

IGeL kritisch betrachtet: DHEA in der „Anti-Aging-Medizin“

Marcial Velasco Garrido¹, Antje Erler², Martin Beyer³, Isabelle Otterbach⁴

Hintergrund: Dehydroepiandrosteron (DHEA) und DHEA-Sulfat (DHEA-S) werden in der Nebennierenrinde produziert und sowohl bei Männern als auch bei Frauen in der Peripherie in Östrogen und Testosteron umgewandelt. Die höchste DHEA-Produktion wird zwischen dem 25. und dem 30. Lebensjahr erreicht. Danach sinkt der DHEA-Blutspiegel mit fortschreitendem Alter. Obwohl altersabhängig niedriges DHEA nicht zwingend mit einer Einschränkung der Befindlichkeit einhergeht, wird DHEA seit einigen Jahren im Rahmen der sogenannten „Anti-Aging-Medizin“ eingesetzt. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob die Einnahme von DHEA durch ansonsten gesunde Menschen dem natürlichen Alterungsprozess entgegen wirken kann und welche Risiken diese Behandlung birgt.

Methoden: Es wurde eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt, um für die Fragestellung relevante systematische Übersichtsarbeiten und aktuelle randomisierte kontrollierte Studien zu identifizieren.

Ergebnisse: DHEA werden vielfältige positive Effekte, z. B. auf die Stimmung, den Sexualtrieb, die Muskelmasse oder die Abwehrfunktionen, zugeschrieben. Diese positiven Wirkungen der Einnahme von DHEA bei ansonsten gesunden Menschen konnten allerdings in randomisierten kontrollierten Studien bisher nicht ausreichend belegt werden. Dagegen kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine dauerhafte Erhöhung des DHEA-Spiegels über die altersphysiologischen Werte hinaus die Entstehung von hormonsensitiven malignen Neoplasien fördert. Die vorliegenden Studien schließen nur eine kleine Anzahl von Personen ein und umfassen Beobachtungszeiträume von maximal zwei Jahren.

Schlussfolgerungen: Zum gegenwärtigen Zeitpunkt muss von einer „Behandlung“ gesunder Menschen mit DHEA zur Verzögerung des Alterungsprozesses abgeraten werden. Es gibt keine ausreichenden Belege dafür, dass eine DHEA-Ersatztherapie beim alternden Menschen wirksam und hinreichend sicher ist.

Schlüsselwörter: Dehydroepiandrosteron, DHEA, Anti-Aging, Hormontherapie

IGeL critically viewed: DHEA in “anti-aging medicine”

Background: Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEA-S) are produced in the adrenal cortex and are peripherally converted into estrogen and testosterone in both men and women. The production of DHEA peaks between the ages of 25 and 30. Subsequently, the blood concentration of DHEA decreases with increasing age. Although age-related low DHEA is not necessarily associated with mood deterioration, DHEA has been used in so-called anti-aging medicine for several years. This practice begs the question whether the intake of DHEA by otherwise healthy persons is able to counter the natural aging process and what risks the treatment entails.

Methods: A thorough review of the available literature was conducted in order to identify relevant and systematic reviews and up-to-date randomized controlled studies on the subject.

Results: A positive impact on, for example, mood, sex drive, muscle mass and the immune system are attributed to DHEA. But these positive effects of the intake of DHEA in otherwise healthy persons have not yet been proven in randomized controlled studies. Furthermore, it cannot be ruled out that a long-term increase in DHEA concentrations above normal physiological levels may promote the emergence of hormone-sensitive malignant neoplasm. The reviewed studies, however, included only a small number of subjects and covered observation periods of a maximum of two years.

Conclusion: The “treatment” of healthy persons with DHEA in order to slow the aging process should be discouraged. Evidence is lacking that a DHEA replacement therapy is either effective or sufficiently safe for aging persons.

Key words: dehydroepiandrosterone, DHEA, anti-aging, hormone replacement therapy

¹ Institut für Technolo-

Als IGeL – Individuelle Gesundheitsleistungen – werden inzwischen vielfältige diagnostische und therapeutische oder präventive Leistungen angeboten, die von den gesetzlichen Krankenkassen nicht übernommen werden und daher von der Patientin/ vom Patienten selbst zu finanzieren sind. Viele dieser Angebote scheinen auf den ersten Blick einen Nutzen zu versprechen, auch wenn es sich bei einer diagnostischen Leistung nur um einen Erkenntnisgewinn über ein mögliches Gesundheitsrisiko ohne therapeutische Konsequenzen handelt. In der allgemeinmedizinischen Praxis spielen IGeL eine zunehmende Rolle, entweder weil überlegt wird, eine solche Leistung in der eigenen Praxis anzubieten, oder – häufiger – weil Patienten wegen der von einem Fachspezialisten angebotenen Leistung den Hausarzt um Rat fragen. In evidenzbasierten Kurzbewertungen analysieren wir typische derartige Leistungen. Es handelt sich dabei nicht um systematische Reviews zu einer klinischen Fragestellung (die meisten dieser Leistungen sind, wenn sie klinisch indiziert sind, nämlich sehr wohl Kassenleistungen), sondern um Bewertungen von Angeboten, die sich an gesundheitsbewusste Patienten richten. Dabei steht die Frage im Mittelpunkt, ob ein Nutzen für diese auch tatsächlich zu erwarten ist. Wir beurteilen ausdrücklich nicht die Frage, ob solche Leistungen ethisch oder gesundheitsökonomisch vertretbar sind. Die Bewertungen sind ursprünglich im Auftrag und mit Finanzierung durch den AOK-Bundesverband entstanden, der jedoch keinen Einfluss auf den Inhalt der Recherche und die Bewertung genommen hat. Für die Veröffentlichung in der ZFA sind die Beiträge überarbeitet und gekürzt worden. Die Volltexte sind unter <http://www.allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de/IGeL.html> erhältlich.

Einleitung/Fragestellung

Dehydroepiandrosteron (DHEA) und DHEA-Sulfat sind Hauptprodukte der *zona reticularis* des adrenalen Cortex und werden in der Leber und in anderen Organen in die Sexualsteroid Testosteron und Östrogene umgewandelt. Die Relevanz direkter Wirkmechanismen von DHEA bleibt unklar [1], obgleich z. B. Hinweise auf Rezeptoren für DHEA im Endothelium [2] und für direkte Wirkungen im Gehirn [3] vorliegen.

Die Konzentration von zirkulierendem DHEA erreicht das Maximum zwischen dem 25. und dem 30. Lebensjahr [4]. Ab dem 30. Lebensjahr wird eine stetige Abnahme der DHEA-Produktion beobachtet, so dass der DHEA-Spiegel im Blut ab dem 70. Lebensjahr 10 bis 20 Prozent der Konzentration eines jungen Erwachsenen beträgt [4, 5]. Allerdings weist der DHEA-Spiegel eine große interindividuelle Variabilität auf, d. h. die DHEA-Werte von zwei gleichaltrigen Personen können sich um ein Vielfaches unterscheiden.

In der Literatur sind verschiedene Assoziationen zwischen der Konzentration von DHEA bzw. DHEA-S und dem Auftreten von alterstypischen Beschwerden bzw. Erkrankungen beschrieben worden. Epidemiologische Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen niedrigen DHEA-Werten und einer Beeinträchtigung des allgemeinen Wohlbefindens, der Stimmung [6] und der Sexualität [7] hin. Einige Beobachtungsstudien zeigten eine Assoziation zwischen niedrigen DHEA-Werten und dem Vorliegen von kognitiven Beeinträchtigungen oder einer Alzheimer-Demenz bei älteren Erwachsenen [8, 9, 10], andere jedoch nicht [11]. Ebenfalls kontrovers diskutiert wird ein möglicher Zusammenhang zwischen einem niedrigen DHEA-Spiegel und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen. Einige epidemiologische Studien weisen auf ein niedrigeres kardiovaskuläres Risiko bei höheren DHEA-Werten hin [12], andere Untersuchungen zeigen diesbezüglich keinen Zusammenhang [13, 14]. Ähnliches gilt für die Osteoporose [1].

Aufgrund dieser Studienergebnisse wird von den Anhängern der „Anti-Aging-Medizin“ postuliert, dass ein sogenannter „Mangel“ an DHEA einen relevanten kausalen Faktor für im Rahmen des Alterns auftretende typische Befindlichkeitsstörungen, Beschwerden sowie Erkrankungen darstellt. Mit einer so genannten „DHEA-Ersatztherapie“ bzw. „Substitution“, die im Rahmen der „Anti-Aging-Medizin“ als individuelle Gesundheitsleistung angeboten wird, soll dieser Mangel behoben und dadurch dem Alterungsprozess entgegengewirkt werden. Eine DHEA-Ersatztherapie bei älteren Menschen soll das kardiovaskuläre Risiko, die Knochendichte, das Fett-Muskelmasse-Verhältnis und das Immunsystem positiv beeinflussen, sowie antidiabeti-

sche, neuroprotektive und antidepressive Effekte haben [15]. Der bei einer Substitutionstherapie angestrebte DHEA-Spiegel liegt im Bereich von 2000–2800 ng/ml bei Frauen bzw. 4000–5000 ng/ml bei Männern, was den Normwerten bei gesunden jungen Erwachsenen entspricht [16]. Dazu ist eine individuelle Dosierung des Hormons erforderlich, die bei Frauen zwischen 5 und 50 mg und bei Männern zwischen 15 und 100 mg liegt [16].

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob die Einnahme von DHEA durch ansonsten gesunde Menschen dem natürlichen Alterungsprozess entgegen wirken kann, und welche möglichen Risiken diese Behandlung birgt.

Methodik

Zu dieser Frage wurde im August 2006 eine erste Literaturrecherche in den Datenbanken MedLine (via Pubmed) sowie in der Cochrane Library (u. a. Cochrane Database of Systematic Reviews, Clinical Trials Register und Health Technology Assessment Database) durchgeführt, die am 16. September 2008 wiederholt wurde. Die Suche erfolgte unter Verwendung der Suchtermini „DHEA“, „Dehydroepiandrosteron“, „Anti-Aging“. Darüber hinaus wurde eine Internetsuche via „Google“ durchgeführt und der Internetauftritt der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie gesichtet. Eine Handsuche oder der Kontakt zu Forschergruppen war nicht beabsichtigt. Es wurden systematische Übersichtsarbeiten sowie randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen, welche die Einnahme von DHEA durch ansonsten gesunde Menschen untersuchten.

Ergebnisse

Studien zur Einnahme von DHEA als Anti-Aging-Therapie

Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit kommt zu dem Schluss, dass für keines der im Rahmen der Anti-Aging-Medizin angestrebten therapeutischen Ziele (Erhaltung der kognitiven Fähigkeiten, Vorbeugung der Osteoporose, Milderung von menopausalen Beschwerden, Erhaltung bzw. Steigerung der körperlichen Belastbarkeit und der Muskelkraft, Vorbeugung kardiovasku-

läerer Erkrankungen, etc.) ausreichende und eindeutige Evidenz vorliegt, dass eine DHEA-Ersatztherapie diesbezüglich wirksam ist [17]. Diese Ergebnisse bestätigen die Schlussfolgerungen früherer Reviews über den Einsatz von DHEA zur Verbesserung bzw. Erhaltung der kognitiven Funktion im Alter [18], zur Verbesserung der Stimmung und Lebensqualität nach der Menopause bzw. im Alter [19, 20] und zu weiteren anderen potentiellen Effekten der DHEA-Substitution [1, 21]. Weitere aktuelle randomisierte Studien, die in den genannten Reviews nicht berücksichtigt wurden, zeigen, dass eine DHEA-Behandlung älterer Menschen keine relevanten Effekte auf Lebensqualität [22, 23] Belastbarkeit bzw. Gebrechlichkeit [24, 25], Insulinsensitivität [22, 25], auf das Verhältnis der Fett- und Muskelmasse [22, 25, 26] oder auf den Erhalt kognitiver Fähigkeiten [23] hat. Ebenfalls unklar ist, ob DHEA bezüglich des Auftretens einer Osteoporose einen protektiven Effekt besitzt. Zwar wird eine Verbesserung der Knochendichte an einigen Lokalisationen berichtet [26, 27], die Häufigkeit von Knochenbrüchen ist jedoch in den durchgeführten Studien nicht untersucht worden.

Es gibt keine Interventionsstudien, die eine Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bzw. für Krebserkrankungen oder eine Reduktion der Mortalität bzw. eine Verlängerung der Lebenserwartung durch die Einnahme von DHEA zeigen konnten.

Risiken und unerwünschte Wirkungen einer Behandlung mit DHEA

Als unerwünschte Wirkungen einer Behandlung mit DHEA können Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Tachykardien, Zeichen der Vermännlichung bei Frauen (z. B. Akne, Kopfhaarausfall, Hirsutismus), Gynäkomastie bei Männern oder gesteigerte Aggressivität auftreten;

sie sind bei niedriger Dosierung jedoch eher selten [17].

Die durchgeführten Studien zur Substitutionstherapie mit DHEA erstrecken sich selten über mehr als 12 Monate (maximaler Beobachtungszeitraum: zwei Jahre). Aus diesen Untersuchungen lassen sich deshalb keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der längerfristigen Effekte der Einnahme dieses Hormons ziehen. Ob und ggf. welche Auswirkungen die Einnahme von DHEA auf das Risiko einer Entwicklung von Herz-Kreislauf-Krankheiten oder Krebserkrankungen hat, ist nicht bekannt. Es ist nicht auszuschließen, dass durch die periphere Konversion von DHEA in Sexualsteroiden das Risiko für hormonell beeinflusste Tumoren wie Prostata-, Brust- und Eierstockkrebs erhöht wird [17, 19, 22, 28]. Der Verdacht auf, das Vorliegen eines Tumors bzw. eine manifeste Tumorerkrankung gilt zur Zeit als absolute Kontraindikation für eine Behandlung mit DHEA-Präparaten [29].

Zulassungsstatus von DHEA in Deutschland

Präparate, die DHEA als Einzelwirkstoff beinhalten, sind in Deutschland nicht zugelassen. DHEA zur oralen Einnahme kann über die internationale Apotheke importiert werden. Da DHEA-Präparate in den USA als Nahrungsergänzungsmittel gelten, unterliegen sie nicht den strengen Kontrollen bezüglich ihrer Zusammensetzung, Dosierung etc., wie sie sonst bei zugelassenen Arzneimitteln üblich sind [30]. Diese Präparate können daher ein Vielfaches der auf der Packung angegebenen DHEA-Menge enthalten [29]. Darüber hinaus gilt DHEA als verbotene Dopingsubstanz [31]. Die Ärztekammer Nordrhein hat deshalb empfohlen, DHEA-Präparate weder zu verordnen, noch in Praxen zu verkaufen, da dies der ärztlichen Sorgfaltspflicht widerspreche [32].

Fazit

- *Derzeit gibt es keine ausreichenden Belege für einen Nutzen von DHEA bei gesunden Menschen hinsichtlich einer Verzögerung des Alterungsprozesses bzw. einer Verlängerung der Lebenserwartung oder einer Senkung der Häufigkeit von alters-typischen Ereignissen bzw. Erkrankungen (z. B. Schlaganfall, Herzinfarkt, koronare Herzkrankheit, Krebs). Die Abnahme von DHEA mit dem Alter stellt keinen ausreichenden Grund für eine Ersatztherapie dar.*
- *Risiken einer längerfristigen Einnahme von DHEA, z. B. die Entwicklung von hormonbedingten malignen Tumoren, können zur Zeit nicht ausgeschlossen werden.*
- *Präparate, die DHEA als Einzelsubstanz enthalten, sind in Deutschland nur über die internationalen Apotheken als Import aus dem Ausland verfügbar. Die Qualität und Zusammensetzung dieser Präparate ist nicht ausreichend standardisiert. Von einem Bezug von DHEA über das Internet wird daher dringend abgeraten.*
- *Aus den genannten Gründen kann eine Behandlung mit DHEA im Rahmen der „Anti-Aging-Medizin“ nicht empfohlen werden.*

Interessenskonflikte: keine angegeben.

Korrespondenzadresse:

Marcial Velasco
Garrido, Arzt, M.P.H.
Institut für
Technologie und
Management,
Management im
Gesundheitswesen
Technische Universität Berlin
Straße des 17. Juni 135
10623 Berlin
Tel.: 0 30 / 3 14 – 2 26 27
E-Mail: Marcial.Velasco@tu-berlin.de



Literaturverzeichnis

1. Dhataria KK, Nair KS. Dehydroepiandrosterone: Is there a role for replacement? *Mayo Clinic Proc* 2003; 78: 1257–1273
2. Liu D, Dillon JS. Dehydroepiandrosterone activates endothelial cell nitric oxide synthase by a specific plasma membrane receptor coupled to G- $\alpha_{i2,3}$. *J Biol Chem* 2002; 277: 21379–88
3. Baulieu EE, Robel P. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as neuroactive neurosteroids. *PNAS* 1998; 95:4089–91
4. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metabol* 1984; 59:551–5
5. Ortenreich N, Brind JL, Vogelmann JH, Andres R, Baldwin H. Long-term longitudinal measurements of plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal men. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992; 75:1002–4
6. Barret-Connor E, von Mühlen D, Laughlin GA, Kripke A. Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Am Ger Soc* 1999; 47: 685–691
7. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA* 2005; 294: 91.96
8. Hillen T, Lun A, Reischies FM, Borchelt M, Steinhagen-Thiessen, Schaub RT. DHEA-S plasma levels and incidence of Alzheimer's disease. *Biol Psych* 2000; 47: 161–163
9. Sunderland T, Merrill C, Harrington MG, Lawlor BA, Molchan SE, Martínez T, Murphy DL. Reduced plasma dehydroepiandrosterone concentrations in Alzheimer's disease. *Lancet* 1989; 2: 570
10. Barret-Connor E, Edelstein S. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate and cognitive function in an older population: the Rancho Bernardo Study. *J Am Ger Soc* 1994; 42: 420–423
11. Yaffe K, Ettinger B, Pressman A, Seeley D, Whooley M, Schaefer C, Cummings S. Neuropsychiatric function and dehydroepiandrosterone sulfate in elderly women: a prospective study. *Biol Psych* 1998; 43: 694–700
12. Feldman HA, Johannes CB, Araujo AB, Mohr Bam Longcope C, McKinlay JB. Low dehydroepiandrosterone and ischemic heart disease in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 79–89
13. Kiechl S, Willeit J, Bonora E, Schwarz S, Xu Q. No association between dehydroepiandrosterone sulfate and development of atherosclerosis in a prospective population study (Bruneck Study). *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1094–1100
14. van den Beld, Bots ML, Janssen JAMLL, Pols HAP, Lamberts SWJ. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 25–31
15. Römmler A. Substitution mit DHEA – klinische Studien bei Mann und Frau. *Z Orthomol Med* 2004; 3:12–16
16. Römmler A. Adrenopause: Individuelle Dosierung mit DHEA. In: Lemperle und von Heimbürg (Hrsg.): *Ästhetische Chirurgie* 14. Erg. Lfg. 11/05 (I-6a). Landsberg/ Lech: 2005
17. Natural Standard Research Collaboration. DHEA (Dehydroepiandrosterone, 5-androsten-3- β -ol-17-one). Monograph of the Natural Standard Research Collaboration, 2008 (Zusammenfassung erhältlich unter: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/print/druginfo/natural/patient-dhea.html>, Zugriff 03.10.2008)
18. Grimley Evans J, Malouf R, Huppert F, van Niekerk JK. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function in healthy elderly people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD006221. DOI: 10.1002/14651858.CD006221
19. Bovenberg SA, van Uum SHM, Hermus ARMM. Dehydroepiandrosterone administration in humans: evidence based? *Netherl J Med* 2005; 63:300–304
20. Panjari M, Davis SR. DHEA Therapy for women: effect on sexual function and wellbeing. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 239–248
21. Arlt W. Androgen therapy in women. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 1–11
22. Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, et al. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med* 2006;355: 1647–1659
23. Kritz-Silverstein D, von Mühlen D, Laughlin GA, Bettencourt R. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and quality of life: the DHEA and Well-Ness (DAWN) trial. *J Amer Ger Soc* 2008; 56: 1292–1298
24. Muller M, van den Beld QW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Lamberts SWJ. Effects of dehydroepiandrosterone and atamestane supplementation on frailty in elderly men. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91: 3988–3991
25. Igwebiuke A, Irving BA, Bigelow ML, Short KR, McConell JP, Nair KS. Lack of dehydroepiandrosterone effect on a combined endurance and resistance exercise program in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008; 93: 534–538
26. von Mühlen D, Laughlin GA, Kritz-Silverstein D, Bergstrom J, Bettencourt R. Effect of dehydroepiandrosterone supplementation on bone mineral density, bone markers, and body composition in older adults: the DAWN trial. *Osteopor International* 2008; 19: 699–707
27. Jankowski C, Gozansky WS, Schwartz RS, et al. Effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone mineral density in older adults: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2986–93
28. Jockenhövel F, Lerchl A, Allolio B. Hormone gegen das Altern – Möglichkeiten und Grenzen. *Dtsch Arztebl* 2001; 98:A2041–5
29. Arlt W, Allolio B. für die Kommission Hormontoxikologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Therapeutisches Potential von DHEA. Stellungnahme Kommission Hormontoxikologie (http://www.endokrinologie.net/stellungnahmen_70702.php, Zugriff am 3.10.2008)
30. Arznei-Telegramm. Anti-Aging – Milliardengeschäft mit Quacksalberei. *Arznei-Telegramm* 2002; 33:66
31. Welt-Anti-Doping-Agentur (2008). Der Welt-Anti-Doping-Code. Die Verbotliste 2008. Internationaler Standard. (http://www.nada-bonn.de/fileadmin/user_upload/nada/Downloads/Listen/080403_Verbotliste-WADA_2008-deutsch.pdf, Zugriff am 3.10.2008)
32. Hopf G. NRW-Einfuhrverbot für „Nahrungsergänzungsmittel“. *Rhein Arztebl* 2003; 57 (Heft 4) (<http://www.aerztekammer-nordrhein.de/htmljava/i/the-menmeldung.asp?id=335&jahr=2003> Zugriff 3.10.2008)