclusion criteria are :allergic to GnRh agonist and pregnancy. Leuprolide acetate 3.75 mg was given intramuscularly at one month interval for 3 months before surgery. Serum levels of estradiol (E2) and follicular stimulating hormone (FSH) were tested at 0, 1, 2 and 3 months after GnRH analogue treatments. Peripheral venous

samples for estradiol (E2) level were obtained from each patient. The blood samples were drawn at 08.00 - 10.00 am. The hormonal measurement was performed using ELFA-technique (Enzyme Linked Fluorescent Assay). Thai version of Greene climacteric score¹⁵⁾ was recorded for the vasomotor symptoms at 0, 1, 2 and 3 months. (appendix 1 and 2) (Greene climacteric score was translated back and forth into Thai language by the assistance of linguists at the Language Institute, Chulalongkorn University. Cronbach's alpha coefficient was 0.8. The higher score means more severe of the vasomotor symptoms. Bleeding patterns were recorded using the menstrual diary card. The patients were considered as having normal menstruation, amenorrhea, metrorrhagia, menorrhagia according to the WHO's classification.^(16, 17) In case that the women had severe vasomotor symptoms that required treatment, symptomatic relief medication such as antidepressants, anti-migraine drugs, etc will be given. Estrogen add-back regimen treatments were given in case that the symptomatic relief medication was not effective.

Statistical Analysis

Descriptive statistics such as means, median, standard deviations, interquartile range, were used to describe the summary measures. All data were analyzed statistically, with continuous data compared using *t*-tests or ANOVA, Mann-Whitney U test and categorical data using chi-square tests. For all analyses $p < 0.05$ was considered to indicate statistical significance.

Appendix 1

THE GREENE CLIMACTERIC SCALE

NAME: DATE:

NUMBER:

Please indicate the extent to which you are bothered at the moment by any of these symptoms by placing a tick in the appropriate box.

SYMPTOMS	Not at all	A little	Quite a bit	Extremely	Score 0-3
1. Heart beating quickly or strongly					
2. Feeling tense or nervous					
3. Difficulty in sleeping					
4. Excitable					
5. Attacks of panic					
6. Difficulty in concentrating					
7. Feeling tired or lacking in energy					
8. Loss of interest in most things					
9. Feeling unhappy or depressed					
10. Crying spells					
11. Irritability					
12. Feeling dizzy or faint					
13. Pressure or tightness in head or body					
14. Parts of body feel numb or tingling					
15. Headaches					
16. Muscle and joint pains					
17. Loss of feeling in hands or feet					
18. Breathing difficulties					
19. Hot flushes					
20. Sweating at night					
21. Loss of interest in sex					

P (1-11) = A (1-6) = S (12-18) = D (7-11) = V (19-20) = S (21) =

Appendix 2

The greene climacteric scale ฉบับภาษาไทย

ชื่อ.....วันที่.....

หมายเลข.....

กรุณา กากะบาท ระดับความเดือดร้อนของอาการต่อไปนี้ในช่องที่ทางขวามือที่กำหนดไว้

ระดับความเดือดร้อนของอาการ	ไม่เลย	เล็กน้อย	ปานกลาง	มีอย่างมาก	คะแนนที่ได้
1. หัวใจเต้นเร็วหรือแรงมาก					
2. รู้สึกเครียดหรือกังวลมาก					
3. นอนไม่หลับ					
4. ตื่นเต้นตกใจง่าย					
5. มีอาการกลัวขึ้นมาทันใดทันที					
6. ไม่มีสมาธิ					
7. รู้สึกเหนื่อยง่าย					
8. ขาดความสนใจในสิ่งรอบข้าง					
9. รู้สึกไม่มีความสุขและซึมเศร้า					
10. ร้องไห้ออกมาและหยุดได้อย่างลำบาก					
11. รู้สึกหงุดหงิดง่าย					
12. รู้สึกเวียนศีรษะ จะเป็นลม					
13. รู้สึกแน่นที่อับบริเวณศีรษะหรือลำตัว					
14. รู้สึกร่างกายบางส่วน ชาหรือคล้ายถูก มีเข็มจิ้มบริเวณนั้น					
15. ปวดศีรษะ					
16. ปวดบริเวณกล้ามเนื้อและข้อต่อ					
17. ไม่รู้สึกสัมผัสที่บริเวณแขน ขา					
18. หายใจลำบาก					
19. ร้อนวูบวาบ					
20. เหงื่อออกเวลากลางคืน					
21. ขาดความสนใจในเรื่องเพศสัมพันธ์					

รวมคะแนน =

Results

All women were in reproductive age with the mean cyst diameter of 6.0 ± 1.2 cm (Table 1). The median (25th percentile, 75th percentile) of serum E₂ level decreased significantly from the baseline (0 months : 232.3 (82.0, 446.2) pmol/L vs. 1 months : 18.4 (0,44.9) pmol/L, 2 months: 31.7 (0,58.6) pmol/L, 3 months: 0 (0, 54.2) pmol/L). The median (25th percentile, 75th percentile) of serum FSH level decreased significantly from the baseline at 1,2 and 3 months. (0 months: 4.8 (3.1,7.0) IU/L vs. 1 months:

2.2 (1.3,3.5) IU/L, 2 months 2.8 (1.8,5.2), 3 months 3.0 (2.8,4.9) IU/L). (Table 2). Most women had amenorrhea at 3 months period (93.3%) (Table 3). The mean vasomotor symptoms scores were significantly higher than baseline at 2 and 3 months period (0 months: 14.4 vs. 2 months: 20.0 and 3 months: 20.2) (Table 4). Only 8.3% of women required sedative medication for vasomotor symptoms relief. None required estrogen add-back therapy regimen (Table 5) .

Table 1. Patients'Characteristic.

	Mean \pm SD	Range
Age (yr)	32.4 \pm 5.2	22 - 45
Weight(kg)	49.4 \pm 6.2	39 - 74
Height (cm)	157.5 \pm 5.9	139 - 177
Endometriotic cyst diameter (cm)	6.0 \pm 1.2	4 - 12

Table 2. Hormone response (Median(25th percentile, 75th percentile).

	Time (months)			
	0	1	2	3
Serum E2 (pmol/L)	232.3 (82.0,446.2)	18.4 (0,44.9)(*)	31.7 (0,58.6) (*)	0 (0,54.2) (*)
Serum FSH (IU/L)	4.8 (3.1,7.0)	2.2 (1.3,3.5) (**)	2.8 (1.8,5.2) (**)	3.0 (2.8,4.9) (**)

(*), (**) = Significant difference when compare to baseline (o month) at p < 0.05

Table 3. Bleeding pattern.

	Time (months)			
	0	1	2	3
Normal	60 (100%)	31 (51.7%)	6 (10.0%)	0 (0%)
Amenorrhea	0 (0)	12 (20.2%)	43 (71.7%)	56 (93.3%)
Metrorrhagia	0 (0)	16 (26.7%)	11(18.3%)	4 (6.7%)
Menorrhagia	0 (0)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Table 4. Vasomotor symptom score.

Time	Mean \pm SD
Baseline	14.6 \pm 12.6
First month	16.2 \pm 14.4
Second month	20.4 \pm 15.0 (*)
Third month	20.2 \pm 13.5 (*)

(*) = Significant difference when compare to baseline (0 month) at $p < 0.05$

Table 5. Number of women requiring the medication for vasomotor symptoms relief.

Month	Numbers of cases (%)
0	0 (0%)
1	7 (11.7%)
2	4 (6.7%)
3	5 (8.3%)

Discussion

The results from our study showed that 3 months GnRh agonist was effective in Thai women in ovarian suppression the E_2 level decreased to menopausal level. Most women had the amenorrhea pattern at the third months. The vasomotor symptoms were minimal and only seven women required symptomatic-relief medication. More required estrogen add-back regimen. Our findings of hormonal responses were similar to a previous study done in European women receiving GnRH agonist for 3 months.⁽¹⁷⁾

Our study confirms the high efficacy in hormonal suppression and acceptability of 3 months GnRH agonist Thai women. The E_2 level can be suppressed after the first months of injection. The information from our study is beneficial for counseling information to Thai women to decide to accept this

medication as hormonal treatment. Physicians can give the advice about side effect and bleeding pattern to Thai women that are indicated for this medical treatment.

Conclusion

Leuprolide acetate can suppress the ovarian function after the first month of injection. Most women can stand the vasomotor symptoms. Amenorrhea was the most common menstrual patterns at 3 months after injection.

References

1. Shaw RW. Treatment of endometriosis. *Lancet* 1992 Nov; 340(8830): 1267-71
2. Kitawaki J, Ishihara H, Kiyomizu M, Honjo H. Maintenance therapy involving a tapering dose of danazol or mid/low doses of oral

- contraceptive after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril* 2008 Jun; 89(6): 1831-5
3. Kang JL, Wang XX, Nie ML, Huang XH. Efficacy of gonadotropin-releasing hormone agonist and an extended-interval dosing regimen in the treatment of patients with adenomyosis and endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 69(2): 73-7
 4. Kauppila A. Changing concepts of medical treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993 Jul;72(5):324-36
 5. Scharla SH, Minne HW, Waibel-Treber S, Schaible A, Lempert UG, Wuster C, Leyendecker G, Ziegler R. Bone mass reduction after estrogen deprivation by long-acting gonadotropin-releasing hormone agonists and its relation to pretreatment serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 Apr;70(4): 1055-61
 6. Surrey ES, Judd HL. Reduction of vasomotor symptoms and bone mineral density loss with combined norethindrone and long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist therapy of symptomatic endometriosis: a prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 Aug; 75(2): 558-63
 7. Friedman AJ, Juneau-Norcross M, Rein MS. Adverse effects of leuprolide acetate depot treatment. *Fertil Steril* 1993 Feb; 59(2): 448-50
 8. Leather AT, Studd JW, Watson NR, Holland EF. The prevention of bone loss in young women treated with GnRH analogues with "add-back" estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1993 Jan; 81(1): 104-7
 9. Pierce SJ, Gazvani MR, Farquharson RG. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year follow-up. *Fertil Steril* 2000 Nov; 74(5): 964-8
 10. Taskin O, Yalcinoglu AI, Kucuk S, Uryan I, Buhur A, Burak F. Effectiveness of tibolone on hypoestrogenic symptoms induced by goserelin treatment in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1997 Jan; 67(1): 40-5
 11. Surrey ES, Gambone JC, Lu JK, Judd HL. The effects of combining norethindrone with a gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 1990 Apr; 53(4): 620-6
 12. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 2002 May; 99(5 Pt 1): 709-19
 13. Surrey ES. Add-back therapy and gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of patients with endometriosis: can a consensus be reached? Add-Back Consensus Working Group. *Fertil Steril* 1999 Mar; 71(3): 420-4
 14. Pickersgill A. GnRH agonists and add-back therapy: is there a perfect combination? *Br J Obstet Gynaecol* 1998 May; 105(5): 475-85

15. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 1998 May; 29(1): 25-31
16. Belsey EM, Machin D, d'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception* 1986 Sep; 34(3): 253-60
17. Belsey EM, Farley TM. The analysis of menstrual bleeding patterns: a review. *Contraception* 1988 Aug; 38(2): 129-56
18. Crosignani PG, De Cecco L, Gastaldi A, Venturini PL, Oldani S, Vegetti W, Semino A, La Commare P, Vercellini P. Leuprolide in a 3-monthly versus a monthly depot formulation for the treatment of symptomatic endometriosis: a pilot study. *Hum Reprod* 1996 Dec; 11(12): 2732-5