

# DHEA ist kein Dopingmittel

## Indikationen und Effekte einer Replacement-Therapie in der Adrenopause

**Von einer DHEA-Substitution versprechen sich Männer mehr Kraft und Vitalität. Für wen eine Replacement-Therapie in Frage kommt, klärt PD Dr. med. Alexander Römmler, München.**

Der Androgenstatus des Mannes lässt sich nicht auf die Blutspiegel des Testosterons und Dihydrotestosterons reduzieren. Auch andere Androgene wie das Dehydroepiandrosteron (DHEA) der Nebennierenrinde sind bedeutsam. DHEA-Sulfat ist etwa 100 000fach höher als das freie Testosteron im Blut konzentriert: 3 bis 5 µg/ml DHEA-S versus 20 pg/ml freies Testosteron. Außerdem spielen Androstendion sowie deren intrazelluläre gewebsspezifische Transformationen („Intracrinologie“ nach Labrie) eine Rolle.

Der durchschnittliche Abfall von DHEA im Altersverlauf (Adrenopause) ist mit etwa 80 Prozent wesentlich stärker als der des Testosterons ausgeprägt. Dies

scheint auch klinische Konsequenzen zu haben. In Übereinstimmung mit früheren epidemiologischen Untersuchungen ließ sich kürzlich auch prospektiv über zehn Jahre an wichtigen klinischen Endpunkten zeigen (was eine hohe Beweiskraft hat), dass hohe versus niedrige DHEA-Blutspiegel mit einer Halbierung ischämischer Herzereignisse bei älteren Männern verbunden sind (Feldman et al. 2001).

### Protektive Effekte für Herz und Knochen belegt

Solche präventiven Wirkungen können bei Männern bereits durch täglich 25 mg DHEA vermittelt werden. Dadurch bessert sich beispielsweise die Gefäßerweiterungen unter Belastungen (vermittels einer aktivierten endothelialen NO-Synthetase), das Thromboserisiko reduziert sich (durch absinkendes PAI-1, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor) und die Insulinempfindlichkeit steigt (Kawano et al. 2003; Simoncini et al. 2003). Neben solchen kardioprotektiven Wirkungen des DHEA sind auch osteoprotektive Effekte belegt.

Während beim hypophysären versus adrenalen Morbus Cushing vergleichbar erhöhte Cortisolspiegel im Blut zu messen sind, werden beim adrenalen Cushing durch Hemmung der zentralen ACTH-Ausschüttung zusätzlich die DHEA-Spiegel stark supprimiert angetroffen. Dies ist mit einer fast doppelt so hohen Osteoporose- wie Frakturrate gegenüber der hypophysären Cushing-Gruppe mit nicht abgesenktem DHEA assoziiert (Omori et al. 2003). Im Gegenzug können bei Osteoporose älterer Männer (Alter

68,3 +/- 5 Jahre) bereits nach sechs Monaten unter täglicher DHEA-Gabe von 100 mg, randomisiert versus Placebo, die Knochendichte und zahlreiche Knochenmarker signifikant verbessert werden (Yiping et al. 2002). Das bestätigt ähnliche Ergebnisse bei älteren Frauen zwischen 60



**PD Dr. med. Alexander Römmler, Hormonzentrum München, Präsident der German Society of Anti-Aging Medicine e. V.**

und 70 Jahren unter zwölfmonatiger DHEA-Applikation (Labrie et al. 1997).

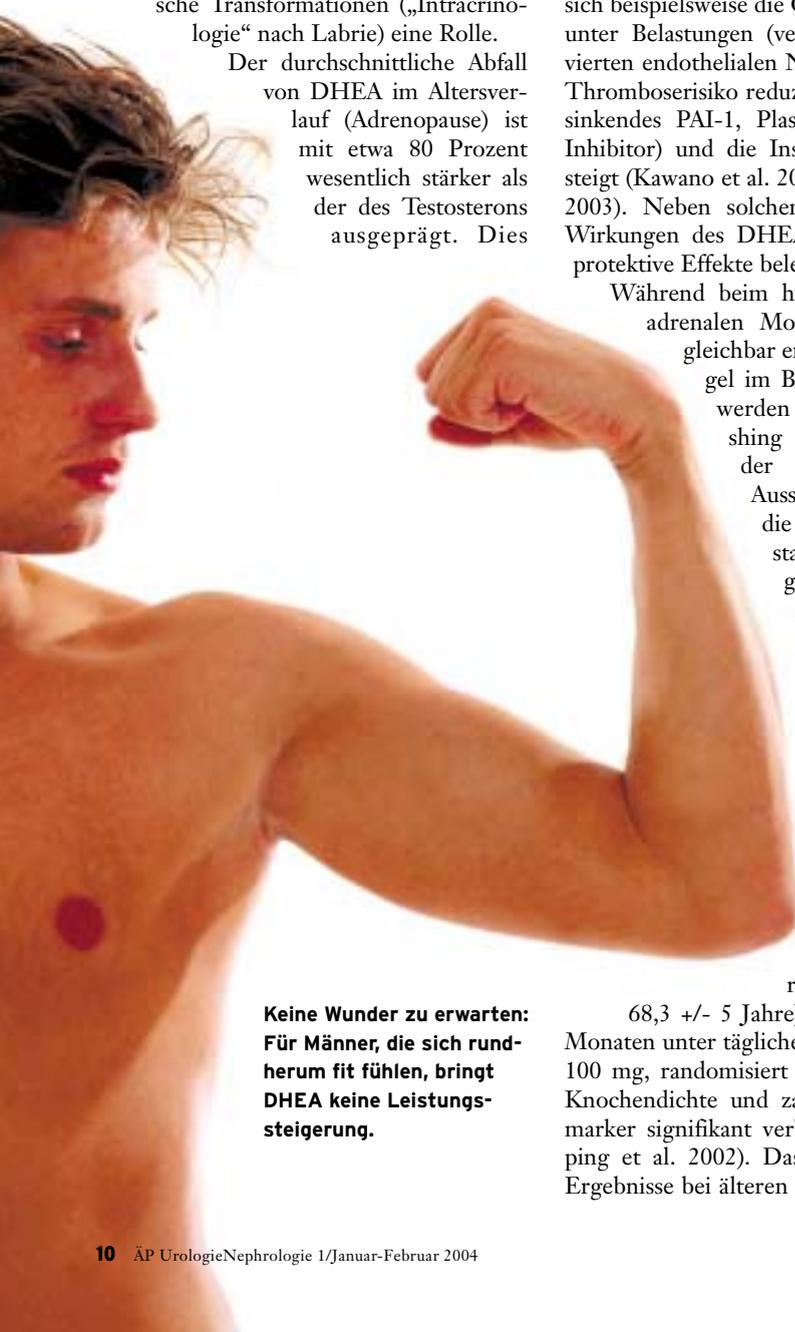
Dabei ist ein wichtiger therapeutischer und präventiver Wirkmechanismus des DHEA die intracrine Bildung von Östrogenen in humanen Osteoblasten (Takayanagi et al. 2002), wodurch besonders die Osteoklastenaktivität inhibiert wird (Baulieu et al. 2000; Leder et al. 2003). Weitere klinische Schutz- und Regenerationseffekte des DHEA auf Hautparameter, Verbesserung der Muskelkraft und Muskel-Fettrelation sowie ZNS-Wirkungen wie Verbesserungen der Vitalität, Gedächtnisleistungen und depressiven Verstimmungen sind belegt (Arlt et al. 2001; Baulieu et al. 2000; Morales et al. 1998; Valley et al. 2001; Übersicht Römmler 2003).

### Einsatz nur im kontrollierten Heilversuch

Seit etwa 1995 ist der individuell dosierte Ausgleich mit oralem DHEA weltweit möglich. In Deutschland gibt es aber noch kein zugelassenes orales DHEA-Pharmakon. Daher sind bei seiner Verordnung im Sinne eines kontrollierten Heilversuchs besonders sorgfältige Kriterien an die Aufklärung, Indikationsstellung und Therapieüberwachung zu stellen. Auch wenn bislang noch keine längerfristigen Anwendungsdaten zur Verfügung stehen können: Angesichts des medizinischen Wissens bezüglich androgener Defizite, günstiger epidemiologischer Daten und bisher positiver Anwendungsstudien – mit allerdings noch kleinen Fallzahlen und relativ kurzer Anwendungsdauer – mag der Einsatz von DHEA im Sinne eines solchen kontrollierten Heilversuchs zum Ausgleich belegter Defizite bei entsprechenden klinischen Beschwerden gerechtfertigt sein.

Wir setzen orales DHEA in einer interdisziplinären Arbeitsgruppe seit sieben Jahren studienbegleitend bei Adrenopause mit damit assoziierten klinischen Beschwerden ein. Aus pragmatischen Gründen hat es sich bewährt, unter Berücksichtigung von Größe und Gewicht des Mannes sowie seines DHEA-Sulfat-Defizits, mit einer Dosis von 25 bis ▶

**Keine Wunder zu erwarten: Für Männer, die sich rundherum fit fühlen, bringt DHEA keine Leistungssteigerung.**



► 50 mg DHEA zu beginnen. Nach einer Kontrolle ist dann nur noch in wenigen Fällen eine Dosis-Anpassung zwischen 15 und 100 mg erforderlich, um den optimalen Zielbereich von etwa 4 bis 5 µg/ml DHEA-S als „Gipfelwert“ nach der Resorption zu erreichen. Dosiskontrollen, drei bis fünf Stunden nach morgendlicher Einnahme, sind also unabdingbar.

### Positive Wirkung bereits nach wenigen Anwendungswochen

Durch diese Maßnahme lassen sich die Blutspiegel von DHEA, DHEA-Sulfat, Androstendion, Östron und Östradiol sowie der adrenale Anteil des Testosterons, infolge des generellen Androgen-Anstiegs auch Dihydrotestosteron, wieder für einige Stunden auf Bereiche anheben, die normale Blutspiegel eines jungen Erwachsenen nicht überschreiten (Römmler 2000, 2002, 2003).

Pharmakokinetische Untersuchungen von uns und anderen haben ergeben, dass im Tagesdurchschnitt diese Konzentrationen dann etwa halb so hoch wie bei jungen Männern liegen. Das reicht unseres Erachtens für die höheren Altersgruppen klinisch bereits aus. Dieses adrenale Replacement kann vorhandene Defizite der gonadalen Achse nicht beseitigen.

Bei indizierten Fällen lassen sich schon nach wenigen Anwendungswochen die ersten positiven Veränderungen registrieren (Morales et al. 1998, Übersicht Römmler 2003). Die Patienten werden vitaler, psychisch belastbarer und ausgeglichener. Organische Veränderungen an Haut, Haaren, Nägeln und vor allem bei der Muskel-/Fettrelation oder den Knochen benötigen mehrere Monate Zeit. Bleiben diese Effekte aus, liegt entweder eine Unter- oder Überdosierung vor. Alternativ können auch andere Störungsursachen mit ähnlicher Folgesymptomatik die Maßnahme überlagern. Hierzu gehören ein erheblicher Mangel an Testosteron oder Wachstumshormon, eine Hypothyreose oder auch chronischer Stress.

Wird vor einer DHEA-Gabe nicht über Vitalitätseinschränkungen geklagt, ist durch DHEA auch keine Steigerung im Sinne eines Doping zu beobachten (Baulieu et al. 2000, Arlt et al. 2001).

### Replacement beim gesunden Mann nicht gerechtfertigt

Ein alterungsbedingter primärer Testosteronabfall ist durch eine hypergonadotrope Konstellation zu belegen, die aber erst in höherem Lebensalter nennenswert zunimmt. Ob eine Substitution beim ansonsten alterstypisch gesunden älteren Mann erforderlich ist, kann heute noch nicht be-

antwortet werden. Wir sind hier zurückhaltend, da bei solchen Entscheidungen auch die adrenalen Androgene zu berücksichtigen sind. Deren Altersabfall ist für DHEA-Sulfat typisch und in ausgeprägten Fällen aus unserer Sicht als dramatisch einzustufen. Er sollte daher unserer Ansicht nach bei einer gewünschten Androgensubstitution zunächst durch DHEA ausgeglichen werden. Bleiben dann noch Androgen-assoziierte Beschwerden in Verbindung mit niedrigen Testosteronspiegeln bestehen, halten wir eine zusätzliche Testosterongabe für indiziert.

Im Alter von 40 bis 65 Jahren überwiegt der sekundäre Hypogonadismus mit niedrigen morgendlichen LH-Spiegeln als Ursache eines Testosterondefizits (Römmler 2002). Eine solche zentrale Dysregulation kann seltener durch ein Prolaktinom oder Medikamente, häufiger durch negative Rückkopplung seitens erhöhter Estrogenspiegel bedingt sein. Meist jedoch sind chronische Überbelastung wie Stress oder Dauersport auf dem Boden einer sehr fortgeschrittenen Adrenopause die Ursache. Konsequenterweise sollte der Patient in diesem Fall seine Lebensführung ändern.

### Keine auffälligen Veränderungen an der Prostata

Bei emotionalem Dauerstress ist professionelle psychologische Hilfe erforderlich. Liegt gleichzeitig eine weit fortgeschrittene Adrenopause vor, trägt eine DHEA-Substitution zur besseren Stressverarbeitung bei. Dadurch kann sich bereits in leichten bis mäßig starken Fällen innerhalb weniger Monate ein niedriges LH normalisieren, was zu einer erheblichen Verbesserung oder Normalisierung der Testosteron-Serumspiegel beiträgt.

Neben den kardio- und osteoprotektiven Effekten des DHEA gibt es also weitere gute Gründe für eine DHEA-Supplementierung einer Adrenopause, zumal laut kurz- und mittelfristiger Studienergebnisse keine ernsthaften Nebenwirkungen auftreten. Auffällige Prostata-Veränderungen oder Entgleisungen des PSA bei unauffälliger Ausgangslage sind nicht beschrieben und auch von uns in den sieben Anwendungsjahren nicht beobachtet worden.

Dennoch bleibt festzuhalten, dass ein bereits vorhandenes androgenabhängiges Karzinom durch Testosteron- wie auch durch die viel schwächeren androgenen DHEA-Gaben zusätzlich stimuliert wer-



**Unter Strom: Chronische Überlastung kann bei jüngeren Männern sekundären Hypogonadismus verursachen.**

den kann. Sorgfältige Vorabklärungen sowie Verlaufskontrollen sind unabdingbar.

Die Langzeitsubstitution endokriner Defizite zur Prävention degenerativer Folge-Erkrankungen ist schon lange bei jungen Erwachsenen etabliert, sie wird lebenslang bis ins hohe Alter fortgeführt. Hieraus leitet man ab, auch bei erst im fortgeschrittenen Lebensalter auftretenden hormonellen Defiziten entsprechend zu intervenieren. Für eine solche Altersindikation ist die Datenlage heute noch sehr dünn und bezüglich der Folgen einer mittel- bis längerfristigen Substitution bleiben noch viele Fragen offen. Weitere kontrollierte Studien sind unbedingt erforderlich.