

Androgensubstitution bei der Frau: Sinn oder Unsinn?

Endokrine Alterung betrifft mehr als nur die Sexualhormone

Die Anti-Aging-Medizin ist für die einen ein vielversprechender und zukunftsorientierter Wissenschaftszweig, für die anderen Tummelplatz profitorientierter Scharlatane. Basis der Auseinandersetzung sollte es sein, die endokrinen Veränderungen im Alter zu kennen und erst dann zu diskutieren, ob es sinnvoll und vorteilhaft ist, diese therapeutisch zu korrigieren.

Männliche Feten sind schon früh sehr hohen Testosteronwerten ausgesetzt, die einerseits für die Entwicklung der Geschlechtsorgane wichtig sind, andererseits aber auch auf epigenetische Vorgänge Einfluss haben, die für die späteren Herzkreislaufisiken mitentscheidend sind. Diese Exposition fehlt den weiblichen Feten. Viel wird also schon früh im Leben vorgespurt, erklärte Prof. Dr. med. Joseph Neulen, Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Aachen.

Estrogen- und Progesteronmangel verschärft die endokrinen Altersveränderungen

Im Alter kommt es dann zu sehr vielfältigen endokrinen Veränderungen, die sowohl die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse als auch die Schilddrüse und die zirkadianen Rhythmen betreffen. Im Vergleich zu jüngeren Männern sinkt bei den älteren die Ausschüttung von Wachstumshormon, und es fehlt die nächtliche Spitze, es fehlt der nächtliche Prolaktinanstieg, die Kortisolausschüttung im Tagesver-

lauf sinkt insgesamt, in noch höherem Mass auch die Ausschüttung von Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH). Bei älteren Frauen kommen zu diesen Entwicklungen noch die postmenopausalen Auswirkungen des Estrogenmangels. Dieser führt zu einem zerebralen Serotoninmangel, der Schlafstörungen nach sich zieht, und zu einer Noradrenalinomnanz, welche den REM-Schlaf beeinträchtigt. Diese Gleichgewichtsveränderung begünstigt zusammen mit einem im Liquor nachweisbaren starken Anstieg der zentralen Kortisolspiegel auch Depressionen im Alter. Ethanol, Benzodiazepine oder Melatonin verstärken die zerebrale Wirkung der Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Dies trifft auch zu für Progesteron und synthetische Progesteronderivate. Insbesondere Pregnanolon und Androsteron haben am Rezeptor von GABA unabhängige direkte aktivierende Wirkungen, die etwa

Auswirkungen von Hormonersatztherapien

zehnmal stärker sind als diejenigen von Benzodiazepinen. «Wenn Sie älteren Damen, die über Schlaflosigkeit klagen, abends 200 mg Pregnanolon verschreiben, werden sie in den meisten Fällen wieder ausgezeichnet schlafen», erwähnte Neulen.

Schon 2002 hatte eine Studie belegen können, dass Frauen, die langfristig (> 10 Jahre) eine Hormonersatztherapie (HRT) durchgeführt hatten, eine geringere Inzidenz von Alzheimer-Demenz aufwiesen (1). «Dies ging dann im Getümmel der WHI-Studie unter», so Neulen. «Aber kürzlich wurde die Studie erneut publiziert, und es zeigte sich, dass dieser Effekt auch 10 Jahre später noch anhielt.» (2) Allerdings muss die Hormoneinwirkung lange vor Auftreten der ersten Demenzsymptome erfolgen.

Andere psychische Veränderungen nehmen im Alter zu, vor allem Sorge, Depressivität und Angst vor Stürzen, während Phobien und Panikattacken abnehmen. Dies ist dem zentralen

Kortisolanstieg zuzuschreiben. Im Anschluss an die Publikation der Women's Health Initiative (WHI)-Studie wurde breit berichtet, dass durch den konsekutiven Verzicht auf die Hormonsubstitution die Mammakarzinominzidenz dramatisch abgenommen hätte. Doch die 2008 publizierte Nachbeobachtungsstudie hat die ursprüngliche Aussage nicht bestätigt (3). Die Differenz in der Mammakar-

zinominzidenz war in der Gruppe mit kombiniertem Hormonersatz zwar noch vorhanden, aber nicht mehr signifikant. «Von 2002 bis 2005 hat man uns mit den WHI-Daten schlicht betrogen», klagte Neulen, «die eigene Studie hat es widerlegt.»

Eindeutig sind die Auswirkungen einer Hormonsubstitution auf den Glukosemetabolismus. Die Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) (4) und die WHI-Studie (5) stimmen in der Beobachtung überein, dass eine HRT das Risiko, einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln, deutlich reduziert. Physiologisch lässt sich dies durch die Stoffwechseleffekte von Estrogen wie Hemmung der hepatischen Glukoneogenese, flachere Verläufe der Insulinkonzentrationen oder Apoptoseschutz für die Betazellen gut erklären.

Die Resultate des Ernährungsarms der WHI-Studie haben ge-

«In einer weiteren Auswertung der WHI-Studie hatten Diabetikerinnen ein 3-mal höheres kardiovaskuläres und ein 7-mal höheres Krebssterberisiko. Bei Frauen haben wir die Option, durch eine estrogene Substitution diesem Risiko entgegenzuwirken.»

zeigt, dass eine Ernährungsweise mit geringem Fettanteil weder kardiovaskuläre Erkrankungen noch Kolorektal- oder Brustkarzinome günstig zu beeinflussen vermag (6–8). «Wenig Fett ist also nicht der Schlüssel zum Geheimnis», summierte Neulen. Mit Blick auf eine Erhöhung des Diabetesrisikos unter Statinen setzte Neulen auch ein Fragezeichen hinter die unreflektierte Senkung von Lipidwerten bei älteren Frauen mit diesen Wirkstoffen. Denn im Alter ist Diabetes die wichtigste Mortalitätsursache, wie eine weitere Auswertung der WHI-Studie zeigte, in der Diabetikerinnen ein 3-mal höheres kardiovaskuläres und ein 7-mal höheres Krebssterberisiko hatten (9). «Bei Frauen haben wir die Option, durch eine estrogene Substitution diesem Risiko entgegenzuwirken», so Neulen. Zudem bedeutet Diabetes einen Risikofaktor für Muskelschwund, funktionelle Einschränkung und Behinderung, alles Kennzeichen der gefürchteten «Frailty» im höheren Alter. Als prophylaktische Lebensstilmassnahme eignet

gel korrelieren nicht zuverlässig mit der sexuellen Aktivität und erlauben keine Rückschlüsse auf die Androgenaktivität auf Zellebene. Als Prävalenz der HSDD werden für Europa 7 bis 16 Prozent angegeben. «Die Basis des sexuellen Verlangens ist komplex, viele Neurotransmitter, Geschlechtshormone, das limbische System, aber auch höhere kortikale Areale sind involviert, und psychosoziale Faktoren spielen eine wichtige Rolle», erklärte Wunder, «insbesondere möchte ich die Bedeutung der psychosozialen Faktoren betonen.» Für Frauen ist besonders die Qualität der Beziehung zum Partner für die sexuelle Appetenz entscheidend. Mit dem Alter nimmt das sexuelle Verlangen ab, aber auch der Anteil der Frauen, die sich dadurch gestört fühlen. So bleibt die HSDD-Prävalenz in etwa konstant (11).

In der natürlichen Perimenopause und Menopause kann die hormonell bedingte Abnahme des spontanen Verlangens auch ohne grossen Einfluss auf das Sexualleben der Frau und ih-

«Das bedeutet also auch, dass Frauen mit niedrigem sexuellem Verlangen keine Testosteronsupplementation verschrieben werden sollte, bis Langzeitstudien Wirksamkeit und Sicherheit belegt haben.»

sich hingegen eine kalorische Restriktion weder in jüngerem noch in fortgeschrittenerem Alter. Somit bleibt nur der Rat zu einer adäquaten, ausgewogenen Ernährung als beste Voraussetzung für Gesundheit und Langlebigkeit.

Störungen der sexuellen Appetenz sind nicht nur hormonabhängig

Schon mit etwa 50 Jahren lässt sich eine Abnahme des freien und totalen Testosterons um rund die Hälfte nachweisen. Eine chirurgisch induzierte Menopause kann zudem langfristige Auswirkungen auf das Gehirn haben, selbst wenn eine HRT durchgeführt wird, erklärte Privatdozentin Dr. med. Dorothea Wunder, Médecin-chef Unité de Médecine de Reproduction et Endocrinologie Gynécologique, Maternité CHUV, Lausanne, unter Hinweis auf eine eben publizierte Studie (10). Verschiedene Untersuchungen haben nach chirurgisch induzierter Menopause einen abrupten Estrogenabfall auf nicht mehr nachweisbare Spiegel, eine 50-prozentige Reduktion von Androstendion und einen 70-prozentigen Rückgang der Dehydroepiandrosteron (DHEA)-Konzentration. Bei mindestens 30 bis 50 Prozent der Fälle bestehen Symptome eines Androgenmangels, trotz scheinbar adäquater Estrogensubstitution. Diese Symptome umfassen eine verminderte Wahrnehmung des Wohlbefindens, Depression, Energiemangel, Abnahme von Muskelmasse und -kraft sowie eine Verminderung des sexuellen Verlangens, der Rezeptivität, sexuellen Erregbarkeit und des Orgasmus. Daneben kann es zu einem Verlust der Pubesbehaarung und auch zu Veränderungen von Kognition und Gedächtnis kommen. «Diese schweren Auswirkungen, die trotz Hormonsubstitution weiter bestehen können, sind auch eine wichtige Botschaft: nicht unnötig Ovarien entfernen.»

Eine sexuelle Appetenzstörung (hypoactive sexual desire disorder, HSDD) ist definitionsgemäss ein persistierender oder wiederkehrender Mangel respektive eine Abwesenheit von sexuellen Phantasien und Gedanken, ein Fehlen von sexuellem Verlangen oder Empfänglichkeit für sexuelle Aktivität, das persönlich belastend empfunden wird. Die HSDD-Diagnose erfolgt immer klinisch, denn die zirkulierenden Androgenspie-

res Partners bleiben, wenn dieser weiter interessiert ist und Initiativen ergreift. Bei der chirurgisch induzierten Menopause ist das HSDD-Risiko mit 40 Prozent hingegen sehr hoch (12, 13). Auch Komorbiditäten können das sexuelle Verlangen stören. Hier sind besonders genitale und Harnwegserkrankungen (Beckenschmerzen, Zustand nach Hysterektomie, Urininkontinenz, lower urinary tract symptoms [LUTS]) von Bedeutung. Unter den Medikamenten sind Appetenzstörungen als Nebenwirkung für Psychopharmaka (selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, Antipsychotika), Antihypertensiva und in der Therapie hormonempfindlicher Tumore eingesetzte Onkologika bekannt. Der Einfluss von oralen Kontrazeptiva wird kontrovers diskutiert (14).

In die Evaluation einer Patientin mit HSDD müssen Stressverarbeitung, Schlafmuster, Veränderungen der Selbstwertschätzung, negatives Körperbild, körperliches Aktivitätsniveau, die Art der Kontrazeption, Medikamente, Alkohol und Drogen sowie die Familienanamnese einbezogen werden.

Mit Androgenen das sexuelle Verlangen therapeutisch beeinflussen?

Lokale Estrogene sind wichtig für den Erhalt und die Funktion des Vaginalepithels. Sie erhöhen die lokale Durchblutung und fördern die vaginale Lubrikation. Seit den Dreissigerjahren sind Androgene bei weiblicher sexueller Dysfunktion therapeutisch eingesetzt worden, erinnerte Wunder, in der Schweiz ist eine solche Behandlung derzeit off-label. Ein Testosteronpflaster, mit dem über gute Resultate berichtet wurde, ist nicht mehr im Handel, ein Testosterongel ist nur noch in Belgien zur Behandlung des Lichen sclerosus offiziell zu bekommen. Allerdings kann in der Schweiz in der Apotheke eine magistrale Rezeptur als Gel (4% Testosteron) bestellt werden. Das Gel wird 1-mal täglich auf Arm oder Schenkel eingerieben. Zu beachten sind mögliche Nebenwirkungen wie lokale Hypertrichose, Klitorisvergrösserung, Akne, Hirsutismus, Stimmveränderung.

Über günstige Auswirkungen einer Androgentherapie auf die Knochengesundheit und über eine bessere kognitive Funktion ist zwar berichtet worden, noch besteht aber hinsichtlich der

Sicherheit keine Klarheit, warnte Wunder. Eine Androgentherapie senkt das HDL-Cholesterin, hat sonst aber wahrscheinlich keine kardiovaskulären Auswirkungen. Ungenügend sind die Daten zur Sicherheit für Endometrium und Leber. Für das Brustkrebsrisiko liegen widersprüchliche Daten vor.

Unbedingt zu bedenken ist ferner, dass eine systemische Androgentherapie bei Frauen, welche keine Estrogene benötigen, zu einer völlig unnatürlichen Hormonumgebung mit unbekanntem Risiken führt (15). Eine Cochrane-Review fand zwar gute Evidenz für eine positive Wirkung von Testosteron auf die sexuelle Funktion, wenn es zusammen mit einer HRT bei postmenopausalen Frauen verabreicht wird (16), warnt aber vor den androgenen Nebenwirkungen und den unbekanntem Langzeitfolgen. «Das bedeutet also auch, dass Frauen mit niedrigem sexuellem Verlangen keine Testosteronsupplemente verschrieben werden sollte, bis Langzeitstudien Wirksamkeit und Sicherheit belegt haben», forderte Wunder.

Ähnlich zurückhaltend äusserte sich Wunder auch zur Zufuhr von DHEA, das physiologischerweise in der Nebennierenrinde (NNR) Vorstufe verschiedener weiblicher und männlicher Geschlechtshormone ist. Bei einer NNR-Insuffizienz und tiefen DHEA-Spiegeln wird eine orale DHEA-Substitution diskutiert, aber die Einschätzungen sind kontrovers. In der Schweiz ist DHEA nicht zugelassen. Mit einer Dosierung von 50 mg sind androgene Nebenwirkungen zu befürchten. Für die positiven Auswirkungen von DHEA auf kognitive Funktionen – eine in den USA seit Jahren sehr gefragte Hypothese – fand ein Cochrane-Review keine ausreichende Evidenz (17).

Einige Empfehlungen gibt es zur topischen vaginalen Testosteron- oder DHEA-Applikation, allerdings basieren die Daten zur Verbesserung sexueller Funktionen auf kleinen Zahlen, und es fehlt die Basis zur Beurteilung der Sicherheit der Therapie (18, 19).

In mehreren Studien ist hingegen belegt, dass Tibolon (Livial®) bei behandelten Frauen im Vergleich zu Patientinnen unter Placebo oder unter konjugierten Estrogenen oder zu Patientinnen ohne Therapie die Libido verbessert.

Eine weitere Option ist Gynodian® Depot, das Prasteronanthat (mit gleicher Wirkung wie DHEA) sowie Estradiolvalerat enthält und als i.m.-Injektion 1-mal pro Monat verabreicht

wird. Gynodian kann nur bei Status nach Hysterektomie allein verschrieben werden, sonst ist die Kombination mit einem Gestagen obligatorisch. Zu beachten sind dieselben Kontraindikationen wie bei anderen HRT sowie Hirsutismus und Stimmveränderungen als Nebenwirkung.

Halid Bas

Literatur:

1. Zandi PP et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA* 2002; 288 (17): 2123–2129.
2. Shao H et al. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: new findings from the Cache County Study. *Neurology* 2012; 79 (18): 1846–1852. Doi: 10.1212/WNL.0b013e318271f823.
3. Heiss G et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 299 (9): 1036–1045. Doi: 10.1001/jama.299.9.1036.
4. Kanaya AM et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138 (1): 1–9.
5. Margolis KL et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47 (7): 1175–1187.
6. Howard BV et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295 (6): 655–666.
7. Beresford SA et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295 (6): 643–654.
8. Prentice RL et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295 (6): 629–642.
9. Ma Y et al. All-cause, cardiovascular, and cancer mortality rates in postmenopausal white, black, Hispanic, and Asian women with and without diabetes in the United States: the Women's Health Initiative, 1993–2009. *Am J Epidemiol* 2013; 178 (10): 1533–1541. Doi: 10.1093/aje/kwt177.
10. Ryan J et al. Impact of a premature menopause on cognitive function in later life. *BJOG* 2014 May 7. Doi: 10.1111/1471-0528.12828.
11. Hayes RD et al. Relationship between hypoactive sexual desire disorder and aging. *Fertil Steril* 2007; 87 (1): 107–112.
12. Leiblum SR et al. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: US results from the Women's International Study of Health and Sexuality (WISHeS). *Menopause* 2006; 13 (1): 46–56.
13. Dennerstein L et al. Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of Western European women. *J Sex Med* 2006; 3 (2): 212–222.
14. Schaffir J. Hormonal contraception and sexual desire: a critical review. *J Sex Marital Ther* 2006; 32 (4): 305–314.
15. Schover LR. Androgen therapy for loss of desire in women: is the benefit worth the breast cancer risk? *Fertil Steril* 2008; 90 (1): 129–140.
16. Somboonporn W et al. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19; (4): CD004509.
17. Grimley Evans J et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function in healthy elderly people. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18; (4): CD006221.
18. Witherby S et al. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study. *Oncologist* 2011; 16 (4): 424–431. Doi: 10.1634/theoncologist.2010-0435. Epub 2011 Mar 8.
19. Labrie F et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16 (5): 923–931. Doi: 10.1097/gme.0b013e31819e85c6.

Quelle: Prof. Dr. med. Joseph Neulen, Aachen: «Endokrine Veränderungen im Alter». Privatdozentin Dr. med. Dorothea Wunder, Lausanne: «Androgentherapie: Sinn oder Unsinn?» im Rahmen des 6. Hauptthemas «Evidenzbasierte Anti-Aging-Medizin». Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG), 25. bis 27. Juni 2014 in Interlaken.

Take Home Messages

- Das endokrinologische Altern ist gekennzeichnet durch einen Verlust der zirkadianen Rhythmen, durch einen peripheren Verlust von Wachstumshormon, Prolaktin, weiblichen Geschlechtshormonen, Schilddrüsenhormonen und durch eine Störung des Glukosestoffwechsels.
- Es fehlen zudem anabole Wirkungen.
- Ein gesunder Lebensstil umfasst eine adäquate Ernährung mit ausreichend Nährstoffen, adäquate tägliche körperliche Betätigung.
- Schliesslich kann eine Behandlung mit Hormonen (L-Thyroxin, Geschlechtshormone) individuell erwogen werden.
- Nach chirurgisch induzierter Menopause bestehen bei mindestens 30 bis 50 Prozent der Fälle Symptome eines Androgenmangels.
- Eine sexuelle Appetenzstörung (hypoactive sexual desire disorder, HSDD) ist definitionsgemäss ein persistierender oder wiederkehrender Mangel respektive eine Abwesenheit von sexuellen Phantasien und Gedanken, ein Fehlen von sexuellem Verlangen oder Empfänglichkeit für sexuelle Aktivität, sofern dies als persönlich belastend empfunden wird.
- Komorbiditäten können das sexuelle Verlangen stören, besonders genitale und Harnwegserkrankungen sowie diverse Medikamente.
- Androgeneinsatz zur Behandlung einer sexuellen Appetenzstörung ist in der Schweiz off-label.