DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 33, S. 87; Ausgabe 11 / 1999

Dehydroepiandrosteron-Substitution bei Frauen mit Nebennierenrinden-Insuffizienz

Vor einiger Zeit haben wir im ARZNEIMITTELBRIEF (1) über das biologisch interessante Prä-Androgen Dehydroepiandrosteron (DHEA) berichtet, das in den USA zunehmend als Lifestyle-Droge verwendet wird. DHEA und sein Sulfat (DHEAS) werden von der Nebennierenrinde sezerniert. Zum Teil wird DHEA auch in der Leber zu DHEAS sulfatiert. Die Plasma-Konzentration von DHEA ist etwa ein Zwanzigstel der Plasma-Kortisol-Konzentration, während DHEAS 20mal so hoch konzentriert ist wie Plasma-Kortisol. DHEA und DHEAS können in Zielorganen von Östrogenen und Androgenen durch intrazelluläre Enzyme in aktive Androgene (Testosteron, Dihydrotestosteron) sowie in Östron und Östradiol umgewandelt werden. Diese Umwandlung findet in der Haut, im Fettgewebe, wahrscheinlich auch im Knochen und in anderen Geweben statt. Gesunde Menschen im Alter von 70 bis 80 Jahren haben deutlich niedrigere DHEA- und DHEAS-Plasma-Konzentrationen als jüngere Menschen im dritten Lebensdezennium (20-30% des jugendlichen Wertes). Besonders niedrig sind die DHEA- und DHEAS-Konzentrationen im Plasma bei Patienten mit primärer oder sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz. Es war daher naheliegend, bei solchen Patienten den therapeutischen Effekt einer (echten) Substitution von DHEA zu prüfen. Patienten mit primärer Nebennierenrinden-Insuffizienz (M. Addison) werden heute mit Hydrokortison oder Kortison plus dem Mineralokorticoid 9-alpha-Fluorcortisol substituiert. Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz brauchen nur mit Hydrokortison oder Kortison substituiert zu werden, zusätzlich jedoch mit eventuell anderen fehlenden Hormonen bei Hypophysen-Erkrankungen (z.B. Thyroxin und/oder Sexualhormone). In einer sehr sorgfältig durchgeführten Studie von W. ArIt et al. aus Würzburg (2) wurden 24 Frauen im Alter von 23 bis 59 Jahren (im Mittel 42 Jahre) mit primärer oder sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz 4 Monate lang doppeltblind und cross-over mit 50 mg/d DHEA bzw. Plazebo behandelt. Untersucht wurde der Effekt der Therapie auf die Serum-Konzentrationen von DHEA, DHEAS, aktiven Androgenen und Östrogenen. Der Effekt auf das Befinden der Patienten (insgesamt 4 psychologisch/psychiatrische Test-Batterien) und auf die sexuelle Erlebnisfähigkeit wurde in beiden Behandungsarmen sehr gründlich untersucht.

Die Einnahme von DHEA normalisierte die DHEA- und DHEAS-Plasma-Konzentrationen bezogen auf den Normalbereich bei Menschen im dritten Lebensdezennium. Plasmaandrostendion, Testosteron und Dihydrotestosteron stiegen signifikant an, und zwar in den Bereich jüngerer Frauen während der ersten Hälfte des Menstruationszyklus. Ein signifikanter Anstieg der Plasma-Östrogene wurde nicht gefunden, vermutlich weil die meisten Frauen (mit sekundärer Nebennieren-Insuffizienz oder postmenopausaje Frauen mit primärer Nebennieren-Insuffizienz) ihre Östrogen- oder Östrogen/Gestagen-Substitutions-Präparate weiter einnehmen durften. Im Vergleich mit Plazebo fand sich in dieser sorgfältig geblindeten Studie ein signifikant positiver Effekt von DHEA auf die Merkmale

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Depression, Angst, allgemeines Wohlbefinden sowie auf psychische und physische Aspekte der Sexualität. 5 Patienten registrierten leichte Akne, fettige Haut oder verstärktes Haarwachstum. Bei einer Patientin wurde die DHEA-Dosis auf 25 mg/d reduziert.

In einem begleitenden Editorial (3) wird festgestellt, daß aufgrund dieser Studie eine DHEA-Substitution bei Patienten mit Nebennierenrinden-Insuffizienz, die trotz optimaler Substitution mit Hydrokortison/Kortison und eventuell einem Mineralokortikoid nicht in den Vollbesitz ihrer Kräfte und ihres Wohlbefindens zu bringen sind, in einer Dosis von 25-50 mg/d indiziert ist, bei gutem Erfolg auch über 4 Monate hinaus. Auch bei Männern mit verbleibenden Beschwerden bei Nebennieren-lnsuffizienz kann eine solche Therapie versucht werden, da der positive psychotrope Effekt möglicherweise unabhängig ist von der Umwandlung von DHEA oder DHEAS in aktive Östrogene und Androgene. DHEA bindet im Gehirn an Gamma-Amino-Buttersäure-Rezeptoren und kann auf diesem Wege psychotrope Effekte auslösen. Aufgrund von Publikationen der letzten Jahre könnten folgende weitere Erkrankungen nach Abschluß laufender Studien Indikationen für die Behandlung mit DHEA werden: Osteoporose oder Osteoporose-Prophylaxe bei Patienten, die einer Pharmakotherapie mit Glukokortikoiden bedürfen (besonders Rheumatoide Arthritis; 4), Osteoporose in der Menopause (5) sowie Patienten mit Depressionen (6). Die Einnahme von DHEA durch ältere Menschen, nur weil im höheren Alter die Plasma-DHEA- und -DHEAS-Konzentrationen niedrig sind, muß jedoch strikt abgelehnt werden.

Fazit: Bei Patienten mit primärer und sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz, die trotz optimaler konventioneller Substitution weiterhin über Müdigkeit, Schwäche und Depressionen klagen, ist ein Behandlungsversuch mit DHEA gerechtfertigt und indiziert. Eine Zulassung von DHEA des BfArM liegt noch nicht vor. Die Studie von ArIt, W., et al. (2) wurde von der Firma Jenapharm gesponsert.

Literatur

1. AMB1997, **31**, 44.
2. ArIt, W., et al.: N. Engl. J. Med. 1999, **341**, 1013.
3. Oelkers, W.: N. Engl. J. Med. 1999, **341**, 1073.
4. Robinzon, B., und Cutolo, M.; Rheumatology (Oxf.) 1999, **38**, 488.
5. Labrie, F., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997, **82**, 3498.
6. Wolkowitz, O.M., et al.: Am. J. Psychiatry 1999, **156**, 646.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.