

Anti-Aging- Medizin

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



 **INSELSPITAL**

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

**Prof. Dr. Petra
Stute**

u^b

**UNIVERSITÄT
BERN**



*Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-
Frauenklinik*

Androgenisierung in den Wechseljahren



Haarausfall



Akne



(Differential)Diagnostik wie im reproduktiven Lebensalter

- Anamnese
- Klinik
- Labor
- Bildgebung
- **Haarschaft** (das, was raus schaut)
 - häufig durch falsche Haarpflege verursacht
- **Haarzyklus**
 - häufig telogenes Effluvium (plötzlich)
 - seltener anagenes Effluvium (plötzlich)
zB Chemo, Alopecia areata diffusa
- **Haarfollikel** (das, was in der Haut steckt)
 - häufig Female Pattern Hair Loss (FPHL)
= androgenetische Alopezie (schleichend)

Anagenphase: Wachstum; im Bereich der Kopfhaut

Zustand von 80-90% der Haare, Dauer 2-3 Jahre,

Katagenphase: Involution; Zustand von 1-3% der

Haare, Dauer 2-3 Wochen

Telogenphase: Ruhe; Zustand von 5-10% der Haare,

Dauer 3-4 Monate

Hintergrund

Diff.diagnosen im reproduktiven Alter (I)

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Ursache	Kriterien
PCOS mind. 2 von 3 Kriterien; Ausschluss anderer Ursachen	<ul style="list-style-type: none">• Oligo- und / oder Anovulation• Hyperandrogenismus und / oder Hyperandrogenämie• Sonografisch polyzystische Ovarmorphologie (PCOM) (≥ 8 Jahre seit Menarche)
Late-onset AGS 21-Hydroxylase-Mangel	<ul style="list-style-type: none">• Basales 17-OH-Progesteron i.S. > 6 nmol/l• ACTH-Test: 17-OH-Progesteron > 10 nmol/l• Nachweis 21-Hydroxylase Mutation
Hyperthekosis ovarii Interstitielle Zellen > steroidaktive luteinisierte Stromazellen	<ul style="list-style-type: none">• Hyperandrogenämie ausgeprägter als bei PCOS• Sonographisch bilateral normale oder leicht vergrößerte Ovarien mit Zunahme des ovariellen Stromas; weniger Zysten im Vergleich zum PCOS
Androgen- produzierender Tumor (Ovar, Nebenniere (NN))	<ul style="list-style-type: none">• Ovar: gesamt Testosteron i.S. > 5.2 nmol/l + pathol. TVUS• NN: gesamt Testosteron i.S. > 5.2 nmol/l + unauff. TVUS + pathol. adrenales CT• NN: DHEAS i.S. > 18.9 mcmol/l + pathol. adrenales CT <p><i>Operative Abklärung bei gesamt Testosteron i.S. > 5.2 nmol/l und / oder DHEAS i.S. > 18.9 mcmol/l + unauff. TVUS und CT</i></p>

Hintergrund

Diff.diagnosen im reproduktiven Alter (II)

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



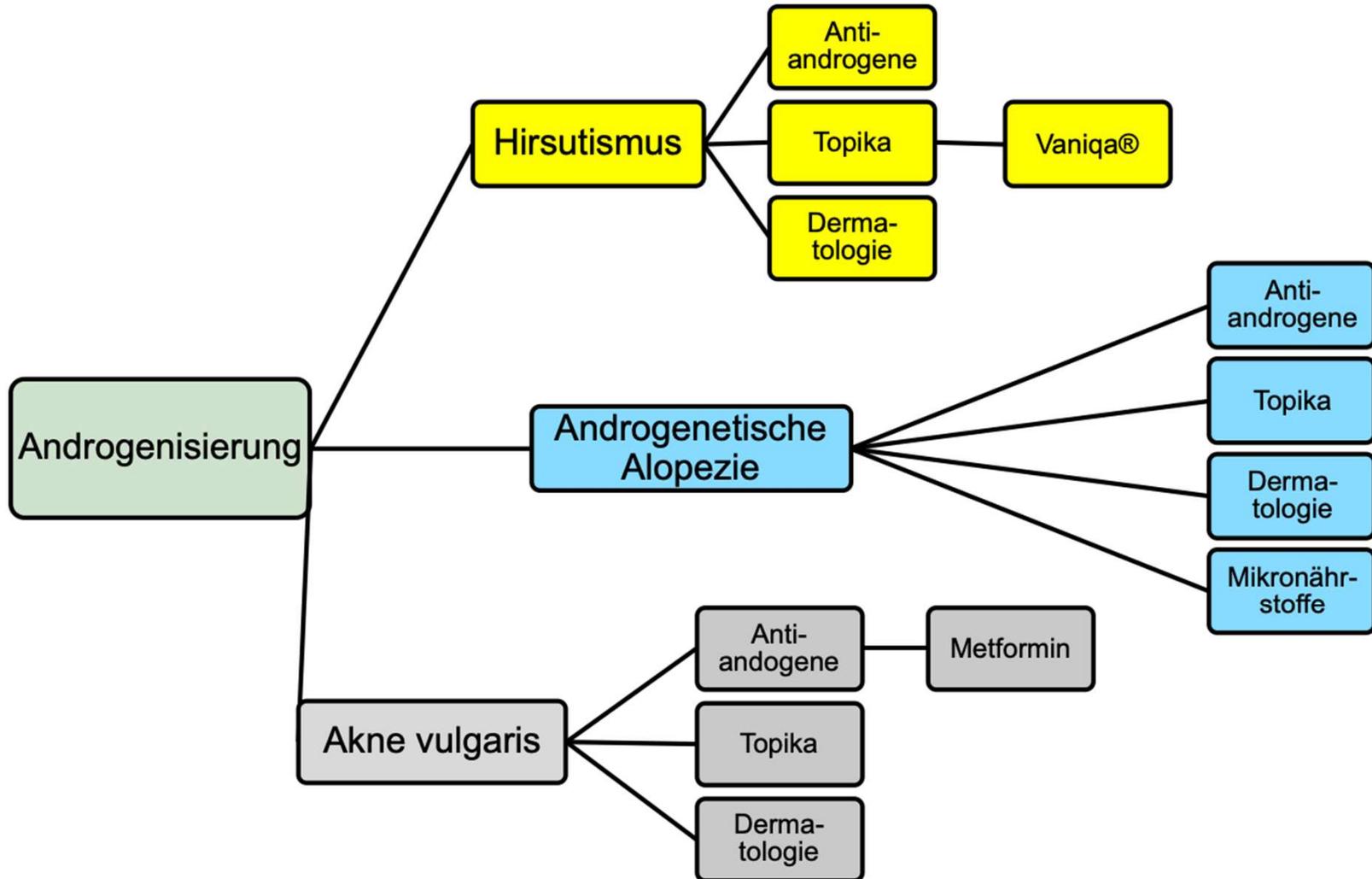
Ursache	Kriterien
Schwere Insulinresistenz	Berechnung des HOMA-Index (Homeostasis Model Assessment): Nüchtern-Insulin ($\mu\text{U/ml}$) \times Nüchtern-Blutzucker (mmol/l) / 22.5 Werte < 2: normal Werte > 2: Hinweis auf Insulinresistenz Werte > 2.5: Insulinresistenz sehr wahrscheinlich Werte > 5: Durchschnittswert bei Typ-2-Diabetes
Medikamente	<u>Hirsutismus</u> : Danazol, Androgene, Anabolika <u>Telogenes Effluvium</u> : Antikoagulanzen, Captopril, Chlosterinsenker, Cimetidin, Colchizin, Schwermetalle, Hormone, Isotretinoin, Ketokonazol, Lithium, Penicillamin, Propanolol, Valproat <u>Akne</u> : Glukokortikoide, Phenytoin, Lithium, Isoniazid, EGFR Inhibitoren, Jodid, Bromid, Androgene, Gestagene mit androgener Partialwirkung, Corticotropin, Cyclosporin, Disulfiram, Psoralens, Thiourea, Vitamin B2, B6 und B12, Azathioprin
Hyperprolaktinämie	Prolaktin i.S. \uparrow
Cushing Syndrom	Cortisol i.S. \uparrow (> Internistische Endokrinologie)
Idiopathisch	Alle anderen Ursachen wurden ausgeschlossen

Hintergrund

Therapeutischer »Baukasten«

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Hintergrund

Therapeutischer »Baukasten« - Antiandrogene

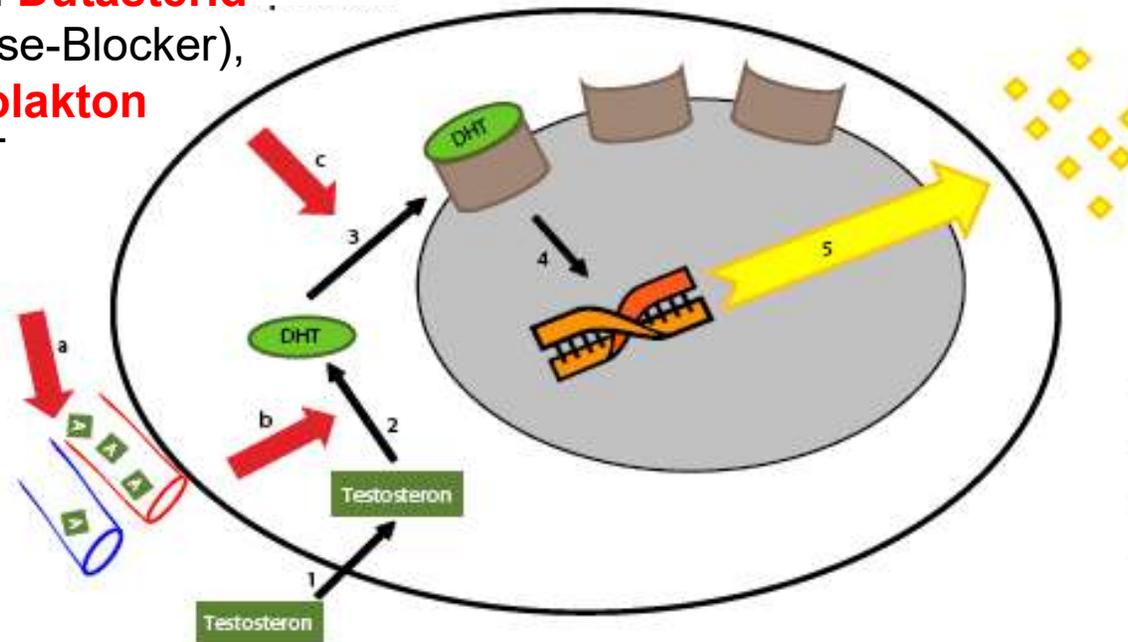
Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



c) **Antiandrogene Gestagene, Flutamid** und **Spirolakton** blockieren den Androgenrezeptor

b) **Finasterid** und **Dutasterid** (5-alpha-Reduktase-Blocker), **CPA** und **Spirolakton** hemmen T > DHT



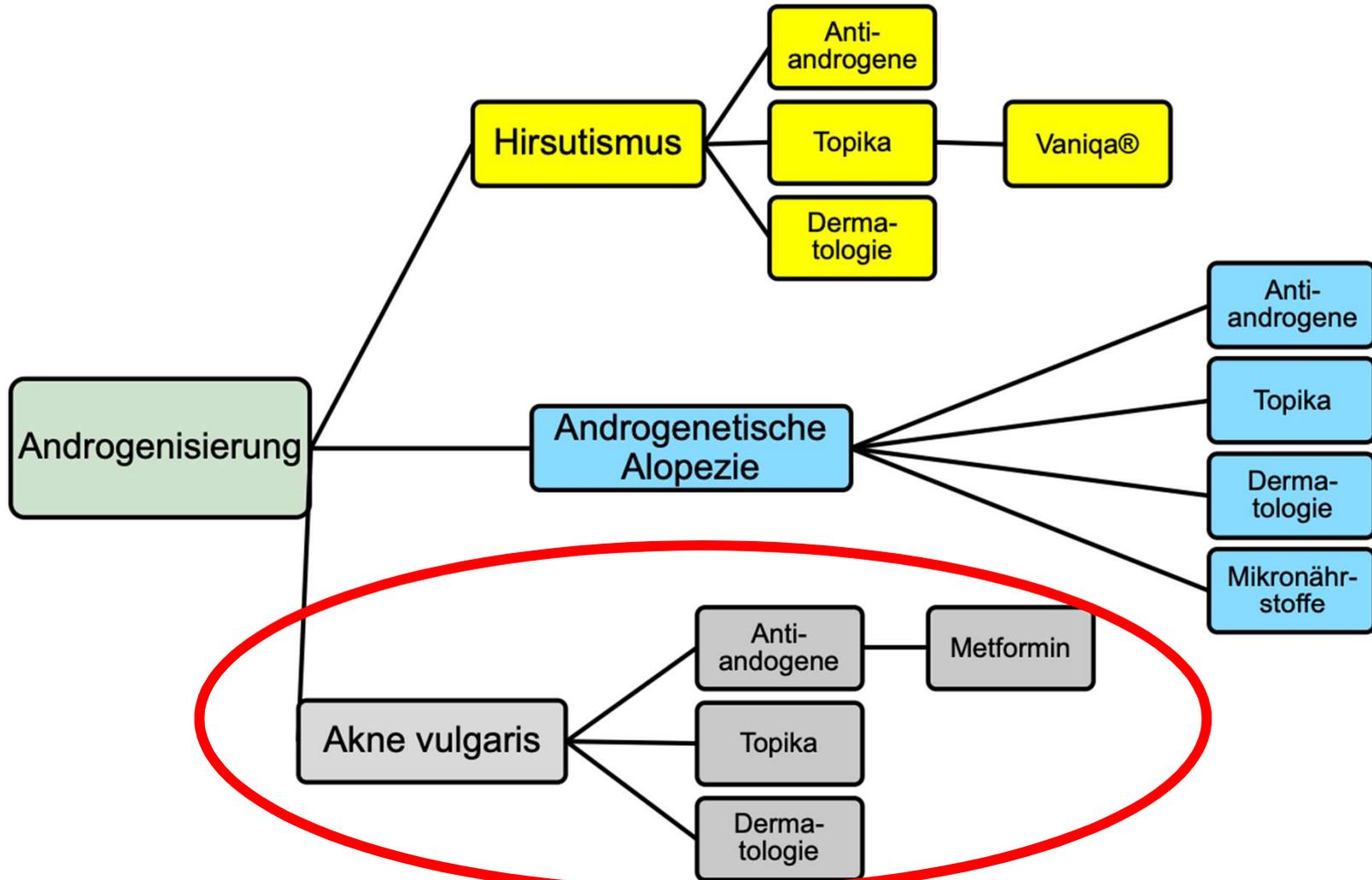
a) Alle kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (**COC**), **GnRH-A** (und **Metformin**) supprimieren die Androgensynthese

Hintergrund

Therapeutischer »Baukasten«

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Ergebnisse

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Adoleszente Akne	≤ 25 Jahre
Erwachsene Akne (Prävalenz ca. 20-40%)	> 25 Jahre
Menopausale Akne (Prävalenz ca. 25%) • Persistierend (bis 85%) • New-onset (20-40%) • Rezidivierend	≥ 45 Jahre

Hormonelle Störung	PCOS, Akromegalie, Cushing Syndrom, Hyperthekosis ovarii, late-onset AGS
Metabolische Störung	Adipositas, Metabolisches Syndrom, Insulinresistenz
Medikamente	Valproat, Oxcarbazepin, Testosteron
Tumor	Ovar / Nebenniere

Hyperandrogenismus in der Postmenopause

+ Trigger

- Kosmetika
- UV Licht
- Ernährung
- Nikotin
- Stress
- Schlafstörung
- Reduzierte Barrierefunktion der Haut aufgrund von Östrogenmangel

= Ursachen wie im reproduktiven Alter

Ergebnisse

Klinik

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Jugendliche Frau

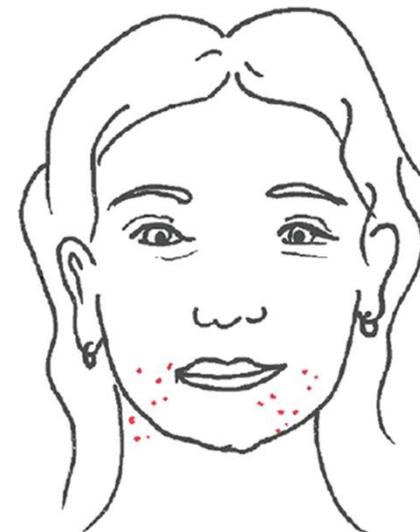
Erwachsene Frau

Dreno B et al., JDDG 2018

Mehr Läsionen an Stirn, Nase und im oberen Kinnbereich (T-Zone)



- **Retentionelle Läsionen:** Zahlreiche Komedonen und entzündliche Läsionen



Mehr Läsionen an den Wangen sowie perioral und im unterem Kinnbereich (U-Zone)

- **Knoten:** Entstehen, falls vorhanden, im unteren Gesichtsbereich
 - Können ohne Papeln und Pusteln vorliegen
- **Retentionelle Läsionen:** Vor allem entzündlich; wenige oder keine Komedonen

Menopause

- v.a. Rumpf, ggf. übers ganze Gesicht
- Tief-inflammatorische Knoten perioral
- Talgproduktion kann vermehrt sein (muss aber nicht)
- mit Photoaging assoziiert (im jüngeren Alter eher nicht)

Khunger N & Mehrotra K. Int J Women's Health 2019

Ergebnisse

Differentialdiagnosen

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Medikamente**

Kortikosteroide, Androgene, HRT, Antidepressiva, Lithium, Vitamin B1, B6, B12, Tuberkulostatika, topische Steroide (Bleichmittel)

- **Rosacea**

- **Aktinische Komedonen**

(=Favre-Racouchot Syndrom)

- **Gram-negative Follikulitis**



Ergebnisse

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Table 1 Recommendations for therapy of female adult acne, by type and severity.

Only Retentional lesions/ comedones (less common in adult females)	Inflammatory acne		Moderate	Nodular acne
	Mild inflammation with papules	Papulopustular lesions		
		<i>Mild</i>		
<i>First-line:</i> - Topical retinoids	<i>First-line:</i> - Topical retinoids - Topical azelaic acid - BPO (2.5-5%)	<i>First-line:</i> - Topical retinoids + BPO (f.c.) - Topical antibiotics + BPO or retinoids (f.c.) - Topical retinoids + azelaic	<i>First-line:</i> - Any topical regimen + systemic antibiotics, OC or spironolactone (50–100 mg/day)	Vibramycin® 50 mg/d 6-12 Wochen («Pille») Aldactone® 50-100 mg/d
AIROL® 0.05% Creme	AIROL® 0.05% Creme	Differerin® Creme/Gel	Acnatac® Gel (Clindamycin + Tretinoin)	isotretinoin - Spironolactone ± OC or antibiotic - Antibiotics
Differerin® Creme/Gel	Skinoren® Creme/Gel	Lubexyl® BPO Waschlotion	Duac Akne Gel® (Clindamycin + BPO)	<i>Topical therapy:</i> - Antibiotics + BPO or retinoids (f.c.) - Retinoids + BPO (f.c.) - Retinoids + azelaic acid - Dapsone (5 %) + BPO
<i>Without macrocomedones:</i> - Superficial chemical peels	<i>With macrocomedones:</i> - Mechanical cosmetic procedures - Physical extraction or electro cautery of macro- comedones			
Modified and Based on Dreno B et al. [5] Abbr.: BPO, benzoyl peroxide; OC, oral contraceptive; f.c., fixed combinations.				

Ergebnisse

Aldactone®

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Retrospektive Kohortenstudie
- 52 Frauen (Ø 31 Jahre) mit Akne
> Aldactone® (≤ 150 mg/d)
- Response nach Ø 6 Monaten
- 71% erfolgreich
- St.n. Isotretinoin erhöht signifikant die Erfolgschance
- 2./3. Generation COC senkt signifikant die Erfolgschance!
- Stopp > 22% Rezidiv nach 2-7 Monaten

Isvy-Joubert A et al., Eur J Dermatol 2017

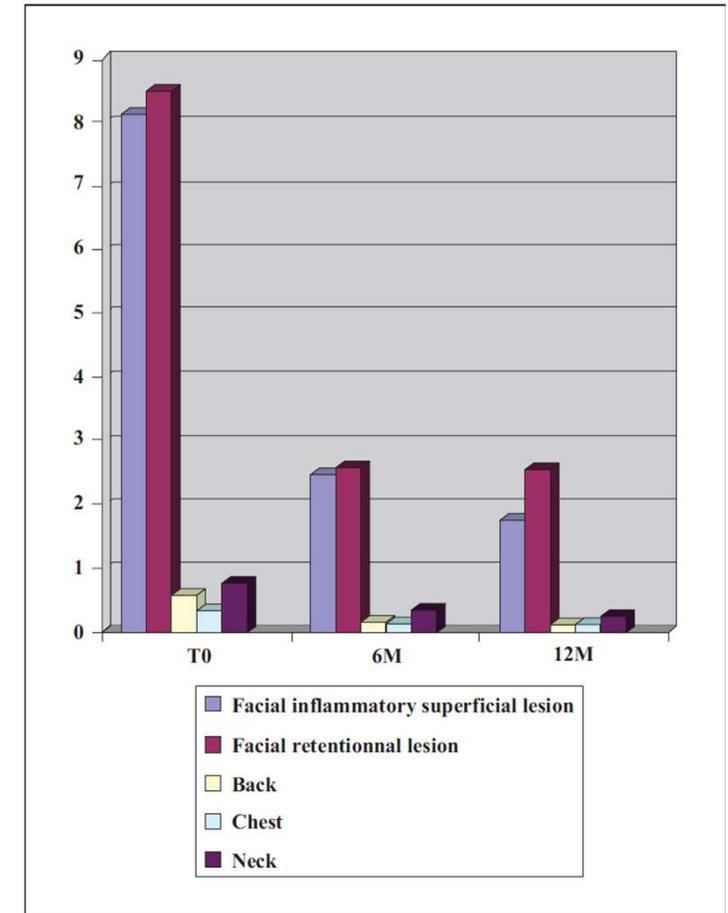


Figure 1. Clinical response to spironolactone after 6 and 12 months of treatment.

Ergebnisse

Aldactone®

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Mögliche Nebenwirkungen

- Zyklusstörung (8-9%) > ggf. zyklische Gabe 5.-21. ZT
- Muskelkrampf (4%)
- Hypotonie (3%) und Schwindel (3%)
- Anorexie / Gewichtsverlust (3%)
- Selten paradoxes telogenes Effluvium
- Fetaler männlicher Pseudohermaphroditismus > Kontrazeption

Monitoring

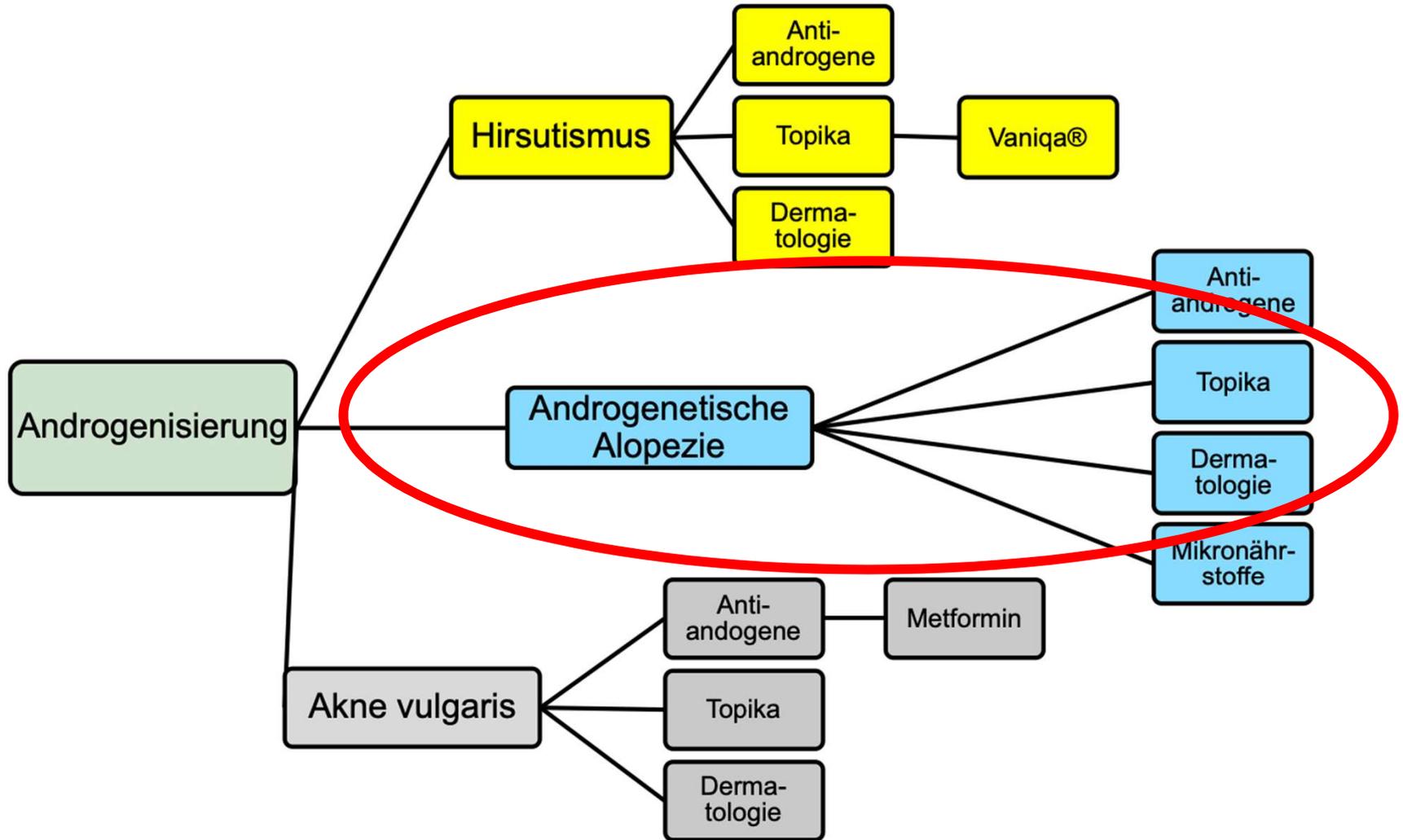
alle 4 Wo Kontrolle Blutdruck und Kalium i.S. in den ersten Monaten,
bei älteren Patienten regelmässig.

Hintergrund

Therapeutischer »Baukasten«

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Ergebnisse

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Produkt	Wirkmechanismus	Dosierung
Spironolakton (*)	Antiandrogen: senkt Testosteronspiegel, kompetitiver AR Blocker	100-200 mg oral/Tag (ggf. 2% topisch)
Cyproteronacetat (CPA)	Antiandrogen: kompetitiver AR Blocker, senkt Testosteronspiegel durch Gonadotropinsuppression	2 mg/Tag oral (COC); 10-50 mg Tag/oral 1.-15. bzw. 1.-10. Tag der COC; off label bis 100 mg/Tag oral kontinuierlich
Finasterid (*)	5-alpha-Reduktase-Hemmer	5 mg/Tag oral
Dutasterid	5-alpha-Reduktase-Hemmer	0.25-0.5 mg/Tag oral
Minoxidil *	Vasodilatator, ATP-abh. Kaliumkanalöffner	2-5% topisch, Lösung oder Schaum; 1 mg/Tag oral Ramos PM et al., J Am Acad Dermatol 2019
Ketokonazol	Senkt DHT Spiegel im Haarfollikel	Shampoo, alle 2 Tage, 5 min einwirken, dann ausspülen

* = einzelne Studien bei postmenopausalen Frauen

Ergebnisse

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- »**Loniten**® (Minoxidil) peroral setze ich nur zurückhaltend ein: es ist off-label, nur bei kardiovaskulär ganz Gesunden möglich, auch gibt es das Shedding und die lebenslange Verheiratung.
- Es ist aber ein Ausweichmedikament bei paradoxem/toxischem Haarausfall unter Spironolakton oder bei guter Wirkung von Regaine® aber Allergie auf die Alkoholträger (meist Propylenglycol), nicht das Minoxidil selbst.
- Aus Einfachheitsgründen, und weil zu tief dosiert die Wirkung doch etwas dürftig ist, verordne ich Loniten® 2.5 mg 1x/d, eine halbe Tablette kann aber genügen (CAVE: Hypertrichose).»

Zitat Dr de Viragh (Dermatologe), «DER» Haarexperte in der Schweiz

Ergebnisse

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Produkt	Wirkmechanismus	Dosierung
(Tretinoin)	Stimulation von Proliferation und Differenzierung	topisch
Flutamid	Antiandrogen: nicht-steroidaler AR-Antagonist	oral
(Fluridil)	Antiandrogen: nicht-steroidaler AR-Antagonist	topisch (nur Männer)
Bimatoprost v.a. Alopezia areata, frontal fibrosierende Alopezie	Aktivierung von Prostamid alpha F2 Rezeptoren	topisch; Augenbrauen, Wimpern
Alfatradiol 0,025%	Stereoisomer des 17-beta-Östradiol	topisch
Low-level Lasertherapie (LLLT) / PRP (platelet rich plasma): keine NW, evt. etwas stimulierend für Haarwachstum (einzelne Studien), aber sicherlich nicht so wirksam wie Minoxidil und besser als Kombitherapie mit Minoxidil oder antiandrogener Therapie		



Was ist mit den Hormonen?

«Ich mache bei Frauen in den Wechseljahren und falls sie keine HRT haben eine Kontrolle auf E2, T und DHEAS und bin erschüttert, wie viele einen **massiven menopausalen Hypogonadismus** haben; ... dann sind die Haare fast das geringste Problem. Hier manche ich dann die Überweisung zur gynäkologischen Beratung.»

Zitat Dr de Viragh (Dermatologe), «DER» Haarexperte in der Schweiz



Und was machen wir Gynäkologen?



*anonymisierte Datenbank, alters-
und geschlechtsadjustiert

Die anonymisierte Forschungsdatenbank enthält insgesamt
eine Stichprobe von ~9,2 Mio. Versicherten

- Diese Versorgungsstudie basiert auf einem anonymisierten, alters- und geschlechtsadjustierten GKV-Routinedatensatz
- Die Analyse wurde auf Basis von ~5 Mio. Versicherten durchgeführt
- Datensätze aus rund 58 gesetzlichen Krankenkassen (BKK und IKK)
- Repräsentative Stichprobe → Hochrechnung auf die deutsche Bevölkerung möglich
- In einem Sechsjahreszeitraum (2014-2019) wurde eine retrospektive Längsschnittanalyse durchgeführt

Stute P et al., Versorgungsrealität von Frauen in den Wechseljahren in Deutschland. Manuskript in Vorbereitung

Ergebnisse

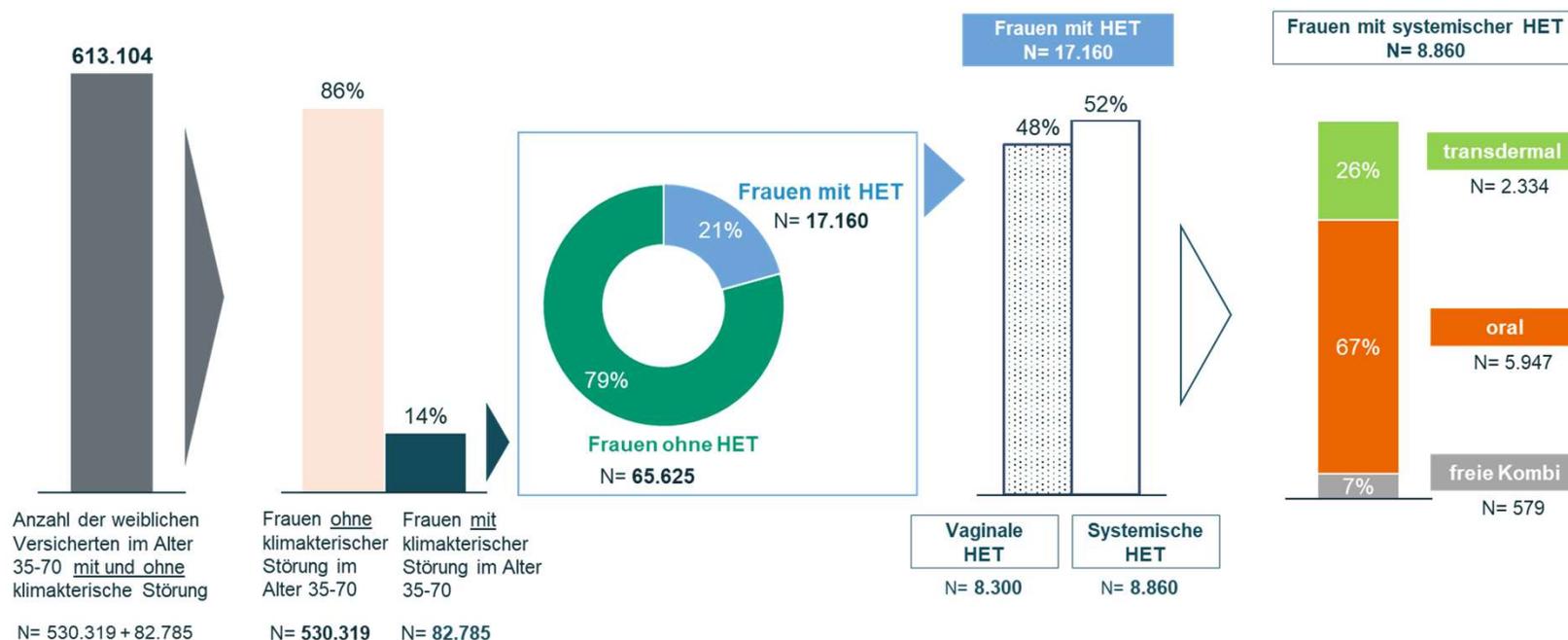
Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Und was machen wir Gynäkologen?

Meistens nichts. Die Mehrheit erhält keine HRT (79%).



Stute P et al., Versorgungsrealität von Frauen in den Wechseljahren in Deutschland. Manuskript in Vorbereitung



Was ist mit den Hormonen?

- DHT verkürzt die Anagenphase.
- E2 verlängert die Anagenphase.
- OVX führt bei Ratten zum Haarausfall.
- TAM und AI begünstigen Haarausfall wie bei FPHL.
- Orales E2 erhöht SHBG iS > biologisch aktive Androgene↓
- Progestogene mit androgener Partialwirkung begünstigt Haarausfall (ca. 16% Haarausfall unter LNG-IUD).
- Progestogene mit anti-androgener Partialwirkung reduzieren Haarausfall (EE+CPA).

Was ist mit den Hormonen?

ABER: Start einer „Kombi-Pille“ in den Wechseljahren ist keine gute Idee
(VTE/ATE Risiko)!

Welche HRT könnte günstig sein?

- Orale Östrogene > SHBG i.S. ↑
- Kombiniert mit antiandrogenen Progestagenen
(DNG, DRSP, CMA, CPA, Progesteron)
- Fixe Kombis z.B. Bijuva® (E2/P4), Angeliq® (E2/DRSP), Lafamme® 1/2
oder 2/2 (E2/DNG)
- Freie Kombis z.B. Estrofem®/Progynova (mite)® + Slinda® (DRSP),
Visanne® (DNG), Androcur® (CPA), CMA-Jenapharm®, Utrogestan® (P4)

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Androgenisierungszeichen in den Wechseljahren sind häufig und schwer zu therapieren (hohe Therapieresistenzrate!)
- Die Diagnostik unterscheidet sich nicht in Abhängigkeit vom Reproduktionsstatus.
- **Akne:** Topika: Vorsicht! Haut ist sowieso schon sensibler und trockener! Systemisch: Doxycyclin oder Spironolakton (150-200 mg/d), ggf. Metformin (Isotretinoin nur über Dermatologie)
- **Alopezie:** Topika + systemisch am besten HRT (falls indiziert) und/oder Spironolakton (150-200 mg/d), ggf. Minoxidil oral

Anti-Aging

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



INSELSPITAL

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

*Prof. Dr. Michael
von Wolff*

u^b

**UNIVERSITÄT
BERN**



*Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-
Frauenklinik*

Agenda

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **«Anti-Aging» des Mannes: Testosteronmangel**
- **«Anti-Aging» des Ovars: DHEA-Substitution bei Kinderwunsch und niedriger Ovarreserve**



Testosteronmangel bei Männern

Hypogonadismus

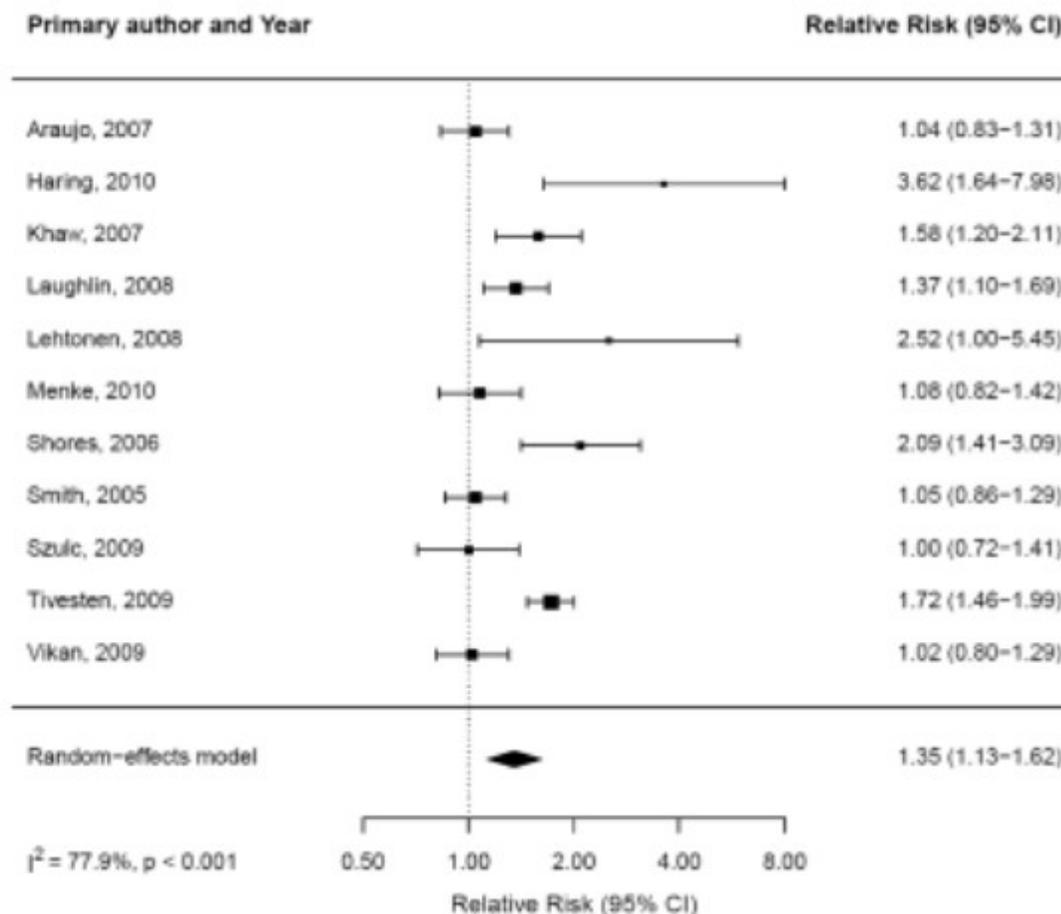
Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Testosteronmangel und Gesamtmortalität

All-Cause Mortality



Das Risiko, bei einem Testosteronmangel zu sterben, ist um den Faktor 1.35 höher (RR 1.35, 95% CI: 1.13-1.62).

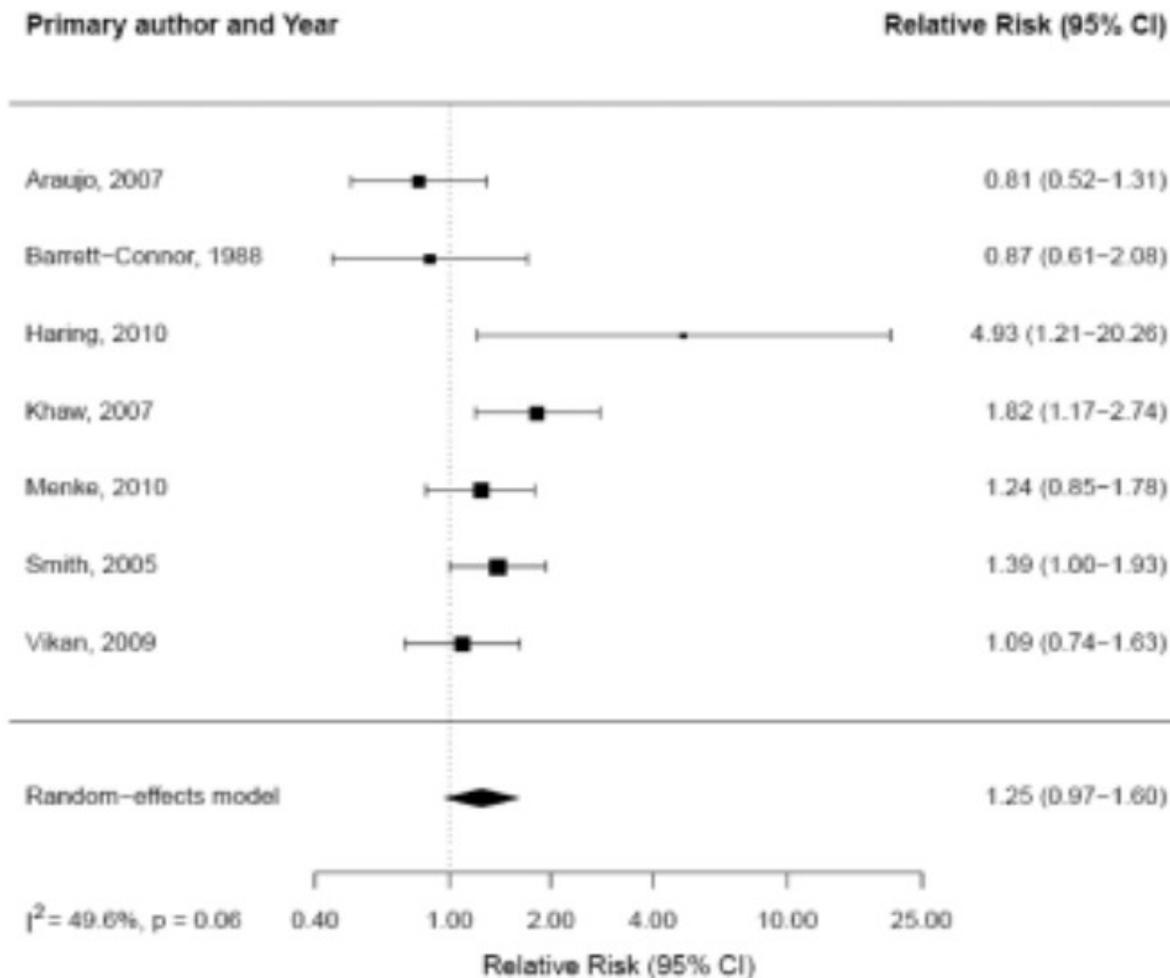
Araujo et al., J Clin Endocrinol Metab, 2011

Hypogonadismus

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Testosteronmangel und kardiovaskuläre Mortalität



Das Risiko, bei einem Testosteronmangel an einer kardiovaskulären Erkrankung zu sterben, ist um den Faktor 1.25 höher (RR 1.25, 95% CI: 0.97-1.60) (nicht signifikant)

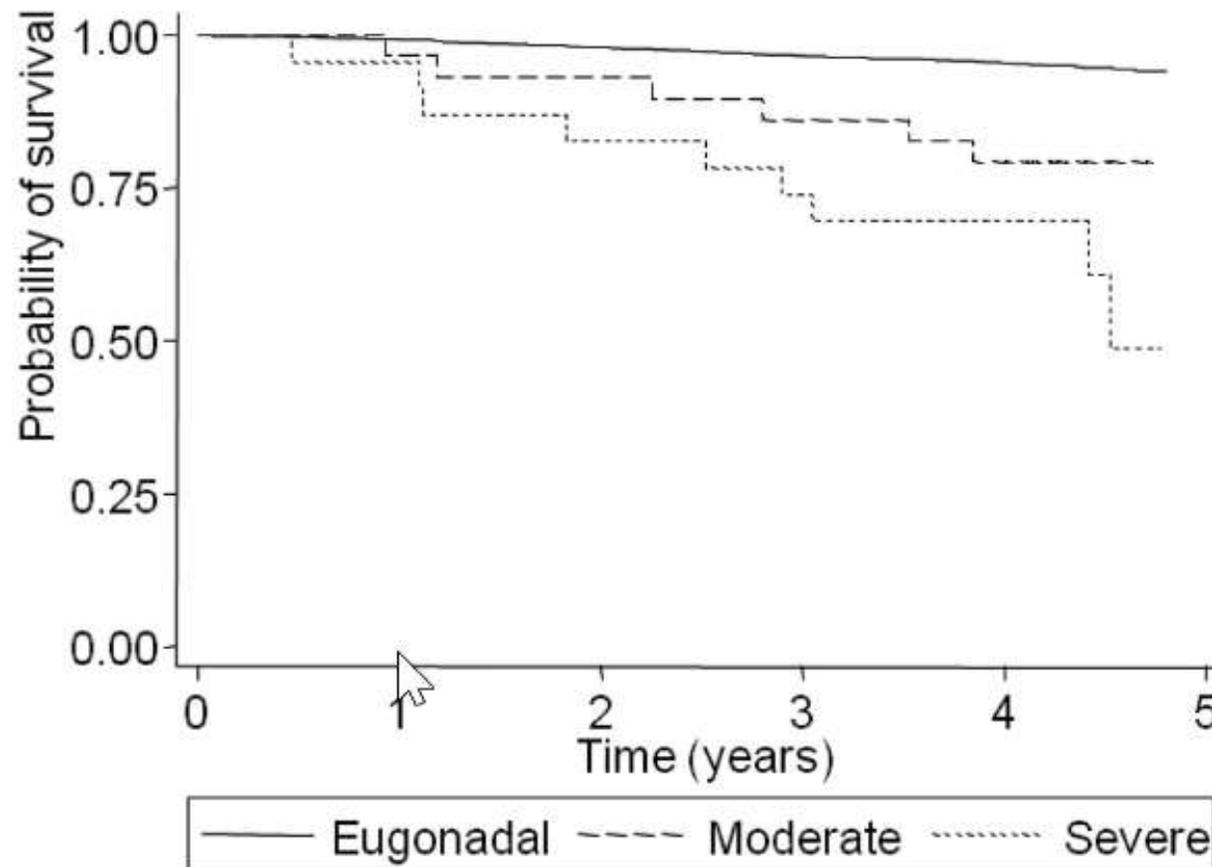
Araujo et al., J Clin Endocrinol Metab, 2011

Alters- Hypogonadismus

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Altershypogonadismus und Mortalität



Moderate:
Testosteron
8-11nmol/L

Severe:
Testosteron
<8nmol/L

Alters- Hypogonadismus

Definition/Diagnose:

- **Gesamt-Testosteron: $<11\text{nmol/L}$ und/oder**
- **Freies Testosteron $<220\text{pmol/L}$ und**
- **Sexuelle Symptome (fehlende Morgenerektion, Libidomangel, Erektile Dysfunktion)**

Wu et al., NEJM, 2010

Normwerte: Gesamttestosteron $>12,1\text{ nmol/L}$; freies Testosteron $> 243\text{ pmol/L}$
Basin et al., J Clin Endocrinol Metab, 2011

Falls: Testo $<8\text{nmol/L}$: Erweiterung der Diagnostik: Hypothalamus, Hypophyse, Testes.

Symptome sind auch möglich bei einer Normoandrogenerämie falls:

- **SHBG-Erhöhung (z.B. Hyperthyreose),**
- **Androgenrezeptorpolymorphismen.**

Alters- hypogonadismus

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Ursachen: LH-Abfall durch:

- Komorbiditäten mit Hemmung der Hypothalamus-Hypophysenachse,
- Vermehrte Aromatisierung von Androgenen in Östrogene, die die LH-Freisetzung hemmen,
- Hyperinsulinämie: blockt LH-Rezeptoren,
- Insbesondere stammbetonte Adipositas: Ausschüttung inflammatorischer Zytokine mit Störung der Leydigzellen und Leptinerhöhung mit Hemmung der LH-Rezeptoren der Leydigzellen.

Somit Hauptrisikofaktor: Adipositas!!!

Alters- hypogonadismus

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Prävalenz des Altershypogonadismus (= LOH = Late onset hypogonadism)

Prävalenz des LOH	Altersgruppen	//	Verminderter Testosteronserumwert	Häufigkeit
0,6 %	50–59 Jahre	//	< 11 nmol/l	17% der Männer
3,2 %	60–69 Jahre	//	< 8 nmol/l	4,1% der Männer
5,1 %	70–79 Jahre	//		

Testosterone Replacement Therapy, TRT

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Eine medikamentöse Therapie ist Spezialisten vorbehalten:

- **Bei älteren Männern Start eher mit transkutanen Präparaten, später ggf. 3-Monatsdepots.**
- **Bei Kinderwunsch: HCG \pm FSH-Injektionen.**
- **Verbesserung der Libido nach rund 1 Monat, andere Effekte wie Erektionsfähigkeit, Effekte auf den Knochen etc. erst nach rund 6 Monaten.**

TRT - Kontraindikationen & Monitoring

Kontraindikationen:

- Prostata- und Mammakarzinom
- Polyzythämie
- Schwere Schlafapnoe
- Schwere Symptomatik des unteren Harntrakts bei benignem Prostatasyndrom

Keine Erhöhung des Risikos für ein Prostatakarzinom und keine kardiovaskuläre Risiken.

Aber eine Zunahme des Prostatavolumens ist möglich

Monitoring unter Testosterontherapien

Therapiekontrolle unter TRT

	Untersuchung	Therapiejahr 1	Therapiejahr 2 und folgende
Ansprechen auf Therapie	Befinden, Symptome, Testosteronwerte	Monat 3, 6 und 12	jährlich
Erythropoese	Hb und Hk	Monat 3, 6 und 12	jährlich
Prostatagesundheit	DRU und PSA	Monat 3, 6 und 12	jährlich
Verminderte Knochendichte	DXA	Monat 6 und 12	jährlich
Kardiovaskuläres System	Kardiologe	Regelmäßig nur bei kardiovaskulärer Komorbidität	Regelmäßig nur bei kardiovaskulärer Komorbidität

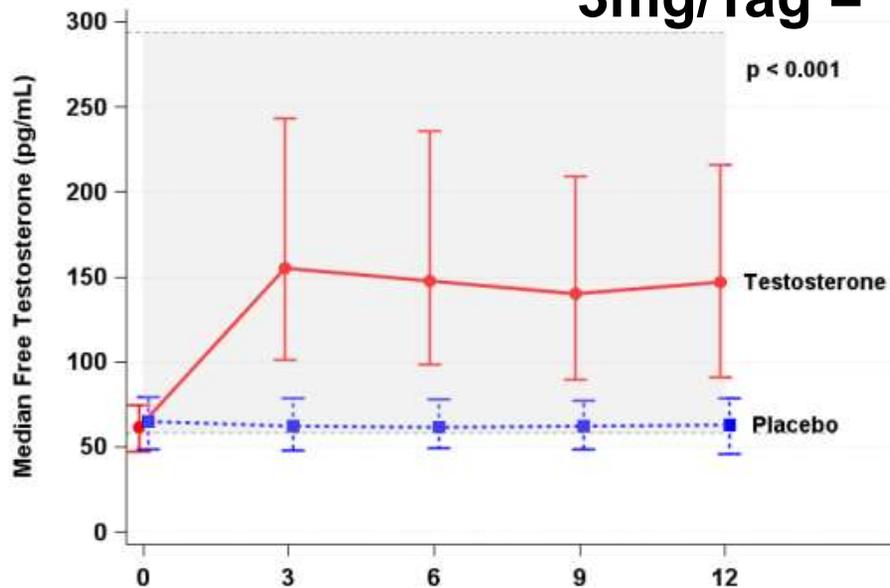
DRU: Digitale rektale Untersuchung

Testosteron-Substitution - Effekte

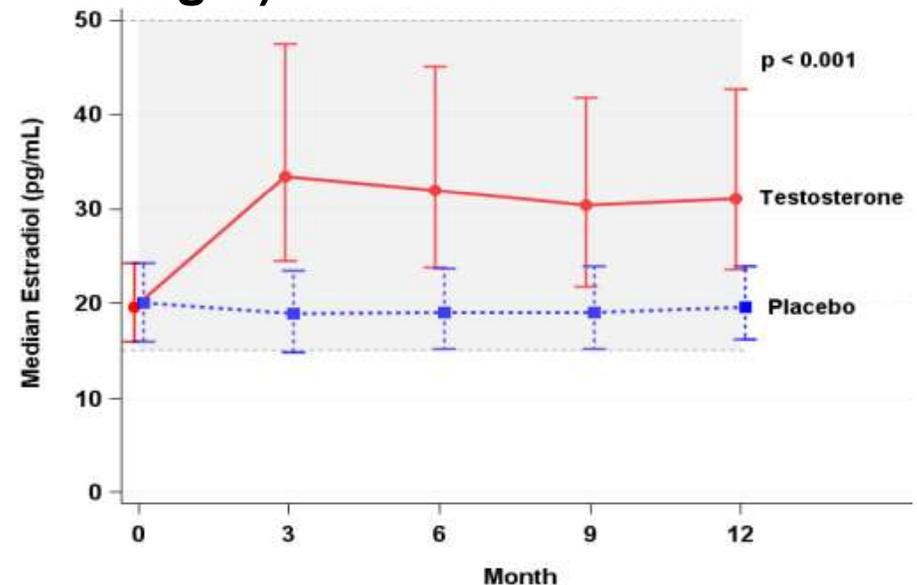
Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



790 Männer ≥ 65 J, Testo < 9.5 nmol/L, Symptome eines Hypoandrogenismus. AndroGel, 1% (CH: Tostran[®]), initial 50mg Testo/Tag* über 1 Jahr vs. Plazebo (Empfehlung bei Frauen: 3mg/Tag = 16x weniger)



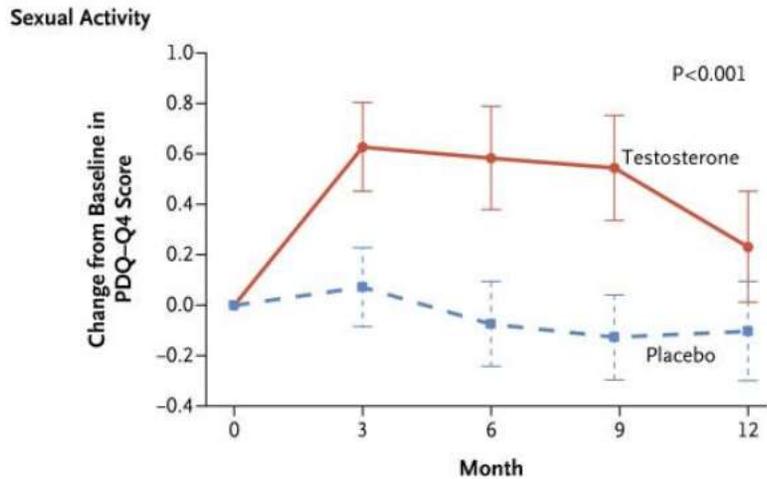
100pg/ml = 346pmol/L



10pg/ml = 36pmol/L

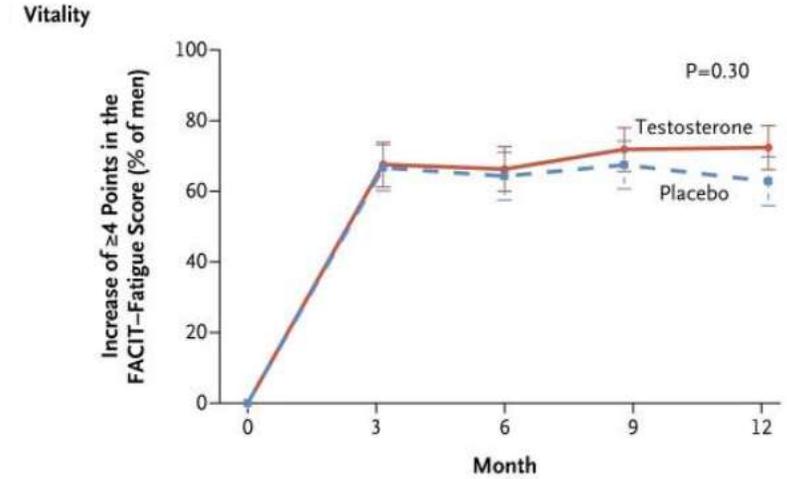
Testosteron-Substitution - Effekte

Eingeschlossene Männer mit Sexualsymptomen



No. at Risk	0	3	6	9	12
Testosterone	230	205	208	205	193
Placebo	229	198	189	190	193

Eingeschlossene Männer mit reduzierter Vitalität



No. at Risk	0	3	6	9	12
Testosterone	236	219	217	206	203
Placebo	238	207	196	188	191

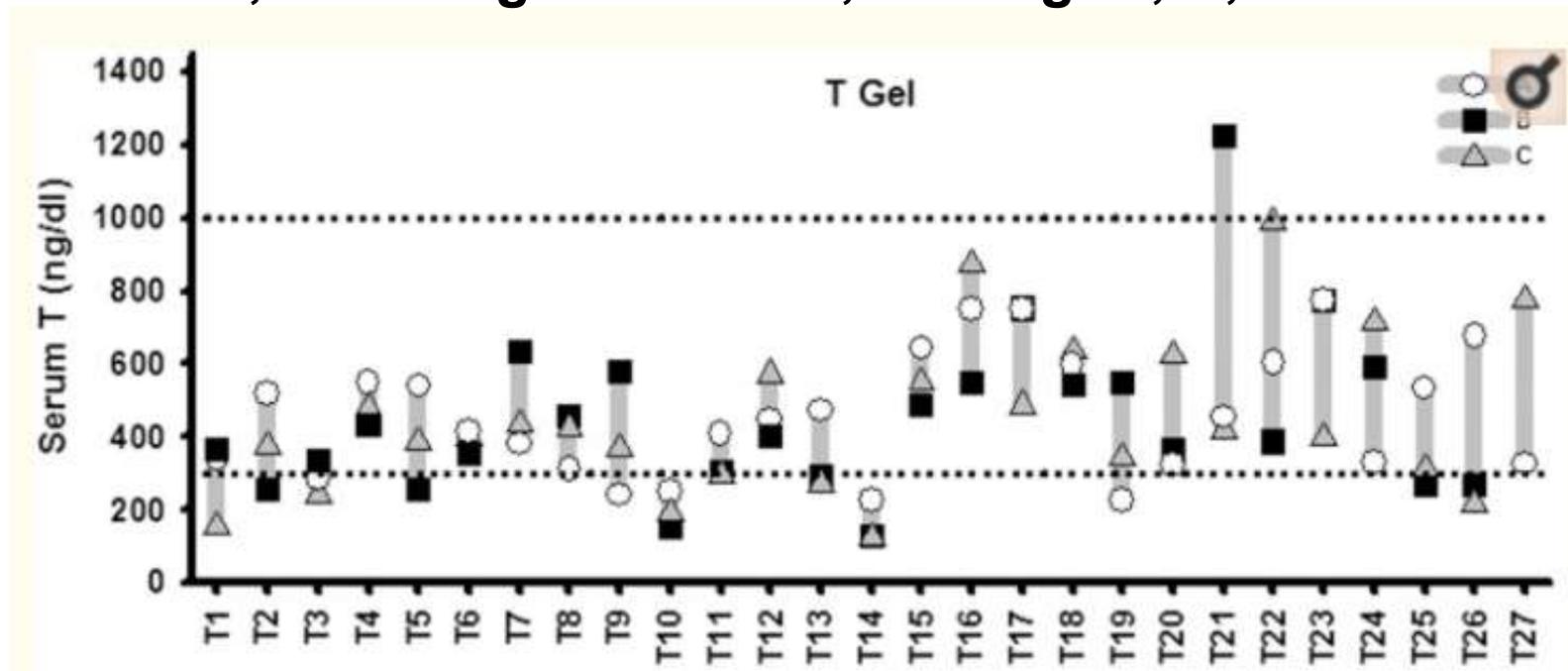
Testosteronsubstitution bei einem Altershypogonadismus verbessert Sexualsymptome, nicht aber die Vitalität.

Testosteron-Substitution - Problem des Monitorings -

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



47 Männer mit TRT. Akkurater Auftrag des transdermalen Gels um 08:00, Messung über 1-27h, 3-malig: A, B, C.



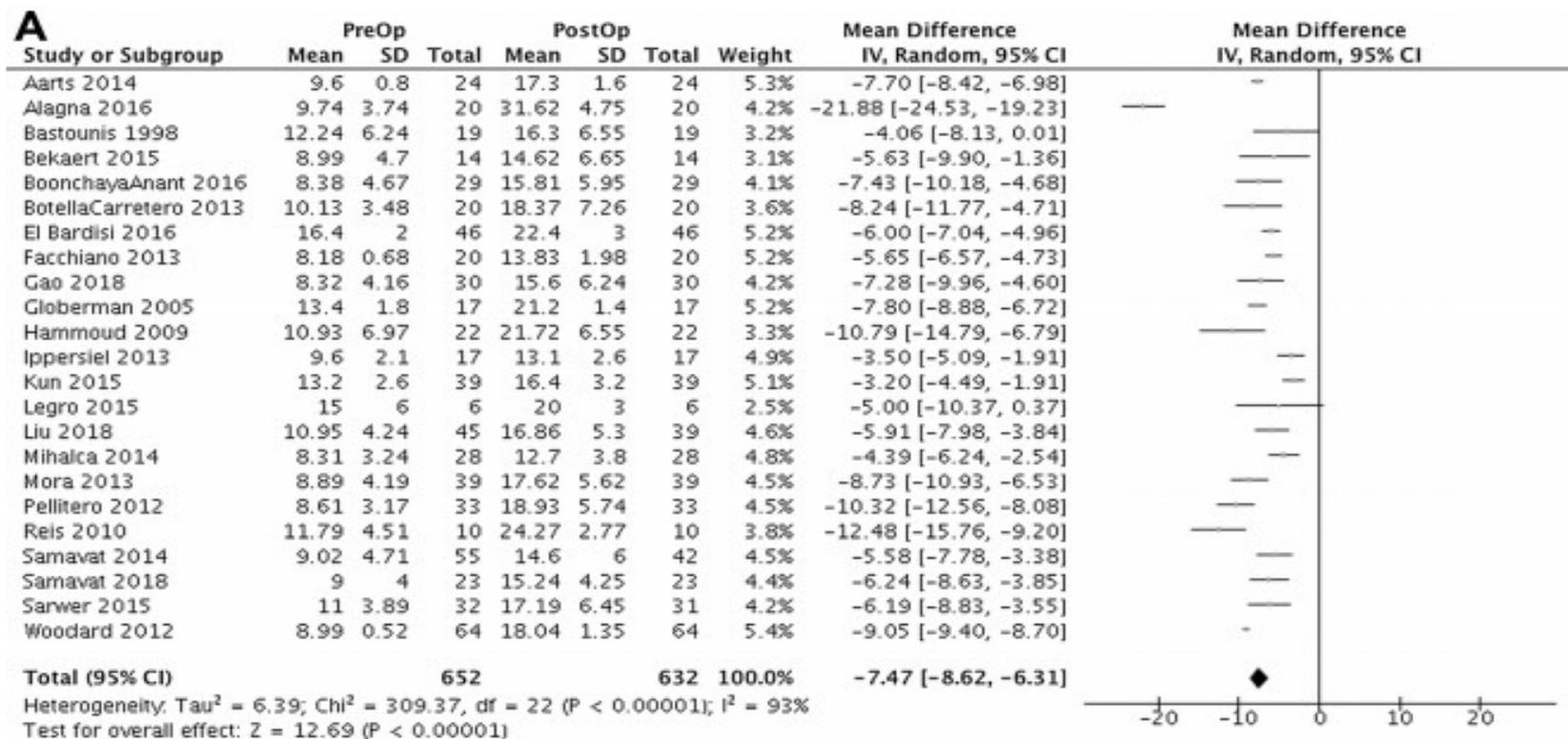
Starke Schwankungen bei den Messungen. Die Dosis-Anpassung ist schwierig und erfordert mehrere Messungen.



**Können die Männer auch nicht-
medikamentös die
Testosteronkonzentration erhöhen im
Sinne einer natürlichen Anti-Aging-
Massnahme?**



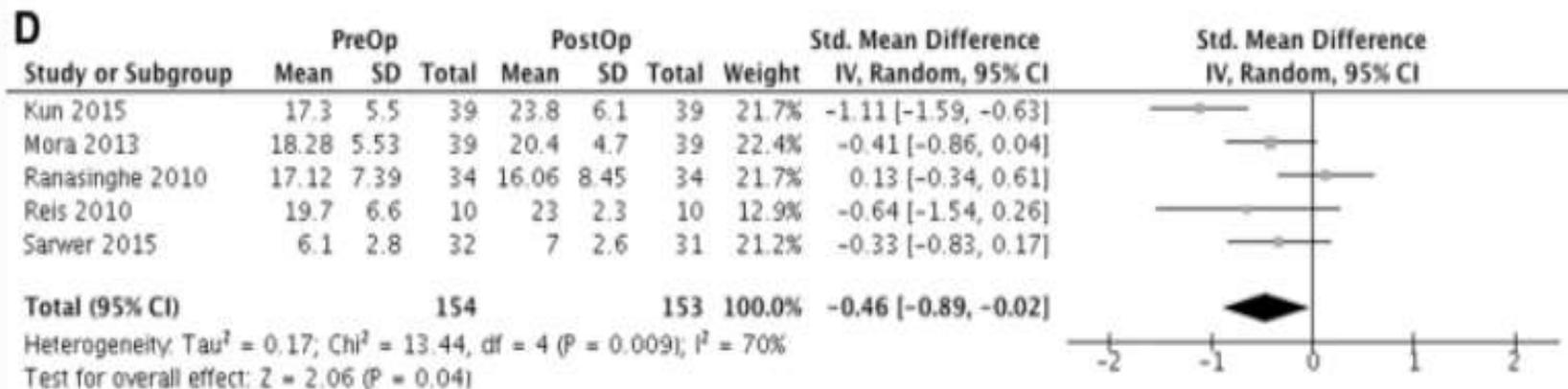
Eine Gewichtsreduktion nach einer bariatrischen Chirurgie führt zu höheren Testosteron-Konzentrationen (7.47nmol/L ↑ (95% CI: 6.31, 7.47))





Die Spermienqualität bessert eine bariatrische Chirurgie allerdings nicht.

Wohl aber eine erektile Dysfunktion:



Nikotinabstinenz

Weltkongresse 2021

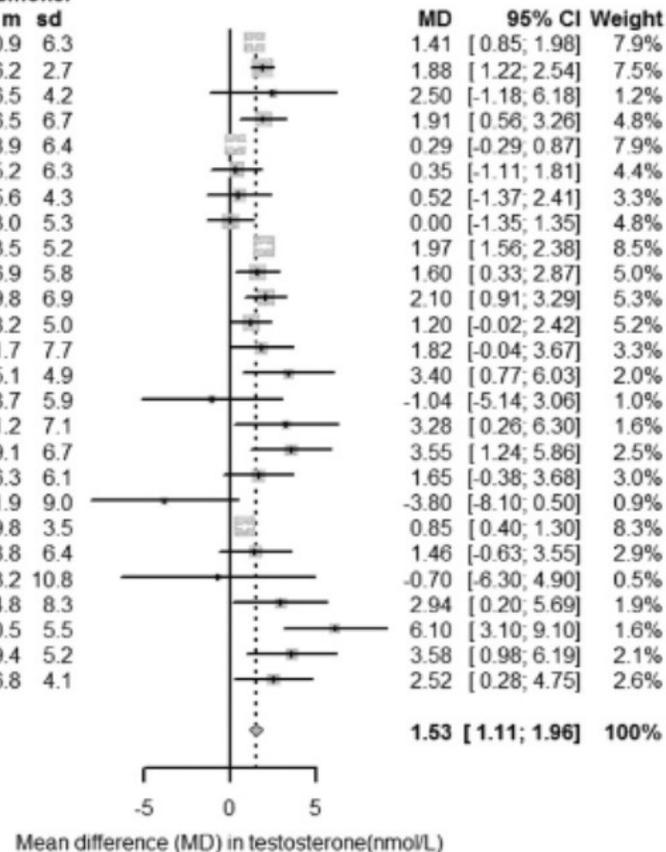
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Nikotinabstinenz ist mit höheren Testosteron-Konzentrationen assoziiert (1.53nmol/L ↑ (95% CI 1.11, 1.96))

Author, year	Current smoker			Non-smoker			MD	95% CI	Weight
	n	m	sd	n	m	sd			
Wang W et al (2013)	1032	22.3	6.7	989	20.9	6.3	1.41	[0.85; 1.98]	7.9%
Al-Matubsi HY et al. (2011)	111	18.1	2.0	93	16.2	2.7	1.88	[-1.22; 2.54]	7.5%
Sicinska-Werner T et al (2010)	20	19.0	7.3	20	16.5	4.2	2.50	[-1.18; 6.18]	1.2%
Suzuki R et al. (2009)	161	18.4	7.7	413	16.5	6.7	1.91	[0.58; 3.26]	4.8%
Shiels MS et al. (2009)	414	19.2	4.1	861	18.9	6.4	0.29	[-0.29; 0.87]	7.9%
Halmenschlager G et al (2009)	90	15.6	5.3	165	15.2	6.3	0.35	[-1.11; 1.81]	4.4%
Saadat (2008)	40	16.1	5.7	141	15.6	4.3	0.52	[-1.37; 2.41]	3.3%
Richtoff J et al (2008)	85	23.0	5.4	216	23.0	5.3	0.00	[-1.35; 1.35]	4.8%
Svartberg J et al (2007)	989	15.5	5.7	2458	13.5	5.2	1.97	[1.58; 2.38]	8.5%
Lorentzon M et al (2007)	93	18.5	6.0	975	16.9	5.8	1.60	[0.33; 2.87]	5.0%
Laaksonen DE et (2005)	195	21.9	7.2	456	19.8	6.9	2.10	[0.91; 3.29]	5.3%
Muller M et al (2003)	80	19.4	5.0	320	18.2	5.0	1.20	[-0.02; 2.42]	5.2%
Allen NE et al (2002)	80	23.5	8.0	616	21.7	7.7	1.82	[-0.04; 3.67]	3.3%
English KM et al (2001)	25	18.5	4.6	25	15.1	4.9	3.40	[0.77; 6.03]	2.0%
Ortego-Centeno N et al (1997)	15	17.7	5.9	17	18.7	5.9	-1.04	[-5.14; 3.06]	1.0%
Vermeulen A et al (1996)a	16	24.5	4.7	51	21.2	7.1	3.28	[0.26; 6.30]	1.6%
Vermeulen A et al (1996)b	18	22.6	2.8	48	19.1	6.7	3.55	[1.24; 5.86]	2.5%
Vermeulen A et al (1996)c	32	17.9	3.9	63	16.3	6.1	1.65	[-0.38; 3.68]	3.0%
Sofikitis N et al (1995)	49	28.1	9.7	28	31.9	9.0	-3.80	[-8.10; 0.50]	0.9%
Field AE et al (1994)	317	10.6	3.6	924	9.8	3.5	0.85	[0.40; 1.30]	8.3%
Hautanen A et al (1993)	84	20.2	7.9	105	18.8	6.4	1.46	[-0.63; 3.55]	2.9%
Klaiber EL et al (1988)	22	22.6	7.6	21	23.2	10.8	-0.70	[-6.30; 4.90]	0.5%
Dai WS et al (1988)	105	27.8	9.1	58	24.8	8.3	2.94	[0.20; 5.69]	1.9%
Deslypere JP et al (1984)a	36	26.6	7.3	34	20.5	5.5	6.10	[3.10; 9.10]	1.6%
Deslypere JP et al (1984)b	21	23.0	4.4	33	19.4	5.2	3.58	[0.98; 6.19]	2.1%
Deslypere JP et al (1984)c	18	19.3	4.0	39	16.8	4.1	2.52	[0.28; 4.75]	2.6%

Random effects model 4148 9169
Heterogeneity: I-squared=62.9%, tau-squared=0.5105, p<0.0001



Zhao et al.,
Prev Med,
2016

Auto fahren

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Porsche 911 Carrera 4S Cabriolet



1990 Toyota Camry wagon

Die Temperatur des Hodens steigt bei einer 160-minütigen Autofahrt um 1.7-2.2 Grad an.

Bujan et al., Hum Reprod 2000

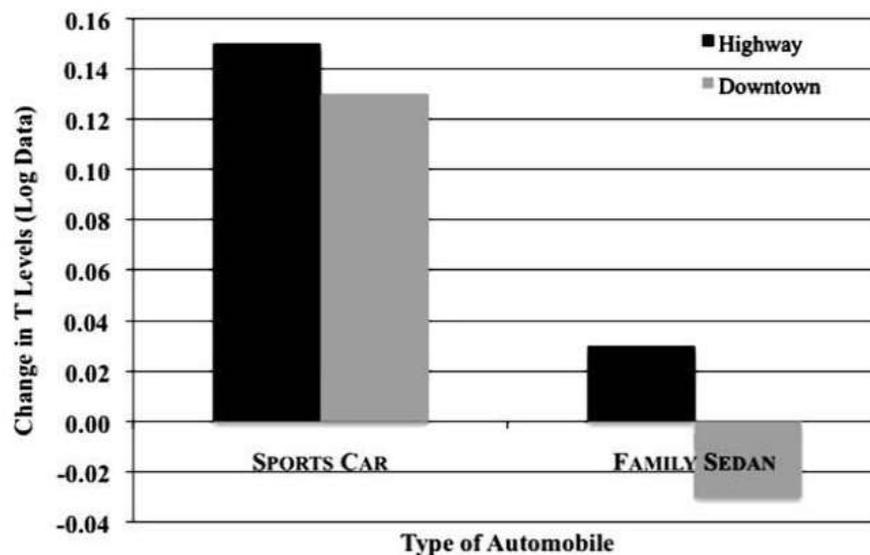
Auto fahren

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Sportscar => ↑ testosterone



SUBJECTS: 39 young heterosexual men drive both "a 2006 Porsche 911 Carrera 4S Cabriolet estimated to be worth over \$150,000" and a "a dilapidated 1990 Toyota Camry wagon having over 186,000 miles," each for an hour, split evenly between city & highway driving. They randomly assigned subjects to driving either the Porsche or Camry first. They took a total of 6 "T" samples from each young man at various stages on the process.

Das Fahren von Sportwagen erhöht die Testosteronkonzentration.

Most crucial for our purposes are the changes in "T" that occurred after driving the Porsche vs. the Camry, but also relevant are the two "baseline" samples taken before and after the experience. **RESULT:** Driving the Camry did not seem to lead in a significant change in T levels, but -- no doubt to the delight of many people & perhaps the disgust of many others -- **the young guys who drove the Porsche experienced significant and substantial increases in T levels after driving the Porsche** (in the final sample of 31 guys, 8 were excluded from the day analysis because their samples were tainted by excessive excessive blood in their mouths).

G. Saad, J.G. Vongas / *Organizational Behavior and Human Decision Processes* 110 (2009) 80–92

Kaffee trinken

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



RCT, n=14

Hang et al., Am J Clin Nutr 2019

	Keine Kaffee	Dekoffenierter Kaffee	Koffeinierter Kaffee
Gesamt-Testo Nach 8 Wochen, ng/dl	373 (309-449)	386 (324-460)	403 (349-366)

Cross sectional study n=7397

Wedick et al., Nutr J, 2012

	≤ 1 Tasse/d	2-3 Tassen	≥ 4 Tassen /d
Gesamt-Testo ng/dl	432 (353-536)	440 (340-453)	463 (358-551)

Kaffee trinken erhöht die Testosteronkonzentration

Kraftsport

Weltkongresse 2021

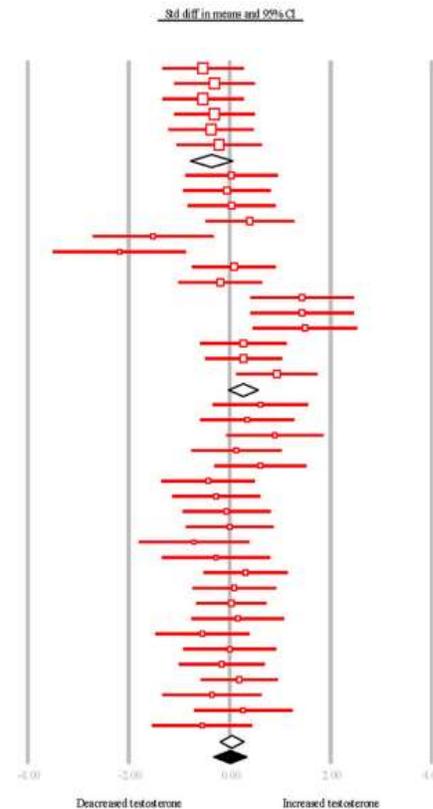
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Männer, ca. 60-75J, 2-3x **Kraft-Sport**/Woche über 6-20 Wochen, insgesamt ca. 2-3/h (= langfristige Effekte)

Kraftsport erhöht nicht die Testosteronkonzentration.

Group by Subgroup within study	Study name	Study design	Hormone fraction	Statistics for each study			
				Std diff in means	Lower limit	Upper limit	p-Value
Bioavailable	Giriborg et al. (2013)	RCT	Bioavailable	-0.527	-1.339	0.286	0.204
Bioavailable	Giriborg et al. (2013)	RCT	Bioavailable	-0.302	-1.106	0.502	0.461
Bioavailable	Giriborg et al. (2015)	RCT	Bioavailable	-0.527	-1.339	0.286	0.204
Bioavailable	Giriborg et al. (2015)	RCT	Bioavailable	-0.302	-1.106	0.502	0.461
Bioavailable	Korning et al. (2015)	RCT	Bioavailable	-0.365	-1.220	0.490	0.402
Bioavailable	Korning et al. (2015)	RCT	Bioavailable	-0.209	-1.059	0.642	0.631
Bioavailable			Bioavailable	-0.373	-0.789	0.042	0.078
Free	Ahtinen et al. (2015)	UCT vs baseline	Free	0.035	-0.889	0.959	0.941
Free	Häkkinen and Pakarinen (1994)	UCT vs baseline	Free	-0.053	-0.930	0.823	0.905
Free	Häkkinen and Pakarinen (1994)	UCT vs baseline	Free	0.036	-0.840	0.913	0.935
Free	Häkkinen and Pakarinen (1994)	UCT vs baseline	Free	0.399	-0.486	1.284	0.377
Free	Häkkinen et al. (2002)	RCT	Free	-1.515	-2.717	-0.312	0.014
Free	Häkkinen et al. (2002)	RCT	Free	-2.187	-3.515	-0.858	0.001
Free	Izquierdo et al. (2001)	UCT vs baseline	Free	0.085	-0.751	0.922	0.841
Free	Izquierdo et al. (2001)	UCT vs baseline	Free	-1.185	-1.023	0.652	0.665
Free	Knaemer et al. (1999)	UCT vs baseline	Free	1.437	0.400	2.473	0.007
Free	Knaemer et al. (1999)	UCT vs baseline	Free	1.437	0.400	2.473	0.007
Free	Knaemer et al. (1999)	UCT vs baseline	Free	1.490	0.446	2.535	0.005
Free	Lowell et al. (2012)	RCT	Free	0.270	-0.591	1.130	0.519
Free	Petrella et al. (2006)	UCT vs baseline	Free	0.273	-0.499	1.046	0.488
Free	Sato et al. (2014)	UCT vs baseline	Free	0.934	0.125	1.744	0.024
Free			Free	0.253	-0.043	0.549	0.094
Total	Ahtinen et al. (2011)	RCT	Total	0.610	-0.341	1.561	0.208
Total	Ahtinen et al. (2011)	RCT	Total	0.347	-0.590	1.283	0.468
Total	Ahtinen et al. (2015)	UCT vs baseline	Total	0.894	-0.075	1.863	0.070
Total	Annunzio-Villareal et al. (2016)	RCT	Total	0.134	-0.768	1.035	0.771
Total	Annunzio-Villareal et al. (2016)	RCT	Total	0.606	-0.315	1.527	0.197
Total	Craig et al. (1989)	UCT vs baseline	Total	-0.426	-1.360	0.509	0.372
Total	Häkkinen and Pakarinen (1994)	UCT vs baseline	Total	-0.266	-1.147	0.614	0.553
Total	Häkkinen and Pakarinen (1994)	UCT vs baseline	Total	-0.059	-0.956	0.817	0.895
Total	Häkkinen and Pakarinen (1994)	UCT vs baseline	Total	0.000	-0.877	0.877	1.000
Total	Häkkinen et al. (2002)	RCT	Total	-0.708	-1.811	0.395	0.208
Total	Häkkinen et al. (2002)	RCT	Total	-0.269	-1.346	0.809	0.625
Total	Izquierdo et al. (2001)	UCT vs baseline	Total	0.314	-0.527	1.155	0.465
Total	Izquierdo et al. (2001)	UCT vs baseline	Total	0.088	-0.748	0.924	0.836
Total	Katznelson et al. (2006)	RCT	Total	0.033	-0.671	0.738	0.926
Total	Knaemer et al. (1999)	UCT vs baseline	Total	0.160	-0.766	1.085	0.735
Total	Knaemer et al. (1999)	UCT vs baseline	Total	-0.538	-1.479	0.402	0.262
Total	Knaemer et al. (1999)	UCT vs baseline	Total	0.000	-0.924	0.924	1.000
Total	Lowell et al. (2012)	RCT	Total	-0.156	-1.014	0.702	0.721
Total	Petrella et al. (2006)	UCT vs baseline	Total	0.191	-0.579	0.962	0.627
Total	Viczi et al. (2014)	UCT vs baseline	Total	-0.352	-1.340	0.635	0.484
Total	Viczi et al. (2014)	UCT vs baseline	Total	0.269	-0.716	1.253	0.592
Total	Walker et al. (2014)	UCT vs baseline	Total	-0.544	-1.542	0.453	0.285
Total			Total	0.028	-0.204	0.260	0.813
Overall				-0.003	-0.330	0.324	0.986



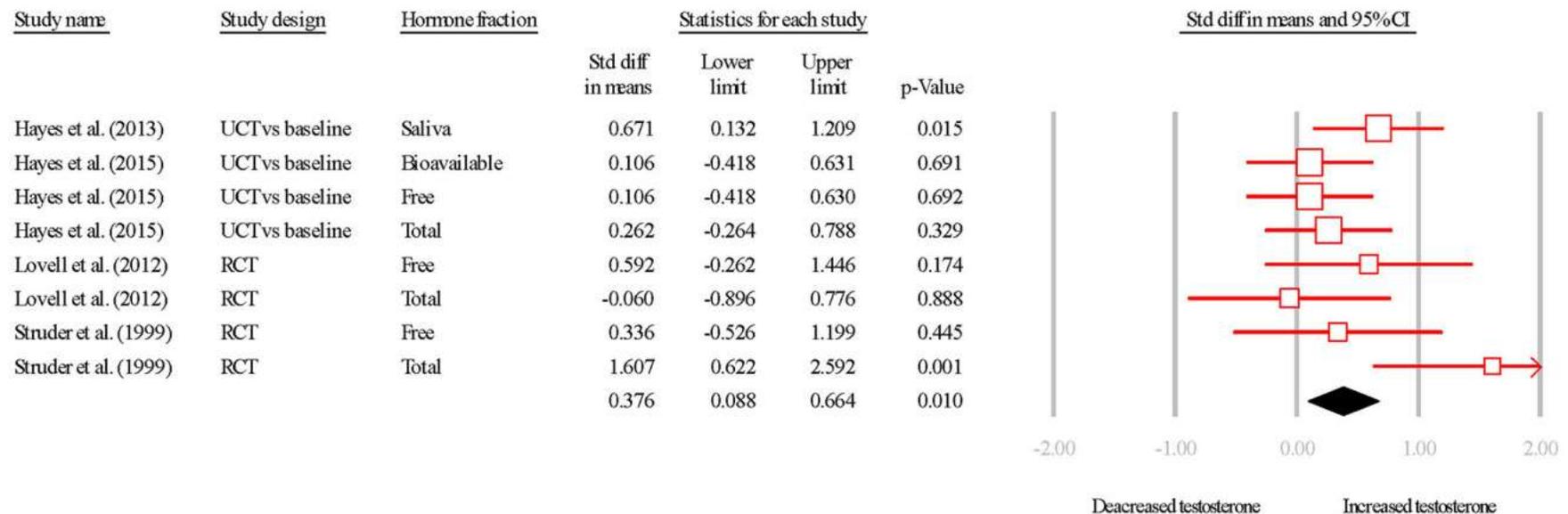
Ausdauersport

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Männer, ca. 60-75J, 2-3x Ausdauer-Sport/Woche über 6-20 Wochen, insgesamt ca. 2-3/h (= langfristige Effekte)



Ausdauersport erhöht die Testosteron-Konzentration.



Quantität der kurzfristigen Testosteronerhöhung

**Männer: Test.- Konzentrationsanstiegs (ng/dl) nach 30 Min.
Velo mit 40, 60 und 80% VO_{2max} (Lane & Hackney, Hormones, 2014):**

	Vor Sport	Direkt nach Sport	30 min. nach Sport
Kontrolle	615	601	584
Intensität niedrig (40%)	632	684	627
Intensität moderat (60%)	599	705	649
Intensität hoch (80%)	639	789	742

Kontrolle = kein Sport

Sport in Abhängigkeit vom Alter

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Männer: Langzeiteffekte und Effekte in Abhängigkeit vom Alter

(Craig et al., Mechanisms of Ageing and Development, 1989; Hakkinen et al., E J Applied Physiology, 1998):

Kraftsport führt zu einem, kurzfristigen (nicht aber langfristigen, s. oben) Testosteronanstieg.

Dieser ist aber **weniger stark ausgeprägt bei älteren Männern** (24 vs. 70 Jahre).

Intensiver Ausdauersport



Wheeler et al., J Endocrinol Metab, 1991:
**Ausdauertraining hemmt nicht den
hypophysären Pulsgenerator**

Aber:

Die Probanden steigerten ihr Laufpensum in 6 Monaten auf nur 56km / Woche. Ist das intensiver Ausdauersport für den Homo sapiens, der ein evolutionär geprägter Langstreckenläufer ist?

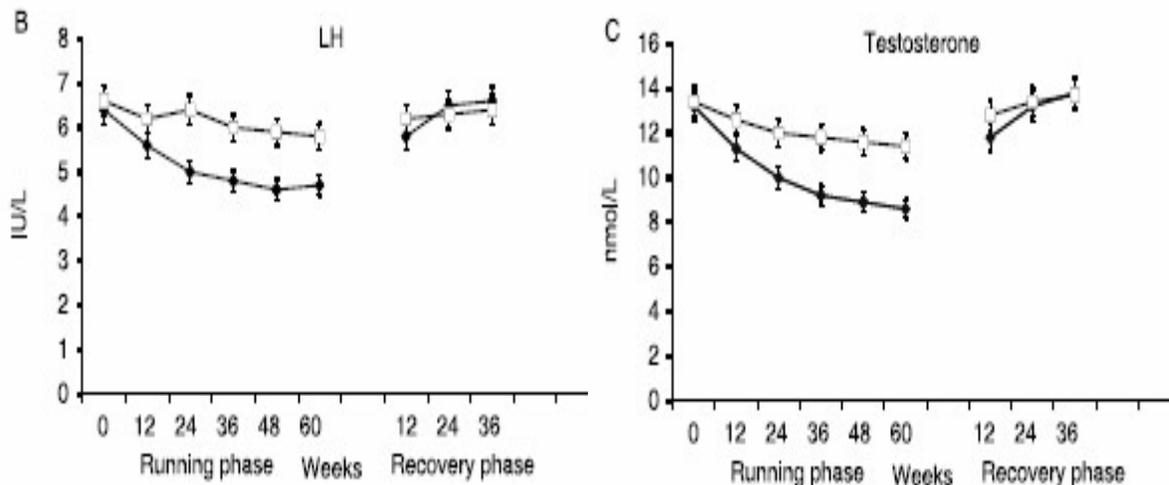
Sehr intensiver Ausdauersport

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Safarinejad et al., J Endocrinol, 2009:

Laufpensum: Die Probanden (gesunde Ausdauersportler, normales Spermogramm, 20-40J) liefen 60 Wochen lang 5 x 2 Stunden pro Woche mit 60% VO₂max oder 80%VO₂max, gefolgt von 36 Wochen mit 30% VO₂max.



Sehr intensiver Ausdauersport hemmt die Gonadotropin-freisetzung und damit die Testosteronproduktion.

Normwerte (ca.): LH: 1-8.4 IU/L; Testosteron: 9-38 nmol/L

Sehr intensiver Ausdauersport - Trainierte

21 trainierte Männer (22 ± 3.2 J) liefen über eine Sportsaison 85-105km

Parameters	Initial	3 Months	6 Months	9 Months	η_p^2
Insulin (μ IU/mL)	10.25 ± 7.99	$7.81 \pm 6.15^{**}$	$7.62 \pm 5.50^{**}$	$9.89 \pm 5.32^*$	0.51
LH (mIU/mL)	8.85 ± 4.10	$6.30 \pm 2.86^{**}$	$7.59 \pm 2.32^\#$	$7.95 \pm 3.49^\#$	0.29
Testosterone (ng/mL)	6.59 ± 0.92	$5.83 \pm 1.10^{**}$	$6.72 \pm 0.94^\#$	$7.01 \pm 1.50^\#$	0.32
Cortisol (ng/mL)	89.26 ± 21.85	91.41 ± 27.32	98.06 ± 31.28	103.9 ± 38.04	0.05
T/C	0.07 ± 0.01	0.06 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.03

Bei Trainierten sinken die Testosteronkonzentrationen allerdings nicht.

Cave: Risiken des Velos

Es gibt viele Fallberichte die zeigen, dass Velofahren zu einer temporären Impotenz (Erektionsstörungen) und zu einer Blasenentleerungsstörung führen kann. Die Inzidenz scheint mit der Dauer der Fahrtzeit zu korrelieren.

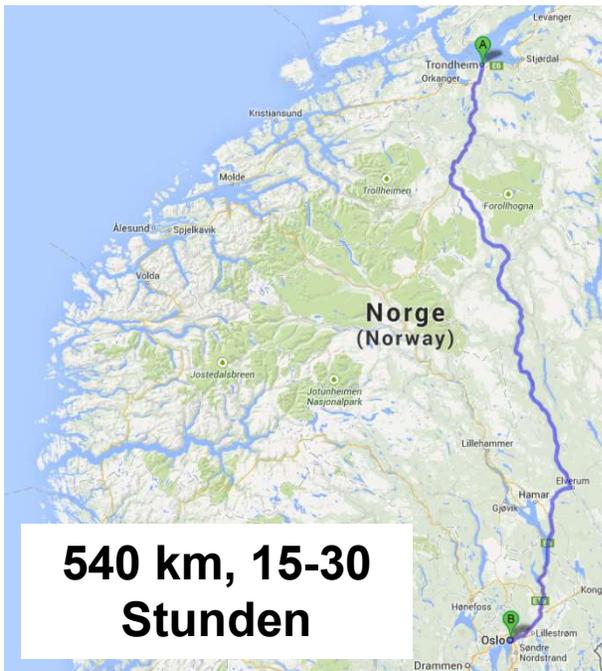
Pathophysiologie:

- Kompression des Nervus pudendus,
- Kompression der proximalen Urethra, des externen Sphincters und der Prostata,
- Im Extremfall: Demyelinisierung des Nervus pudendus mit einer Persistenz der Beschwerden bis zu 6 Monate.



Aber: ab welcher Distanz?

Macht Velofahren impotent?



Andersen & Bovim, Acta Neurol Scand, 1997:

160 der 260 Teilnehmer füllten einen Fragebogen aus:

22% hatten neural bedingte Beschwerden nach der Tour

- **21% Taubheit des Penis, bei 6% dauerte diese >1 Woche an.**
- **13% Impotenz, bei 8% dauerte diese >1 Woche an, bei 2% dauerte dies >1 Monat an.**

Somit: Extensives Velo fahren kann temporär zu einer Impotenz führen.

Erhöht Velofahren die Hodentemperatur?

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Jung et al., Int J Androl, 2007:

25 Freiwillige fuhren bei einer Raumtemperatur von 22° auf einem Standfahrrad mit einer Belastung entsprechend einer Geschwindigkeit von ca. 25 km/h über 1 Stunde.

Die Hodentemperatur stieg nicht signifikant um nur ca. 0.08° an.

Somit: Beim Velo fahren steigt unter den genannten Bedingungen die Hodentemperatur nicht relevant an.

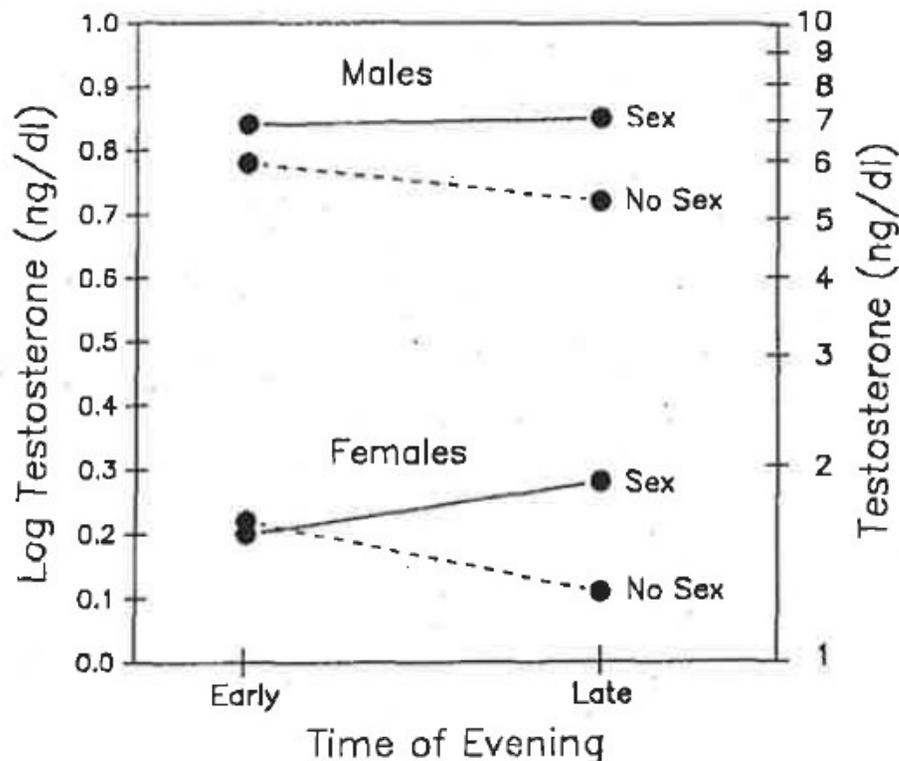


FIG. 1. Mean salivary testosterone concentrations among male and female subjects before and after sexual activity and before and after no sexual activity.

Testosteron-Konzentration im Speichel, gemessen 22x am frühen und am späten Abend (11x nach dem abendlichen Geschlechtsverkehr). Signifikant höher waren die Konzentrationen am späten Abend nach dem GV.

GV erhöht die Testosteronkonzentration

Zusammenfassung und Fazit für die Praxis

- Ein Testosteronmangel führt zu einer erhöhten, insbesondere kardiovaskulären Mortalität und erfordert, insbesondere bei einer Symptomatik (Libidostörung etc.), eine Testosteronsubstitution.
- Ein Altershypogonadismus erfordert ggf. eine Testosteronsubstitution (TRT).

Statt einer TRT zunächst eher folgendes?:

- Gewichtsreduktion
- Nikotinabstinenz
- Ausdauersport
- Kaffeekonsum?
- Geschlechtsverkehr



DHEA-Substitution bei Kinderwunsch und niedriger Ovarreserve

Hintergrund

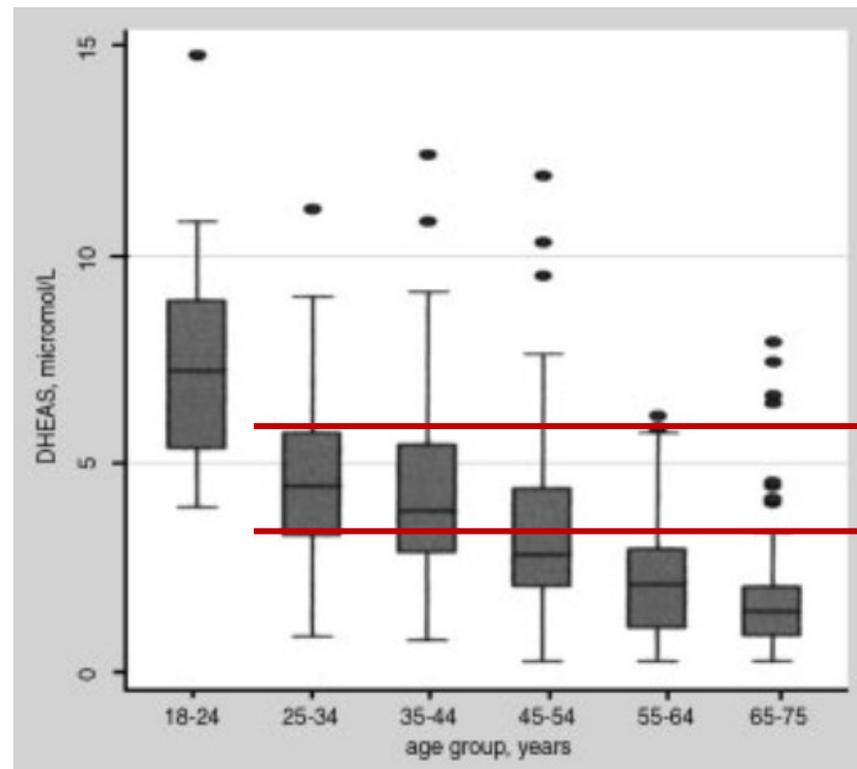
Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



DHEA-S-Konzentrationen

Erniedrigte Androgen-Konzentrationen finden sich mit zunehmendem Alter und bei



Bei 50% der jungen Frauen: DHEA-Konzentration ca. 4-6 µmol/l

Dawison & Bell, Sem Reprod Med, 2006

Hintergrund

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



.... einer niedrigen Ovarreserve / POI:

POI versus Kontrollen

Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI
2.2.1 POF vs fertile controls								
Benetti-Pinto et al.	0.72	0.3321	30	0.8384	0.421	30	11.4%	-0.31 [-0.82, 0.20]
daan et al .	1.28	0.2	170	1.47	0.16	170	16.6%	-1.05 [-1.27, -0.82]
Doldi et al.	0.56	0.53	25	1.208	1.06	18	9.5%	-0.80 [-1.43, -0.17]
Elias et al.	1.25	0.76	29	1.66	0.82	29	11.2%	-0.51 [-1.04, 0.01]
Falsetti et al	1.1	0.6	40	1.9	0.6	30	11.2%	-1.32 [-1.84, -0.79]
Hartmann et al	1.75	0.99	33	2.15	1.19	33	11.8%	-0.36 [-0.85, 0.13]
Szlendak-Sauer et al	2.178	1.14	98	2.65	1.06	75	15.2%	-0.42 [-0.73, -0.12]
Van Der Stege et al	1.8	0.818	33	2.22	1.22	68	13.1%	-0.38 [-0.80, 0.04]
Subtotal (95% CI)			458			453	100.0%	-0.65 [-0.92, -0.37]

Heterogeneity: Tau² = 0.11; Chi² = 24.44, df = 7 (P = 0.0010); I² = 71%

POI versus Menopause

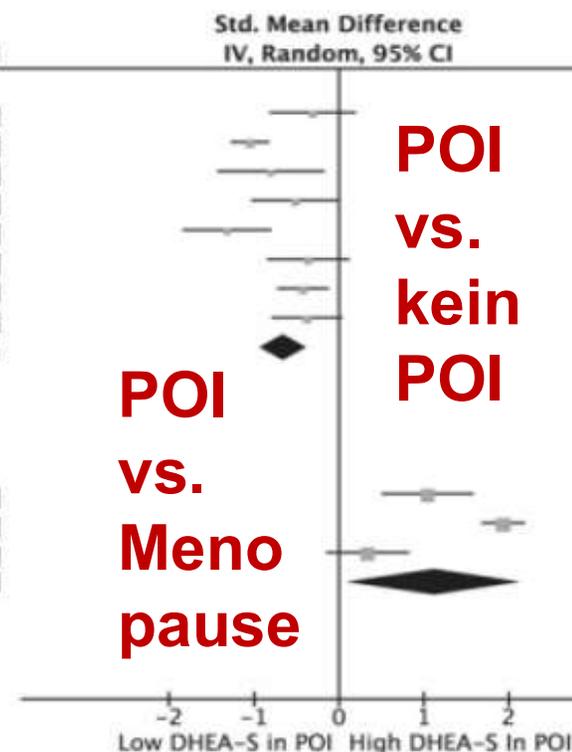
2.2.2 POF vs PMP controls

Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI
Benetti-Pinto et al.	0.72	0.3321	30	0.43	0.2	30	32.3%	1.04 [0.50, 1.59]
daan et al .	1.28	0.2	170	0.92	0.17	170	34.8%	1.94 [1.68, 2.19]
Hartmann et al	1.75	0.99	33	1.43	0.87	32	32.9%	0.34 [-0.15, 0.83]
Subtotal (95% CI)			233			232	100.0%	1.12 [0.10, 2.14]

Heterogeneity: Tau² = 0.76; Chi² = 35.22, df = 2 (P < 0.00001); I² = 94%

Test for overall effect: Z = 2.15 (P = 0.03)

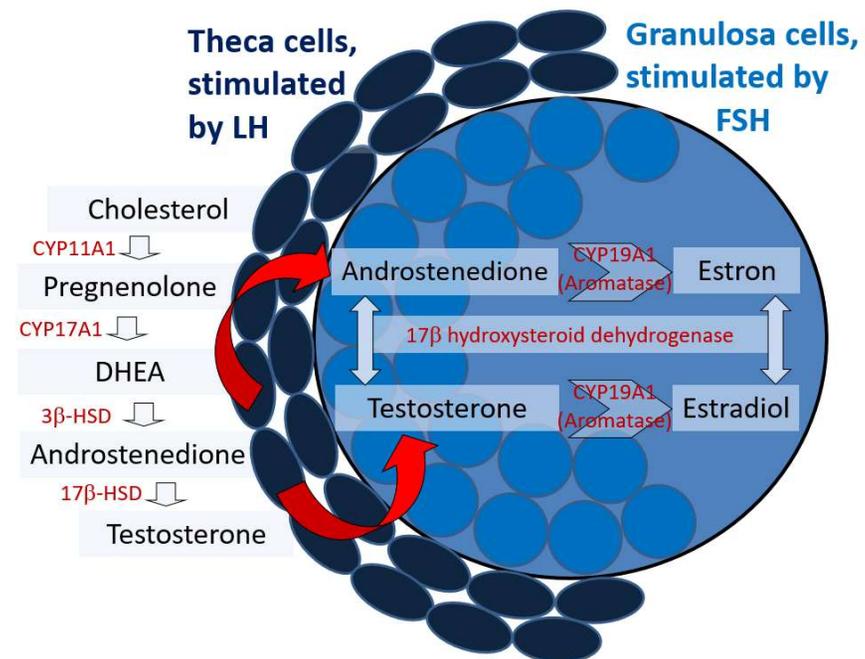
Test for subgroup differences: Chi² = 10.73, df = 1 (P = 0.001), I² = 90.7%



Bei einer POI sind die DHEA-S-Konzentrationen erniedrigt, noch niedriger aber in der Menopause (da Alter↑ plus Follikel↓).

Der Grund:

Die Thekazellen der Follikel bilden Androgene. Ein niedriger antraler Follikelcount bedeutet: weniger Androgen-bildende Follikel.



Natural cycle and Minimal Stimulation IVF – a practical guide. Ed. M. von Wolff, Springer, 2022

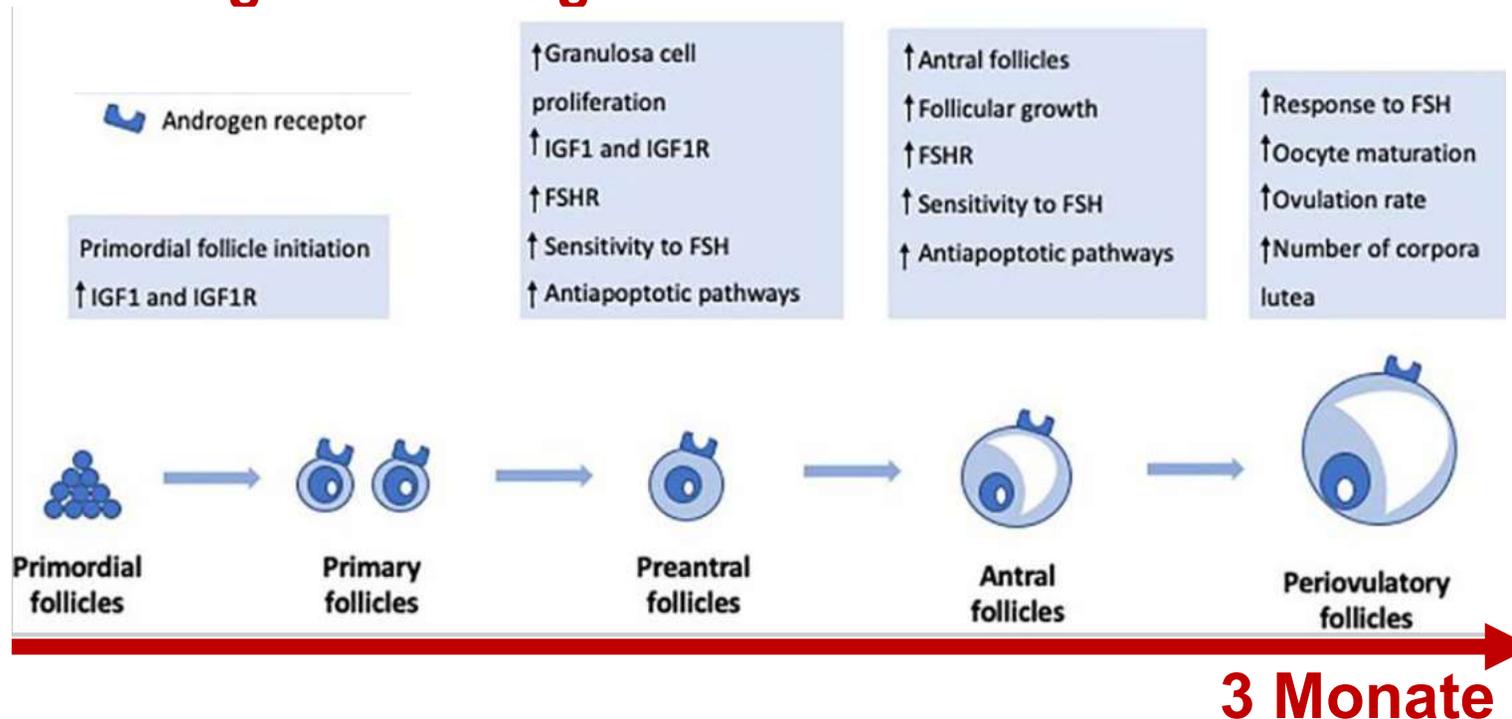
Hintergrund

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Bedeutung der Androgene für die Follikel:

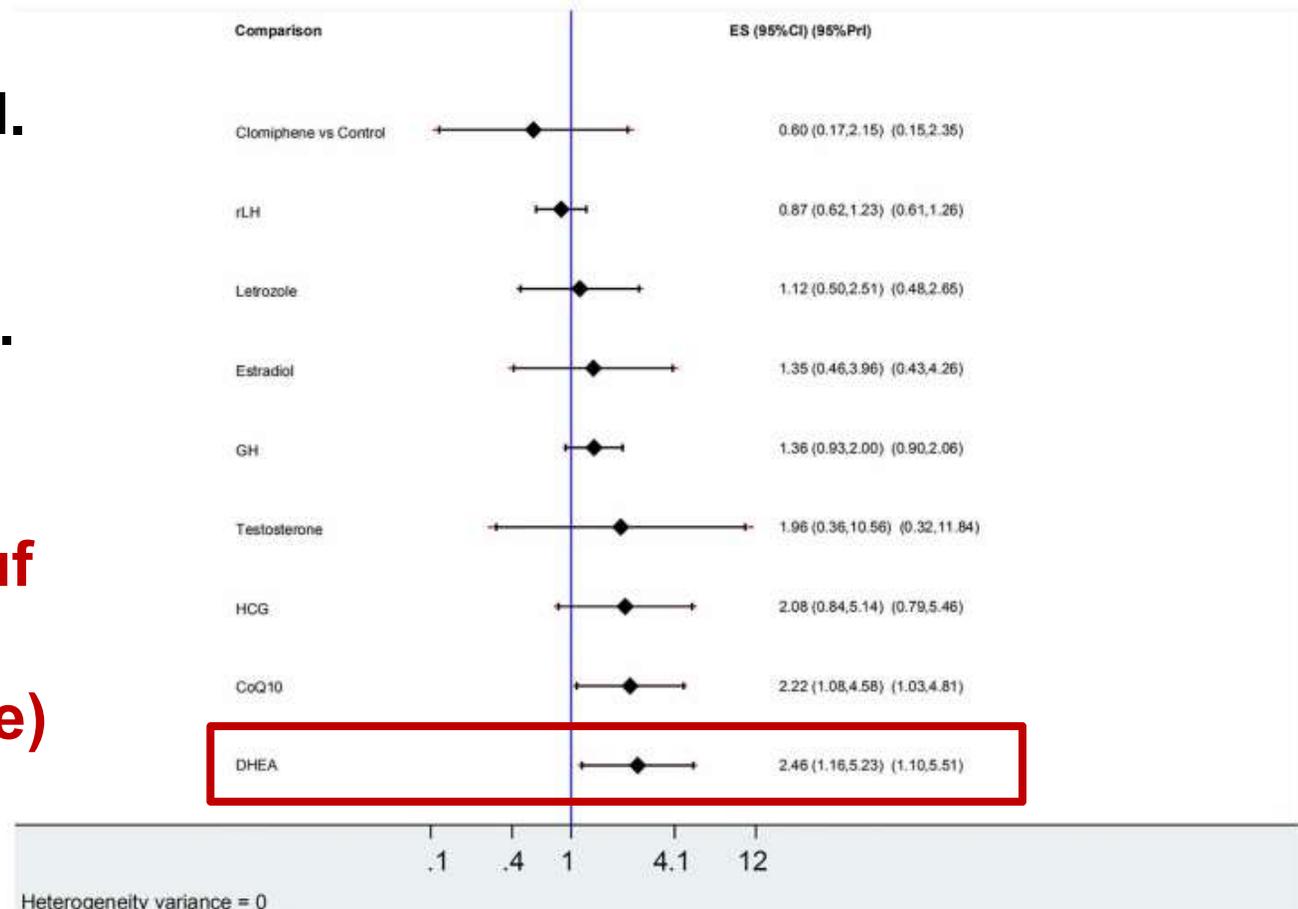


Eine Androgen-Supplementation bei einer Hypoandrogenämie über 2-3 Monate könnte zu einer Verbesserung des Follikelwachstums / Verbesserung der Follikelfunktion führen.



Effekte von Adjuvantien (incl. **DHEA**) bei poor respondern bei der IVF-Therapie.

DHEA scheint einen Effekt (auf die Eizellgewinnungsrate) zu haben.

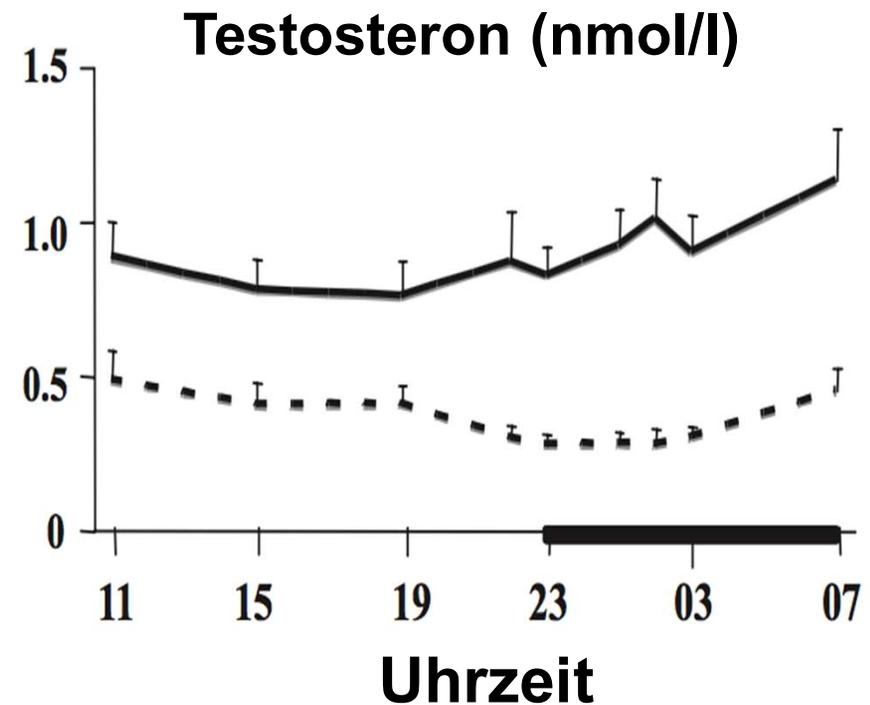
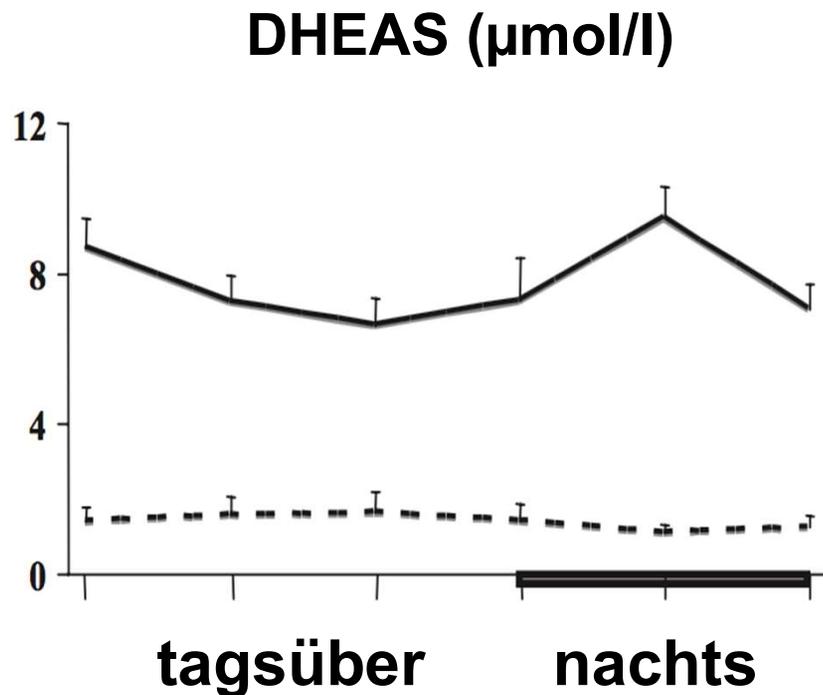


Orales DHEA und Androgen-Serumspiegel

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Effekt von 50mg DHEA / Tag auf Hormonserumspiegel:



DHEA oral 25mg/Tag: Erhöhung der DHEAS-Serumkonzentration um 2-3 $\mu\text{mol/l}$ und Testo-Konz. um 0.2-0.3 nmol/l ?

Fragen

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- 1. Bei welchen Frauen sollte bei einer IVF-Therapie eine Androgen-Substitution erfolgen, und wie?**
- 2. Ist eine Androgen-Substitution auch bei Spontanzyklen wirksam?**



Ad 1: Bei welchen Frauen sollte bei einer IVF-Therapie eine Androgen-Substitution erfolgen, und wie?

Evidenz:

- **Dauer der Gabe?**: \geq 2-3 Monate, da die Follikulogenese 2-3 Monate dauert.
- **DHEA oder Testo.?**: Egal, da aus DHEA Testo. entsteht.
- **Dosierung?**: Studien: meist 75mg DHEA. **Aber:** Warum nicht besser individuell dosieren und aufsättigen bis hin zu normalen Konzentrationen junger Frauen?
- **Bei wem?**: Studien: Poor responder, unabhängig von der Androgenkonzentrationen. **Aber:** Warum nicht nur jene mit einer Hypoandrogenämie behandeln?



Ad 1. Bei welchen Frauen sollte bei einer IVF-Therapie eine Androgen-Substitution erfolgen, und wie?

Somit: Die Datenlage ist nicht eindeutig.

Wenn eine Androgensubstitution erfolgen soll, dann:

- **Indikation**: Poor responder plus Hypoandrogenämie, z.B. DHEA-Serumkonzentrationen ca. $< 4 \mu\text{mol/l}$?
- **Dosierung**: Z.B. 25mg/Tag bis zur Normalisierung der Androgen-Serumkonzentrationen (max. ca. $6 \mu\text{mol/l}$?).
- **Beginn/Dauer**: 2-3 Monate vor der IVF-Therapie beginnen.
- **Medikation**: DHEA ist eine gute Option.
- **Weiteres**: Off label use! Dosisreduktion bei Androgenisierung!



Ad 2. Ist eine Androgen-Substitution auch bei Spontanzyklen wirksam?

Evidenz:

**Rhesusaffen in der fertilen Lebensphase und der Menopause erhielten DHEA oral:
Keine Verbesserung der AMH-Konzentration (Marker der Anzahl der Primär- und Sekundärfollikel) und der Follikeldichte (Luma et al., Biol Reprod, 2020)**

Yilmaz et al., Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013



41 Frauen mit einer poor response bei einer IVF-Therapie oder einer sehr niedrigen Ovarreserve (AMH <1,1ng/ml = 9 pmol/l) erhielten 25mg DHEA oral über 6 Wochen. Keine Nebenwirkungen. Hormonparameter:

Ovarian reserve parameters in patients aged <35 or ≥35 years before and after dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation.

	Age <35 years, n=19		p-Value	Age ≥35 years, n=22		p-Value
	Before DHEA supplementation Mean ± SD	After DHEA supplementation Mean ± SD		Before DHEA supplementation Mean ± SD	After DHEA supplementation Mean ± SD	
FSH (mIU/ml)	12.44 ± 7.69	9.58 ± 5.95	0.001	14.84 ± 8.76	11.04 ± 6.42	0.001
Oestradiol (pg/ml)	52.64 ± 13.82	36.01 ± 14.20	0.001	51.05 ± 11.47	34.60 ± 12.54	0.001
Antral follicle count	4.47 ± 0.77	4.74 ± 0.87	0.025	3.82 ± 0.85	4.05 ± 0.89	0.025
AMH (ng/ml)	0.43 ± 0.31	0.79 ± 0.52	0.003	0.22 ± 0.20	0.72 ± 0.94	0.005
Inhibin B (pg/ml)	27.13 ± 24.43	49.56 ± 28.02	0.001	17.50 ± 16.65	43.14 ± 28.87	0.001

FSH, follicle stimulating hormone; AMH, anti-Müllerian hormone; SD, standard deviation.

Erhöhung der AMH-Konzentration (= Follikelbildung) durch DHEA

Evidenz

Weltkongresse 2021

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Bericht von 5 Frauen mit einer POI, die 50mg DHEA oral über > 6 Wochen erhielten. Jede Frau wurde spontan schwanger. Unklar ist, wie viele Frauen gesamthaft behandelt wurden. Keine Nebenwirkungen.

Before and after DHEA treatment hormonal profile, duration of treatment, and outcome.

Cases	Age (y)	Pre-DHEA				DHEA (d)	Post-DHEA		Last menstrual period	Outcome
		FSH (mIU/mL)	LH (mIU/mL)	E ₂ (pg/mL)	Amenor rhea (mo)		FSH (mIU/mL)	E ₂		
1	37	102	45	27	9	63	18.9	62	15/09/06	C-section 18/05/07
2	35	112	52	18	12	91	12	58	06/04/07	27-wk gestation
3	35	40	84	30	6	45	12.5	56	10/07/07	14-wk gestation
4	38	30	30	35	12	65	19	48	18/07/07	7 wk missed abortion
5	40	45	34	22	13	189	14	59	28/07/07	11-wk gestation



6 Frauen mit einem einer POI und einem adrenalen Hypoandrogenismus (DHEAS <100 µg/dl (<2.7 µmol/l)), erhielten eine DHEA-Supplementation für ≥ 6 Wochen bis DHEAS im Normbereich: Mehrere Frauen wurden (meist) spontan schwanger.

Patient ID#	Ovarian response: Yes/No	Outcome
1	Yes, patient responded to ovarian stimulation in 3 consecutive IVF cycles but did not conceive. She conceived spontaneously following her 3rd failed IVF cycle	Pregnancy and healthy live birth
2	Yes, conceived spontaneously	Pregnancy and healthy live birth
3	Yes, observed spontaneous ovulation but patient stopped treatment	No pregnancy
4	Yes, developed single follicle from which 1 oocyte was retrieved, which failed to fertilize. Patient pursued no further treatments.	No pregnancy
5	Yes, patient developed 1 follicle but chose to cancel her ovarian stimulation before retrieval, and had no further treatments thereafter.	No pregnancy
6	Questionable since had only minimal and short-lived AMH rise.	No pregnancy

DHEA könnte die Schwangerschaftschance durch eine Induzierung der Follikulogenese erhöhen.



Ad 2. Ist eine Androgen-Substitution auch bei Spontanzyklen wirksam?

Die Datenlage ist unklar und unzureichend.

Eine Androgensupplementation kann somit bisher in Spontanzyklen nicht empfohlen werden.

Sollte dies dennoch jemand versuchen wollen, dann am ehesten bei einer Hypoandrogenämie (DHEA $<4 \mu\text{mol/L}$?)

Eine Aufklärung über den experimentellen

Therapieansatz und den off label use ist erforderlich.

DHEAS-Serum-Konzentrationen sollten nicht über den vom Labor angegebenen Normbereich hinausgehen.

Wie und wo beziehe ich DHEA?

- **Ausland (USA etc.): «Over the counter» kaufen und mitbringen.**
- **Bestellung über das Internet (kann Probleme beim Zoll geben).**
- **Gyn Endo & Repro Bern: Wir kaufen es als Magistralrezeptur über die Apotheke Vitaluce, Luzern: Bestellung an die Apotheke schicken, Produkt & Rechnungsempfänger ist die Patientin. (Kontaktaufnahme des Arztes über www.apotheke.ch/vitaluce)**

Zusammenfassung und Fazit für die Praxis

- **Mit zunehmenden Alter sinkt die DHEA-Sekretion der Nebennieren.**
- **Bei einer POI sinken die Androgenkonzentrationen mangels Testosteron-produzierender Follikel.**
- **Eine Androgensubstitution bei einer Hypoandrogenämie scheint bei einer IVF (mit einer hoch-dosierten Gonadotropinstimulation) die Eizellzahl zu erhöhen.**
- **Unklar ist, ob eine Androgensubstitution auch bei einer beginnenden POI und unregelmässigen Zyklen von Vorteil ist.**
- **Eine Androgensubstitution, z.B. mit DHEA 25mg/Tag, kann versucht werden, aber eher nur bei einer Hypoandrogenämie und dann unter Vermeidung einer Hyperandrogenämie.**