

**Stellungnahme für die
Hormontoxikologie-Kommission der DGE**

Therapeutisches Potential von DHEA

PD Dr. Wiebke Arlt und Prof Dr. Bruno Allolio
Medizinische Universitätsklinik Würzburg
Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie
Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg
w.arlt@medizin.uni-wuerzburg.de
b.allolio@medizin.uni-wuerzburg.de

Was ist DHEA?

DHEA (Dehydroepiandrosteron) ist mengenmässig das Hauptprodukt der Hormonherstellung in der menschlichen Nebenniere. Unser Wissen über die Bedeutung von DHEA beim Menschen ist erst seit Mitte der 90er Jahre durch eine stetig anwachsende Zahl von wissenschaftlichen Untersuchungen umfangreicher geworden. Im Gegensatz dazu ist die Bedeutung der anderen beiden Hauptprodukte der Nebennierenrinde, dem Stresshormon Cortisol und dem Blutdruck- und Mineralhaushalt-Hormon Aldosteron schon seit Jahrzehnten umfangreich untersucht worden. Grundsätzlich ist daher unser Wissen über DHEA daher noch vorläufig.

Die Konzentration von DHEA im Blut beginnt beim Menschen im 6. bis 10. Lebensjahr im Rahmen des sog. Adrenarche-Phänomens anzusteigen und Spitzenspiegel werden um das 25. bis 30. Lebensjahr erreicht. Danach folgt bei Männern wie bei Frauen ein langsamer, kontinuierlicher Abfall der DHEA-Produktion bis auf 10-20% im hohen Lebensalter. Unklar ist jedoch prinzipiell, ob der altersabhängige Abfall von DHEA eine Hormonmangelsituation darstellt oder ob es sich hier um eine sinnvolle Drosselung handelt, um andere Veränderungen des Alters auszugleichen.

Was für DHEA-Präparate sind verfügbar?

DHEA ist in den letzten Jahren in der breiten Öffentlichkeit vor allem als sog. "Jungbrunnen"-Hormon bzw. "Anti-Aging-Droge" beworben worden, da seine Konzentration im Blut wie die vieler anderer Hormone mit zunehmendem Lebensalter abfällt. Dies hat in den USA zu einem unkontrollierten Gebrauch von DHEA geführt, ohne dass die Hoffnung der Konsumenten sich auf eine ausreichende Zahl überzeugender wissenschaftlicher Ergebnisse stützen könnte. Zustandegekommen ist dieser Missbrauch durch das von vielen Fachleuten bedauerte Verhalten der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA, die DHEA als Nahrungsergänzungsmittel ansieht und daher unkontrollierten Verkauf und mangelnd überwachte Einnahme zulässt. Dem steht gegenüber, dass das Nationale Gesundheitsinstitut der USA (NIH) sich in mehreren offiziellen Stellungnahmen für eine Eingruppierung von DHEA als Hormon und Arzneimittel ausgesprochen hat und dass DHEA auf der Liste des Internationalen Olympischen Komitees (IOC) als verbotenes Mittel aufgeführt wird. Analytische Untersuchungen zeigen, dass in den USA freiverkäufliche DHEA-Präparate manchmal gar kein DHEA enthalten, oft aber auch ein Vielfaches der auf der Packung ausgezeichneten DHEA-Menge. Damit bleibt oft unklar, was und wieviel man sich durch die Einnahme dieser Präparate wirklich zuführt.

In Deutschland gilt DHEA als verschreibungspflichtiges Arzneimittel und es gibt bisher kein zugelassenes, unter pharmazeutischer Kontrolle hergestelltes DHEA-Präparat. Außerhalb wissenschaftlicher Studien ist lediglich der Erwerb nicht unter pharmazeutischer Kontrolle hergestellter amerikanischer DHEA-Präparate über die Internationale Apotheke möglich. Dies kann nur auf ärztliches Rezept und bei Vorliegen einer medizinischen Indikation für die DHEA-Einnahme erfolgen.

Wie wirkt DHEA?

DHEA ist der Hauptvorläufer der Geschlechtshormonproduktion des Menschen. Aus DHEA entstehen in Nebenniere, Hoden, Eierstöcken und in vielen anderen Körperzellen männliche (= Androgene) und weibliche (= Östrogene) Geschlechtshormone. Dabei haben mehrere Studien gezeigt, dass das Verhältnis, in dem DHEA in männliche oder weibliche Hormone umgesetzt wird, vom Geschlecht der behandelten Person abhängt. So führt die Einnahme von DHEA bei Frauen eher zu einem Anstieg der Androgene, während bei Männern eher die im Blut zirkulierenden Östrogene ansteigen. Daher entfaltet DHEA seine Wirkungen am Menschen hauptsächlich indirekt nach seiner Umwandlung in Androgene und Östrogene und möglicherweise sind bei Männern und Frauen unterschiedliche Effekte zu erwarten. So ist in mehreren Studie gezeigt worden, dass DHEA-Gaben bei Frauen, aber nicht bei Männern, das "gute" HDL-Cholesterin vermindern und nur bei Frauen und nicht bei Männern kommt es zu einer Zunahme der Talg-Produktion der Haut unter DHEA-Therapie. Aus mehreren Studien gibt es jedoch auch Hinweise darauf, dass DHEA auch bei Männern in verschiedenen Geweben ebenfalls vorzugsweise zu Androgenen umgesetzt wird. Das drückt sich zwar nicht in einer Erhöhung der im Blut zirkulierenden Androgene aus, jedoch in einem deutlichen Anstieg von Abbauprodukten der Androgene im Blut nach DHEA-Einnahme beim Mann. Dies weist auf eine vermehrte Bildung von Androgenen in peripheren Körperzellen hin, somit ist auch denkbar, dass DHEA z.B. in der Prostata effektiv zu Androgenen aktiviert wird.

Abgesehen von der Umwandlung von DHEA in Androgene und Östrogene und damit eine indirekte Wirkung, gibt es auch Hinweise auf eine direkte DHEA-Wirkung im Gehirn. DHEA kann auch im Gehirn hergestellt werden und durch die dort vorhandenen Enzyme ebenfalls in andere Hormone umgewandelt werden und somit wiederum indirekt wirken. Einige Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass auch DHEA selbst in der Lage ist, Abläufe im zentralen Nervensystem zu beeinflussen. So kann DHEA wahrscheinlich an Bindungsstellen koppeln, die eigentlich für Botenstoffe der Nerven vorgesehen sind (NMDA-Rezeptor, Sigma-Rezeptor, GABAA-Rezeptor) und auch die Konzentration dieser Botenstoffe verändern (z.B. Erhöhung des Serotonin-Gehaltes bestimmter Hirnabschnitte). Dabei zeichnet sich ein Wirkmuster ab, wie es auch bei Medikamenten mit anti-depressiver Wirkung beobachtet wird.

Grundsätzlich wichtig bei der Untersuchung der biologischen Wirkung von DHEA ist, dass Tierversuche hier nicht einfach auf die menschliche Situation übertragen werden können. Viele Untersuchungen zur Wirkungsweise von DHEA sind mit Mäusen und Ratten durchgeführt wurden, deren Nebennieren aber natürlicherweise gar nicht in der Lage sind, DHEA zu produzieren. Insbesondere die hier z.T. beobachteten Effekte auf Tumorstadiumskontrolle, Immunstimulation und Blutzuckerregulation ließen sich in Studien beim Menschen nicht nachweisen.

Wie wirkt DHEA bei Menschen mit einem krankhaftem DHEA-Mangel?

Patienten mit NNR-Insuffizienz stellen das ideale pathophysiologische Modellkollektiv für ein isoliertes DHEA-Defizit dar, da ihre Standard-Substitutionstherapie zwar einen Ersatz der Gluco- und Mineralocorticoide beinhaltet, der DHEA-Mangel jedoch bis dato ignoriert wurde. Unter Verwendung von validierten psychometrischen Tests konnte eindeutig gezeigt werden, dass eine DHEA-Substitution bei Frauen mit NNR-Insuffizienz zu einer signifikanten Verbesserung von Wohlbefinden und Stimmung führt und dabei insbesondere die Skalenwerte für Depressivität, Ängstlichkeit und deren körperliche Korrelate positiv beeinflusst. Bei gesunden, älteren Personen fand sich kein signifikanter Einfluss der DHEA-Gabe auf die kognitive Leistung der Patientinnen mit NNR-Insuffizienz. Bemerkenswerterweise zeigte sich eine signifikante Verbesserung von Stimmung und Wohlbefinden erst nach viermonatiger DHEA-Gabe, während sich nach einmonatiger Therapie kein Unterschied zu Placebo feststellen ließ .

Ein kürzlich durchgeführte Studie mit NNR-Insuffizienz-Patienten hat ähnliche Effekte von DHEA auf Stimmung und Wohlbefinden sowohl bei Frauen wie bei Männern gefunden. Das macht es noch wahrscheinlicher, dass dieser Effekt auf die direkte neurosteroidale Wirkung von DHEA zurückzuführen ist und nicht auf einen Anstieg des Androgenpools, der sich ja auch nur bei den betroffenen Frauen unter DHEA findet. Ein weiterer hochinteressanter Effekt der DHEA-Ersatztherapie war, dass sich bei Frauen mit NNR-Insuffizienz ein signifikanter Anstieg sowohl des sexuellen Interesses wie der sexuellen Zufriedenheit zeigte. Im Gegensatz zu den Befunden bei den Frauen mit NNR-Insuffizienz fand sich bei älteren Männern mit endogen niedrigem DHEAS im identischen Studiendesign kein vergleichbarer Effekt auf Befinden oder Sexualität, die basal ungestört erschienen, was den Raum für weitere Verbesserungen natürlich limitierte.

Die metabolischen Effekte der DHEA-Substitution bei NNR-Insuffizienten waren weniger auffällig mit unveränderter Insulinsensitivität, Körperzusammensetzung und körperlicher Belastbarkeit, einem HDL-Abfall bei Frauen und einigen heterogenen Veränderungen von Knochenmetabolismus-Markern. Eine zuverlässige Beurteilung von DHEA-Effekten auf die Knochendichte erfordert eigentlich Studiendauern von mindestens 12 Monaten, die drei bisher publizierten Studien zu DHEA wurden aber nur über eine Gesamtdauer von 3-4 Monaten durchgeführt. In jedem Falle erfordert die detaillierte Erforschung der physiologischen Funktion von DHEA wie auch die Etablierung einer DHEA-Gabe in der Standardtherapie der NNR-Insuffizienz die Durchführung von prospektiven, multizentrischen Langzeitstudien mit grösseren Patientenzahlen.

DHEA-Gabe bei Patienten mit gestörtem Befinden, Stimmung oder Sexualität

In Übereinstimmung mit den positiven Effekten, die bei Patienten mit NNR-Insuffizienz auf Wohlbefinden und Stimmung beobachtet wurden, fanden kürzlich durchgeführte Doppelblindstudien bei Patienten mit endogener Depression bzw. Midlife-Dysthymie signifikante Verbesserungen unter DHEA-Therapie. Im Gegensatz dazu fand sich in einem Kollektiv von perimenopausalen Frauen mit heterogenen Beschwerden kein signifikanter Effekt von DHEA. Dazu passend verbesserte eine DHEA-Gabe signifikant die Skalenwerte auf einer Activity of Daily Living (ADL)-Skala bei Patienten mit myotoner Dystrophie, induzierte jedoch keine Änderung der ADL-Skalenwerten bei gesunden älteren Männern.

Ebenso führt die DHEA-Substitution zu signifikanten Verbesserungen des Wohlbefindens bei Patienten mit NNR-Insuffizienz, die an einem pathologischen und vorzeitigen Verlust der DHEA-Produktion leiden, während eine identische psychometrische Evaluation keinen Effekt von DHEA bei gesunden 50-70jährigen Männern mit einem physiologischen, altersassoziierten DHEA(S)-Abfall zeigte. Ebenso war eine DHEA-Gabe ohne Einfluss auf die sexuelle Funktion dieser Männer, die allerdings auch basal eine unbeeinträchtigte Sexualität hatten. Hingegen fand die Gruppe um Reiter eine signifikante Verbesserung der erektilen Funktion und anderer Sexualitäts-Aspekte nach DHEA-Therapie bei 40-60jährigen Männern mit erektiler Dysfunktion und niedrigen endogenen DHEAS-Serumkonzentrationen. DHEA hat also offensichtlich das Potential, Zustände mit eingeschränkter bzw. gestörter Stimmung und Sexualität zu verbessern, führt jedoch zu keiner weiteren Verbesserung bei Personen mit normalem oder nahezu normalem Befinden.

DHEA-Einnahme durch gesunde Personen - Möglicher Nutzen, mögliche Risiken?

Die ersten klinisch-experimentellen Studien zu Effekten einer DHEA-Gabe beim Menschen sind mit eindeutig supraphysiologischen Dosen mit bis zu 2 g täglich durchgeführt worden. Mehrere Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass Personen mit DHEAS-Serumkonzentrationen deutlich unterhalb des Normbereiches mit Tagesdosen von 25-50 mg DHEA eine Wiederherstellung normaler Konzentrationen erreichen. Die Gabe der 30-60fachen Dosis (1600 mg) führte in einer kleinen Gruppe von gesunden jungen Männern zu einer signifikanten Abnahme der Körper-Fettmasse und des LDL-Cholesterins bei unveränderten Androgenkonzentrationen.

Demgegenüber führte die identische Dosis von 1600 mg DHEA täglich bei postmenopausalen Frauen zu einem fast zehnfachen Anstieg der Androgene, einem Abfall des HDL-Cholesterins, aber zu keiner Veränderung der Fettmasse. In Studien, die physiologische Dosen (25-50 mg/d) von DHEA verwendeten, fand sich bei Frauen, jedoch nicht bei Männern, ein signifikanter Abfall von Apolipoprotein A1 und HDL-Cholesterin. Ab Dosen von 100 mg DHEA täglich wurde auch bei Männern ein Abfall des gefäßprotektiven HDL-Cholesterins beobachtet. In einer kleinen Studie mit 16 gesunden älteren Personen, die über 6 Monate 100 mg DHEA erhielten, zeigte sich bei den 6 Männern, nicht aber bei den Frauen, ein leichter Anstieg der Muskelkraft und eine Abnahme der Fettmasse. Dies wurde in mehreren nachfolgenden Studien mit der physiologischen Dosis von 50 mg DHEA täglich an wesentlich größeren Probandenzahlen nicht beobachtet.

Unter DHEA-Gabe wurden in mehreren Studien mit gesunden jungen und älteren Probanden bisher keine signifikanten Effekte auf die Insulinsensitivität (= Ansprechbarkeit des Gewebes auf Insulin) festgestellt. Damit konnte beim Menschen eine im Tierversuch beschriebene anti-diabetische Wirkung von DHEA nicht nachvollzogen werden.

Der Einfluss einer DHEA-Gabe bei gesunden, älteren Personen auf Knochenmetabolismus-Marker ist in verschiedenen Studien unterschiedlich ausgefallen. So wurde ein Anstieg oder Gleichbleiben von Knochenbildungsmarkern und ein Abfall oder Gleichbleiben von Knochenabbau markern beschrieben. Eine sechsmonatige DHEA-Gabe hatte in zwei placebo-kontrollierten Studien keinen Effekt auf die Knochendichte. In der bisher größten placebo-kontrollierten Studie, in der 280 gesunde Probanden im Alter von 60-80 Jahren 12 Monate lang 50 mg DHEA täglich erhielten, zeigte sich bei den Frauen, nicht aber bei den Männern, ein sehr geringer, aber signifikanter Anstieg der Knochendichte.

Baulieu Hautdaten

Dies verdeutlicht noch einmal, wie die geschlechtsspezifisch unterschiedliche Biokonversion von DHEA seine biologischen Auswirkungen beeinflusst. Als Beispiel dafür, dass die biologischen Effekte von DHEA nicht nur geschlechts-, sondern auch gewebespezifisch sind, wurden nach DHEA-Gabe bei postmenopausalen Frauen Androgen-Effekte an der Haut, aber gleichzeitig Östrogen-artige Effekte an der Schleimhaut der Vagina beobachtet.

Ein potentiell hoch interessanter Effekt einer DHEA-Substitution bei gesunden älteren Menschen wurde von der Gruppe um Arlene Morales und Samuel Yen berichtet, die die erste placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie durchgeführt haben. Sie beschrieben einen Anstieg in der subjektiven Wohlbefindens-Wahrnehmung in beiden Geschlechtern nach dreimonatiger DHEA-Therapie, allerdings wurde dieser Effekt nicht durch validierte psychometrische Tests erfasst. Andere Befindlichkeitsdaten einschließlich der Libido zeigten keine signifikante Änderung.

3 Kontraindikationen für eine Anwendung

Bezüglich der kurzfristigen Nebenwirkungen erscheint DHEA wenig problematisch. Bei Männern mit HIV-Infektion wurde mehr als das 20fache der Substitutionsdosis von 50 mg/die über mehrere Monate ohne gravierende Nebenwirkungen eingesetzt. Bei Frauen werden Symptome des Androgenexzesses (Hirsutismus, Akne, Haarausfall) beobachtet, die bei Dosisreduktion bisher reversibel waren. In mehreren Studien ist bei Frauen das Absinken des gefäß-schützenden HDL-Cholesterins unter DHEA-Einnahme beschrieben, bei Männern ist dies bei Einnahme von 100 mg DHEA täglich auch beobachtet worden.

Da DHEA im Körper in aktive Geschlechtshormone umgewandelt wird, ist denkbar, dass hormonabhängige

Tumoren in ihrem Wachstum durch DHEA beeinflusst werden können. Dies wird durch einen Einzelfall eines Patienten mit Prostatakarzinom beleuchtet, der androgenablativ behandelt worden war. Unter der Einnahme einer sehr hohen DHEA-Dosis von (>10faches der Substitutionsdosis) kam es zu einem Rezidiv des Prostatakarzinoms. Zur Bewertung des therapeutischen Potentials und der Risiken von DHEA im höheren Lebensalter sind daher mehr langfristige Studien zu fordern.

Zum jetzigen Zeitpunkt stellen daher das Vorliegen bzw. der Verdacht auf das Vorliegen eines hormonabhängigen Tumors (z.B. Brustkrebs, Gebärmutterkrebs, Prostatakrebs) absolute Kontraindikationen einer DHEA-Gabe dar. Wie bei jedem Medikament, muss der mögliche Nutzen einer Einnahme gegen mögliche Risiken abgewogen werden. Ein wesentlicher Nutzen einer DHEA-Einnahme beim gesunden älteren Menschen ist derzeit nicht zu erkennen. Somit muss jeder, möglichst in Kenntnis der oben dargestellten Forschungsergebnisse, selbst entscheiden, ob er oder sie deswegen die möglichen Risiken einer DHEA-Einnahme auf sich nimmt.

Weiterführende Literatur für die nächsten Fachkompetenz-Stufen:

Jockenhövel F, Lerchl A, Allolio B:

Hormone gegen das Altern - Möglichkeiten und Grenzen. Aktueller Stand der Wissenschaft.

Deutsches Ärzteblatt **2001**,

Artl W, Allolio B:

DHEA replacement therapy.

Curr Opin Endocrinol Diab **2001**, 8(3): 130-139.

Allolio B, Artl W:

DHEA treatment: myth or reality?

Trends Endocrinol Metab **2002**, 13: 288 - 294