

AMB 2012, 46, 37b

Direkte, nicht durch Dihydrotestosteron vermittelte Effekte von Testosteron

Ein Teil der zahlreichen Effekte von Testosteron (T), die über den Androgen-Rezeptor (AR) vermittelt werden, erfolgt direkt, indem T an den intrazellulären AR bindet und im Zellkern zur Transaktivierung bestimmter Gene führt. In der Prostata, in der Genitalregion und in Hautanhangsgebilden wird T jedoch durch die hochaktiven 5-alpha-Reduktasen Typ 1 und 2 (5-AR) intrazellulär zu Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt. DHT hat eine größere Affinität zum AR als T und vermittelt dort größtenteils die Effekte von T.

5-alpha-Reduktasehemmer (5-ARH) wie Finasterid (Proscar[®] und Generika) und Dutasterid (Avodart[®]) hemmen die Neigung zur benignen Hyperplasie der Prostata im Alter (BPH), verkleinern eine bereits stark vergrößerte Prostata (1) und reduzieren gering die Inzidenz von Prostatakarzinomen (2). Bei vielen Patienten entfällt hierdurch die Indikation zur Prostatektomie oder zur transurethralen Resektion wegen BPH. Finasterid ist in niedriger Dosis (Propecia[®]) auch zugelassen zur Verlangsamung der Glatzenbildung bei Männern, eine Indikation, die wir allerdings ablehnen (3).

Männer mit BPH nehmen 5-ARH oft viele Jahre lang ein. Es ist deshalb durchaus von klinischer Bedeutung, ob Wirkungen von T, z.B. auf die Muskulatur, die Erythropoese oder den Knochen, ebenfalls über DHT vermittelt und möglicherweise durch 5-ARH abgeschwächt werden.

Diese Frage veranlasste S. Bhasin et al. von der Boston University (USA) zu einer wichtigen Studie (4). Sie randomisierten 139 gesunde Männer zwischen 18 und 50 Jahren in acht Gruppen. Zu Beginn und während der 20-wöchigen Studie erhielten alle Versuchspersonen einmal monatlich (nach Zustimmung zu dem von einer Ethikkommission genehmigten Protokoll und Vereinbarung eines Honorars) Injektionen eines Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten, wodurch die endogene T-Inkretion unterdrückt wurde. Die Gruppen 1 bis 4 erhielten sodann pro Woche 50, 125, 300 bzw. 600 mg Testosteron-Enanthat i.m. injiziert plus ein Placebo oral. Die Gruppen 5 bis 8 erhielten die gleichen T-Injektionen plus 2,5 mg/d

Dutasterid oral. Die normale therapeutische Dosis bei BPH ist 0,5 mg/d. Durch die höhere Dosierung konnte eine fast komplette Hemmung der 5-AR Typ 1 und 2 erwartet werden.

Primäre Endpunkte der Studie waren nach 20 Wochen die mit „dual-energy-x-ray-absorptiometry“ gemessenen Änderungen der fettfreien Körpermasse (als Surrogat für die Muskelmasse) und der Fettmasse. Sekundäre Endpunkte waren Hämatokrit, PSA, Plasmalipide und klinische Parameter, wie Akne, Seborrhö, Muskelkraft und Sexualefunktion.

Ergebnisse: Am Ende konnten die kompletten Daten von 102 Probanden ausgewertet werden, verteilt auf acht Gruppen zu 9-15 Personen. Die fettfreie Körpermasse nahm in beiden Gruppen (Plazebo bzw. Dutasterid) abhängig von der Testosteron-Dosis im gleichen Maß zu (bei der höchsten T-Dosis um im Mittel ca. 7 kg), während die Fettmasse mit stärkeren individuellen Unterschieden ebenfalls dosisabhängig abfiel (bei höchster T-Dosis um ca. 2 kg). Die Zunahme der Kraft in Muskeltests nach Behandlung mit T zeigte ebenfalls keinen Unterschied. Auch Hämoglobin und Hämatokrit stiegen in beiden Gruppen dosisabhängig an, während Gesamt-Cholesterin und HDL-C in beiden Gruppen etwas abnahmen. Die Marker des Knochenstoffwechsels änderten sich in beiden Gruppen nicht. Die Talg-Produktion nahm in beiden Gruppen an der Stirn etwas zu, nicht jedoch an Nase und Rücken. 25 Probanden in beiden Gruppen hatten verstärkt Akne.

Die meisten Befunde werden deskriptiv mitgeteilt, die Ergebnisse der Messungen von Körperzusammensetzung und Muskelkrafttests in Graphiken ohne formale Auswertung. Das wird mit den kleinen Gruppen und der geringen statistischen „Power“ der Studie begründet.

Zusammengefasst sprechen die Ergebnisse dafür, dass die hier gemessenen Effekte von T nicht wesentlich durch DHT vermittelt werden. Es muss somit nicht damit gerechnet werden, dass eine Therapie mit 5-ARH die erwünschten metabolischen Effekte von Testosteron inhibiert. Dass eine Langzeit-Behandlung mit Finasterid nicht zu einer Abnahme der Knochendichte führt, war schon früher festgestellt worden (5). In der hier referierten Kurzzeit-Studie wurde die mit Fragebögen ermittelte

Sexualfunktion durch Dutasterid nicht beeinträchtigt. Die Autoren referieren aber verschiedene Studien, die zeigen, dass bei Langzeit-Therapie mit 5-ARH Libido und Erektionsfähigkeit abnehmen können, besonders bei Patienten, die bereits vor Einnahme eine leichte erektile Dysfunktion hatten. Auch nimmt das Volumen des Ejakulats wegen des Effekts der 5-ARH an Prostata und Samenblasen stark ab, auch bei der niedrigeren „Anti-Glatzen-Dosierung“.

Die Arbeit wird im JAMA ausführlich und kompetent von U. Gruntmanis aus Dallas (USA) kommentiert (6). Die Studie wäre vermutlich aussagekräftiger, hätten die Autoren für Verum und Plazebo nur je zwei Gruppen mit zwei statt mit vier Testosteron-Dosierungen geplant. Dadurch wäre die Größe der Gruppen und die statistische „Power“ verdoppelt worden.

Fazit: 5-alpha-Reduktase-Hemmer (5-ARH; Finasterid, Dutasterid) vermindern die Hyperplasieneigung der Prostata (BPH) bei älteren Männern und können eine bereits stark vergrößerte Prostata verkleinern. Beide Substanzen hemmen in der Prostata die Konversion von Testosteron (T) zum Dihydrotestosteron (DHT), das am Androgen-Rezeptor eine noch stärkere Wirkung als T hat. 5-ARH hemmen also dort lokal die über DHT-vermittelten Wirkungen von T. Die referierte Studie zeigt, dass wichtige physiologische Effekte von T außerhalb von Prostata und Sexualregion (z.B. an Muskeln und in der Hämatopoese) durch T direkt ausgeübt werden, so dass sie durch Einnahme von 5-ARH nicht wesentlich inhibiert werden.

Literatur

1. AMB 1993, **27**, 06; AMB 1996, **30**, 78; AMB 1998, **32**, 23a; AMB 2004, **38**, 06.
2. AMB 2003, **37**, 66.
3. AMB 1999, **33**, 72b. AMB 2006, **40**, 40.
4. Bhasin, S., et al.: JAMA 2012, **307**, 931.
5. AMB 2009, **43**, 07a.
6. Gruntmanis, U.: JAMA 2012, **307**, 968.