

# Androgene für die Libido?

## Untersuchungen für den Einsatz bei der Frau in der Menopause

Die Gabe von Androgenen — DHEA oder Testosteron — zur Substitutionsbehandlung der postmenopausalen Frau, die unter verminderter Libido leidet, wird seit einiger Zeit diskutiert. Im Folgenden werden Hintergründe sowie Resultate der zu diesem Thema verfassten prospektiv-randomisierten Studien erläutert: Der Einsatz muss wegen unklarer Wirksamkeit und unsicheren Langzeitriskien kritisch beurteilt werden.

ANNA RAGGI, CHRISTIAN DE GEYER

Die medikamentöse Beeinflussung verschiedener Aspekte der menschlichen Sexualität ist ein potenziell lukratives Betätigungsfeld für viele Leistungsanbieter in der heutigen Gesundheitsmedizin. Als prominentes und erstes Beispiel hierfür kann die erstmalige Einführung eines oralen Ovulationshemmers (Anovlar, 1961) herangezogen werden. Weitere Beispiele sind die hormonelle Behandlung des klimakterischen Syndroms in der Menopause sowie fertilitätsfördernde Medikamente in der Reproduktionsmedizin, wie Clomiphenzitrat, humanes menopausales Gonadotropin (hMG) und humanes Choriongonadotropin (hCG).

Während alle diese Hormonpräparate eher indirekt für die Behandlung von Begleitphänomenen der eigentlichen Sexualität, wie Schwangerschaft und Verhütung, konzipiert wurden, ist mit Sildenafil erstmals ein Medikament für den Mann eingeführt worden, welches unmittelbar den Vorgang des Geschlechtsverkehrs unterstützt. Es ist nicht mehr als konsequent, wenn auch die Wirkung von Androgenen auf die Sexualität der Frau untersucht wird, da Testosteron *auch bei der Frau die wichtigste endokrine Mittlersubstanz für das sexuelle Verlangen oder Libido ist.*

### Androgenmangel

Sexuelle Dysfunktionen sind bei der alternden Frau keine Seltenheit. Besonders die Zeit um die und nach der Menopause geht mit einer stetigen Abnahme des sexuellen Interesses einher (1). In den USA leiden vor der Menopause 26,7% der Frauen, nach der Menopause 52,4% aller Frauen unter Libidomangel (Fachbegriff: «hypoactive sexual desire», HSDD) (2). Inwieweit ein Mangel an Testosteron auch für die Abnahme des sexuellen Interesses nach der Menopause verantwortlich gemacht werden kann, ist angesichts der widersprüchlichen Datenlage unklar. Zusammen mit der Nebennierenrinde produziert das postmenopausale Ovar nach der Menopause nicht nur weniger Östrogen, sondern auch weniger Testosteron (Abbildung). Diese Abnahme des Testosterons ist jedoch mit einer Abnahme der Produktion

des «sex hormone binding globulin» (SHBG) in der Leber vergesellschaftet, sodass relativ mehr Testosteron für die Bindung am Androgenrezeptor verfügbar ist (3–5).

Während die natürliche Menopause eher nicht grundsätzlich als eine Lebensphase mit einem chronischen Androgenmangel bezeichnet werden kann, gibt es klinische Situationen, in denen ein Androgenmangel eindeutig für einen Teil der verminderten Libido verantwortlich gemacht werden kann. Hierzu gehören der Verlust der endokrinen Funktion der Ovarien als Folge einer Chemotherapie, einer Bestrahlung oder einer beidseitigen Ovarektomie im Rahmen einer Behandlung eines bösartigen Leidens sowie der Verlust der Funktion der Nebennierenrinde im Rahmen einer Autoimmunerkrankung wie Morbus Addison oder als Folge einer beidseitigen Adrenalektomie.

### Androgenpräparate für den Einsatz bei der Frau

Es existiert eine Vielfalt androgen wirksamer Steroide, von denen jedoch bisher *nur zwei* systematisch untersucht wurden, ob sie sich für die Substitutionsbehandlung von Androgenmangelerscheinungen eignen.

- Dihydroepiandrosteron (DHEA) und
- Testosteron (T).

DHEA wird aufgrund seiner schwachen androgenen Wirksamkeit allgemein als Nahrungsergänzungsmittel eingestuft und steht deshalb nicht als qualitätsgeprüfte Medikation mit konsistenter Dosierung zur Verfügung. Die Qualität der in Drogerien oder über Internet verfügbaren Präparate ist unzuverlässig.

In Europa (nicht jedoch in der Schweiz) steht lediglich ein geprüftes, transdermales Präparat für die Substitution der Frau mit Testosteron zur Verfügung: Intrinsa® (300 µg/Tag). Das ebenfalls oft bei Frauen angewendete Testosterongel (Testogel®, 50 mg/Beutel) ist deutlich überdosiert. Selbst die Anwendung der Zehntelmenge pro Sachtet führt allzu häufig zu Überdosierungen (6).

**Ergebnisse randomisierter Studien**

Wenige randomisierte Studien haben die Wirksamkeit von DHEA und Testosteron für die hormonelle Substitutionsbehandlung bei der Frau untersucht.

Die älteste prospektiv-randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit einer androgen wirksamen Substanz wurde bei Frauen mit Nebenniereninsuffizienz durchgeführt (7). Die Verabreichung von 50 mg DHEA pro Tag über einen Zeitraum von vier Monaten führte bei Frauen mit Nebenniereninsuffizienz zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität. Bei postmenopausalen Frauen konnten verschiedene randomisierte, plazebokontrollierte Studien mit unterschiedlichen Dosierungen des DHEA (zwischen 25 und 100 mg täglich) keine reproduzierbaren Effekte erzielen (8).

Im Gegensatz zum DHEA, welches nur über eine schwache androgene Wirksamkeit verfügt, konnten mit Testosteron (300 µg pro Tag, transdermal) im Rahmen verschiedener prospektiv-randomisierter Studien signifikante positive Auswirkungen auf die Libido postmenopausaler Frauen erzielt werden, besonders beim «hypoactive sexual desire disorder» sowie nach beidseitiger Ovariectomie. Diese positiven Effekte blieben auch ohne eine Begleitbehandlung einer konventionellen Hormonersatztherapie mit Östrogenen und Gestagenen messbar (Tabelle).

**Nebenwirkungen und Risiken unter Testosterongabe**

Bei einer Dosis von 300 µg transdermale Testosteron und bei einer täglichen Anwendung für die Dauer von zirka 24 Wochen wurde bei fast 20% der Probandinnen Hirsutismus als Nebenwirkung registriert (14). Bei einer niedrigeren Testosterondosierung von 150 µg wurde dieses Symptom jedoch nicht häufiger als in der Kontrollgruppe, welche mit einem Plazebo behandelt wurde, gemeldet. Zeichen einer Virilisierung, wie Alopezie, Klitorishypertrophie oder Stimmbruch, wurden unter beiden Dosierungen nicht häufiger gemeldet als in der Kontrollgruppe.

Da Testosteron in Östradiol enzymatisch umgewandelt werden kann, wurde die Inzidenz des Mammakarzinoms im Rahmen einer Langzeitanwendung von trans-

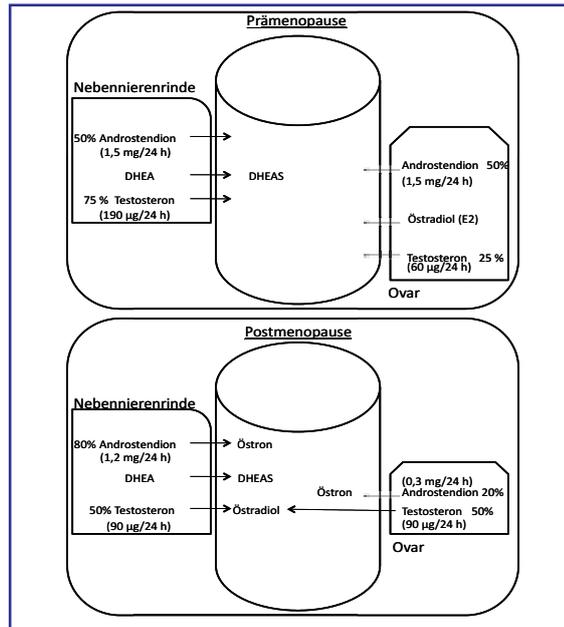


Abbildung: Die Menopause geht mit einer dynamischen Veränderung im Regelkreis der Geschlechtshormone einher (17): Das menopausale Ovar produziert in dieser Lebensphase zwar keine Östrogene mehr, es trägt jedoch weiterhin signifikant zur Konzentration der im Blutkreislauf befindlichen Androgene bei. Diese werden dort überwiegend in Östron umgewandelt, welches nach der Menopause Östradiol als das dominante Östrogen abgelöst. Neben dem Ovar trägt die Nebennierenrinde ebenfalls zu den in der Blutbahn zirkulierenden Androgenen bei. Die Nebennierenrinde ist sowohl vor als auch nach der Menopause die Hauptquelle des DHEA und des DHEAS.

dermale Testosteron evaluiert. Hier stehen allerdings noch keine prospektiv erhobenen Daten zur Verfügung, sodass die Inzidenz des Mammakarzinoms unter Anwendung von Testosteron nur in großen Studien, wie in der Nurses'-Health-Studie und in der Women's-Health-Initiative-(WHI)-Studie, evaluiert wurde: Während im Rahmen der Nurses'-Health-Studie ein signifikanter Anstieg des Mammakarzinomrisikos registriert wurde (Risiko-  
zunahme 2,65; 95%-Vertrauensintervall 1,63–4,30 bei 2066 Frauen mit Brustkrebs

[15]), konnte dieses im Rahmen der WHI-Studie aufgrund einer viel geringeren Fallzahl nicht bestätigt werden (Risiko-  
zunahme 1,30; 95%-Vertrauensintervall 0,91–1,93 bei 35 Frauen mit Brustkrebs [16]). Sicherlich bleibt diese Risikomeldung so lange ungeklärt, bis nichtaromatisierbare Androgene (wie Dihydrotestosteron) ebenfalls zur Substitutionsbehandlung zur Verfügung stehen.

Andere denkbare Langzeitrisiken sind Veränderungen im Lipidprofil, Polyzythämie, metabolisches Syndrom und das

Tabelle:

**Ergebnisse der transdermalen Verabreichung von Testosteron in den wichtigsten bisher veröffentlichten, prospektiv-randomisierten, plazebokontrollierten Studien und deren Auswirkung auf Libido und Sexualität der Frau**

Studie	Indikation	HRT	Dosis	Anzahl	Dauer	Wichtigstes Resultat		
[9]	OvarX	unter HRT	150 µg/Tag	106	24 Wochen	kein Effekt		
			300 µg/Tag	110	24 Wochen	positiv		
			450 µg/Tag	111	24 Wochen	kein Effekt		
[10]	OvarX	unter HRT	300 µg/Tag	533	24 Wochen	positiv		
[11]	OvarX	unter HRT	300 µg/Tag	283	24 Wochen	positiv		
[12]	Menop.	unter HRT	300 µg/Tag	549	24 Wochen	positiv		
[13]	OvarX	unter HRT	300 µg/Tag	37	24 Wochen	positiv		
[14]	Menop.	ohne HRT	150 µg/Tag	267	24 Wochen	positiv		
			OvarX	ohne HRT	150 µg/Tag	267	24 Wochen	kein Effekt
			Menop.	ohne HRT	300 µg/Tag	267	24 Wochen	positiv
	OvarX	ohne HRT	300 µg/Tag	267	24 Wochen	kein Effekt		

Erklärungen:  
 OvarX: Zustand nach beidseitiger Ovariectomie, chirurgisch bedingte Menopause  
 Menop.: nach natürlicher Menopause  
 HRT: hormonelle Substitutionsbehandlung mit einem Östrogenpräparat oder mit einem kombinierten Östrogen-Gestagen-Präparat.

Korpuskarzinom des Uterus (17). Die bisher durchgeführten Studien waren zu kurzzeitig, um hierüber genügend Informationen zu liefern.

### Fazit

Während die Wirksamkeit von DHEA zur Substitutionsbehandlung bei Frauen mit einer Nebenniereninsuffizienz wissenschaftlich gesichert ist, konnte eine Vielzahl von Studien die Wirksamkeit von DHEA bei der physiologischen Menopause nicht belegen.

Die transdermale Gabe von Testosteron (300 µg täglich) ist bei umschriebenen klinischen Situationen, welche mit einem spezifischen Libidomangel einhergehen, wirksam. Diese Feststellung beruht allerdings auf einer Reihe von Studien, deren Aufbau erstaunlich ähnlich ist und die zum Teil von einer kleinen, in sich geschlossenen Autorengruppe konzipiert wurden.

Die Gabe von Testosteron über einen langen Zeitraum ist nicht ohne Nebenwirkungen. So gibt es noch ungesicherte Hinweise auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko als Spätfolge, besonders wenn Testosteron mit einer herkömmlichen hormonellen Substitutionsbehandlung, basierend auf Östrogenen und Gestagenen, kombiniert wird. Die bisher

durchgeführten Studien waren von zu kurzer Dauer (zumeist 24 Wochen), um Rückschlüsse über mögliche Langzeitriskiken, wie Brustkrebs und metabolisches Syndrom, zu erlauben.

*Der Einsatz eines Medikamentes sollte kein Vorwand sein, organische wie hormonelle Ursachen für einen Libidomangel (wie Hyperprolaktinämie oder Erkrankungen der Schilddrüse) nicht zu diagnostizieren oder das Problem einer partnerschaftlichen Problematik ausser Acht zu lassen.* ■



**Prof. Dr. med. Christian De Geyter**  
(Korrespondenzadresse)  
Gynäkologische Endokrinologie  
und Reproduktionsmedizin  
Universitäts-Frauenklinik Basel  
Spitalstrasse 21  
4031 Basel



**Dr. med. Anna Raggi**  
Universitäts-Frauenklinik Basel

#### Quellen:

1. Birkhäuser MH: Quality of life and sexuality issues in aging women. *Climacteric* 2009; 12 Suppl 1: 52–57.
2. West SL, D'Aloisio AA, et al.: Prevalence of low sexual desire and hypoactive sexual desire disorder in a nationally representative sample of US women. *Arch Int Med* 2008; 168: 1441–1449.
3. Rannevik G, Jeppsson S, et al.: A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995; 21: 103–113.

4. Burger HG, Dudley EC, et al.: The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3537–3545.
5. Landgren B-M, Collins A, et al.: Menopause transition: annual changes in serum hormonal patterns over the menstrual cycle in women during a nine-year period prior to menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2763–2769.
6. Mazer N, Fisher D, et al.: Transfer of transdermally applied testosterone to clothing: a comparison of a testosterone patch versus a testosterone gel. *J Sex Med* 2005; 2: 227–234.
7. Arlt W, Callies F, et al.: Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 1013–1020.
8. Arlt W: Androgen therapy in women. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 1–11.
9. Braunstein GD, Sundwall DA, et al.: Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women. *Arch Int Med* 2005; 165: 1582–1589.
10. Buster JE, Kingsberg SA, et al.: Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 944–952.
11. Simon J, Braunstein G, et al.: Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5226–5233.
12. Shifren JL, Davis SR, et al.: Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 study. *Menopause* 2006; 13: 770–779.
13. Davis SR, van der Mooren MJ, et al.: Efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2006; 13: 387–396.
14. Davis SR, Moreau M, et al.: Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med* 2008; 359: 2005–2017.
15. Tamimi RM, Hankinson SE, et al.: Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Arch Int Med* 2006; 166: 1483–1489.
16. Ness RB, Albano JD, et al.: Influence of estrogen plus testosterone supplementation on breast cancer. *Arch Int Med* 2009; 169: 41–46.
17. Basaria S, Dobs AS: Controversies regarding transdermal androgen therapy in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4743–4752.