

Androgenetische Alopezie

Postfinasterid-Syndrom - Fakt oder Fiktion

Günter Stalla und Kathrin Popp

03.07.2024 München

- Keine zu diesem Thema

Anamnese:

- **Apotheker** in Rente, stellt sich vor zur **Abklärung eines für ihn sicheren Postfinasterid-Syndroms**
- **Beschwerden: Hypersomnie** seit 3 Jahren, **Gewichtszunahme** seit 20 Jahren, „wellenhafte **Hungerattacken**“, Verzögertes Sättigungsgefühl, Konzentrationsstörungen, Sehstörungen, **Libidoverlust**, **Stimmungsschwankungen**
- Langjähriger exzessive Therapie mit **Finasterid 1-5 mg/d über 18 Jahre** (1998-09/2016) bei androgenetische Alopezie
- Vermutet bei sich ein Kleine-Levin Syndrom (schubweise remittierende Episoden von Hypersomnie) und ein Morbus Refsum (seltene genetische Erkrankung mit peripherer Neuropathie)
- Unter **Cathin** (Amphetamin) **Gewichtsreduktion um 17 kg (in 3 Monaten)**
- Vom **Hausarzt 1x grenzwertig niedriges Testosteron gemessen: Substitution mit Tostran, Schädel MRT Sella oB**
- Vor kurzem multiple internistische Vordiagnostik erfolgt: u.a. Pulmologie, Kardiologie, Neurologie
- Vorerkrankungen: Adipositas Grad III, Schlafapnoe-Syndrom mit CPAP-Therapie, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Polyneuropathie , Autoimmunthyreoiditis, Eisenmangel, Vitamin D-Mangel, Vitamin B12-Mangel, Schwankschwindel, Varikosis, Z.n. Hüft-TEP bds., Gynäkomastie, multiple Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Dauermedikation:

- | | | | |
|----------------------|---------|----------------------------------|-------|
| • Thybon 20 µg | 1-0-0 | • Lercanidipin 20 mg | 1-0-0 |
| • L-Thyroxin 112 µg | 1-0-0 | • Xipamid 10 mg | 1-0-0 |
| • Tostran Gel 2% | 2 Hub/d | • Thioctacid 600 mg | 1-1-1 |
| • DHEA 25 mg | 1-0-1 | • Vitamin D3 1000 IE | 1-0-0 |
| • Exenatid 2 mg s.c. | 1/Wo | • Vitamin B1 300 mg | 1-0-0 |
| • Metformin 500 mg | 1-0-1 | • Vitamin B12 1000 µg | 1-0-0 |
| • Cathin 40 mg/g | 12 gtt | • Silymarin (Mariendistel) 167mg | 1-0-0 |
| • Pantoprazol 40 mg | 1-0-0 | | |
| • Moxonidin 0,2 mg | 1-0-0 | | |
| • Urapidil 90 mg | 1-0-0 | | |

Körperliche Untersuchung:

- Körpergröße 166 cm, Körpergewicht 118 kg, BMI 42,8 kg/m², Blutdruck 131/80 mmHg, Herzfrequenz 79/min, Taillenumfang 135 cm
- Cor: Herztöne rein ohne vitientypische Geräusche; Pulmo: VAG bds, keine NG; Abdomen: rege DG über allen Quadranten, kein DS

Laboranalytik 09/2017:

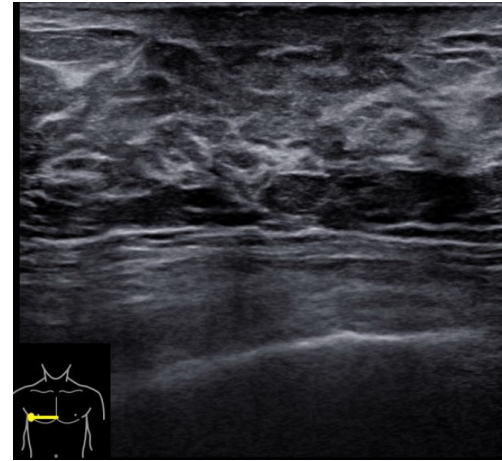
• Testosteron	10,6 nmol/l	(9,9-27,8 nmol/l) (Substitutionspause seit 2 Wochen)
• Prolaktin	8,0 ng/ml	(4,0-15,2 ng/ml)
• LH	2,8 mU/ml	(1,7-8,6 mU/ml)
• FSH	2,8 mU/ml	(1,5-12,4 mU/ml)
• Cortisol	81 µg/l	(60-180 µg/l)
• TSH	0,2 µIU/ml	(0,27-4,2 µIU/ml)
• ft3	0,45 ng/dl	(0,2-0,44 ng/dl)
• ft4	1,9 ng/dl	(0,93-1,7 ng/dl)
• CRP	7,6 mg/l	(0-5 mg/l)
• Leukozyten	7,5 G/l	(4,3-10,0 G/l)
• Hämoglobin	16,7 g/dl	(14-18 g/dl)
• HbA1c	6,0 %	(4,8-5,9 %)

B-Bild Sonographie:

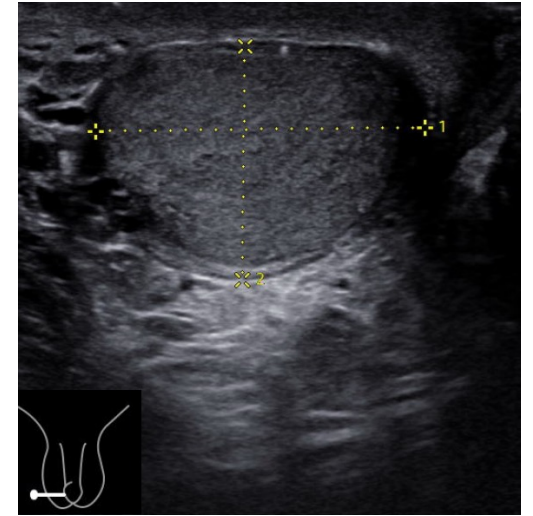
- Schilddrüsenatrophie mit 4,5 ml ohne Hinweis für Thyreoiditis
- Gynäkomastie
- Hodenatrophie bds., Vol. re 8 ml, li 7,5 ml

Empfehlungen:

- Ernährungsberatung, Lebensstilmodifikation mit regel. körperl. Aktivität
- Medikamentöse Therapieanpassung: Prothyrid 100/10 µg 1-0-0 anstelle von L-Thyroxin und Thybon (im Verlauf nur T4), DHEA und Cathin absetzen
- Ambulante psychiatrische Vorstellung
- Nach RS mit Schlafmedizin ggf. Einsatz von Pitolisant (Histamin-Rezeptor-Ligand für Narkolepsie, OSA)



B-Bild-Sonographie: Gynäkomastie re



B-Bild-Sonographie: Hodenatrophie bds.

Psychiatrische Evaluation:

- Habe 17 Jahre in fensterlosem Büro gearbeitet und in 8 m² großem Zimmer im Büro gewohnt
- Workaholic, vermehrtes Schlafbedürfnis bis 12 Std., vermehrte Tagesmüdigkeit
- Alleinstehend, wenig soziale Kontakte
- Geringer Antrieb, Stimmung seit kurzem gebessert
- **Psychopathologischer Befund:** Pat. war wach, allseits orientiert. Es bestanden keine Störungen von Gedächtnis und Aufmerksamkeit. Denk- oder Ichstörungen sowie Sinnestäuschungen lagen nicht vor. Affekt gemindert, Psychomotorik und Antrieb war er unauffällig. Belastet durch Angst an seltener, schwerer Erkrankung zu leiden. Er war nicht suizidal.
- **Beurteilung:** Geringgradige depressive Episode, aktuell ohne medikamentösen Handlungsbedarf, Hinweis auf hypochronische Störung

Anamnese:

- Weiterhin reduzierte Libido und Tagesmüdigkeit mit Hypersomnie
- Gewichtabnahme auf 107 kg (-11 kg, BMI 38 kg/m²) weiterhin unter Cathin (Amphetamin)
- Blutdruck gut eingestellt, RR 130/80 mmHg, Herzfrequenz 75/min
- Stimmung sei stabil

Dauermedikation:

- | | | | |
|-------------------------|---------|----------------------|-------|
| • Prothyrid 100/10 µg | 1-0-0 | • Pantoprazol 40 mg | 1-0-0 |
| • Testogel | 1 Hub/d | • Moxonidin 0,2 mg | 1-0-0 |
| • Trulicity 1,5 mg s.c. | 1/Wo | • Urapidil 90 mg | 1-0-0 |
| • Metformin 1000 mg | 1-0-1 | • Lercanidipin 20 mg | 1-0-0 |
| • Cathin 40 mg/g 12 gtt | 1-0-0 | • Xipamid 10 mg | 1-0-0 |

Laboranalytik 01/2018:

• Testosteron	12,6 nmol/l	(9,9-27,8 nmol/l)
• Prolaktin	7,6 ng/ml	(4,0-15,2 ng/ml)
• LH	3,5 mU/ml	(1,7-8,6 mU/ml)
• FSH	2,9 mU/ml	(1,5-12,4 mU/ml)
• Cortisol	81 µg/l	(60-180 µg/l)
• TSH	0,26 µIU/ml	(0,27-4,2 µIU/ml)
• fT3	0,40 ng/dl	(0,2-0,44 ng/dl)
• fT4	1,8 ng/dl	(0,93-1,7 ng/dl)
• CRP	6,5 mg/l	(0-5 mg/l)
• Leukozyten	8,4 G/l	(4,3-10,0 G/l)
• Hämoglobin	16,2 g/dl	(14-18 g/dl)
• HbA1c	5,8 %	(4,8-5,9 %)

Empfehlungen:

- Testosterontherapie pausieren
- Prothyrid halbieren, Cathin absetzen

Anamnese:

- Gewichtabnahme um 4 kg
- Cathin und Testogel entgegen ärztlichem Rat fortgesetzt, durch HA rezeptiert
- Tagesmüdigkeit unverändert, CPAP Therapie fortgesetzt, Trinkmenge ca. 1l/d
- Größe: 166,4 cm, Gewicht: 103 kg, BMI: 37,2 kg/m², Blutdruck 129/85 mmHg, Herzfrequenz 85/min

Dauermedikation:

- | | | | |
|-------------------------|----------|---|-------|
| • Prothyrid 100/10 µg | ½-0-0 | • Cathin 40 mg/g 12 gtt | 1-0-0 |
| • Testogel | 1 Hub/d | • Dafiro 10/320/25 mg (Amlodipin, Valsartan, HCT) | 1-0-0 |
| • Trulicity 1,5 mg s.c. | 1x/Woche | • Multiple Nahrungsergänzungsmittel (Kurkuma, Mariendistel, Vitamin B1/B12/Calcium) | |
| • Metformin 1000 mg | 1-0-1 | | |

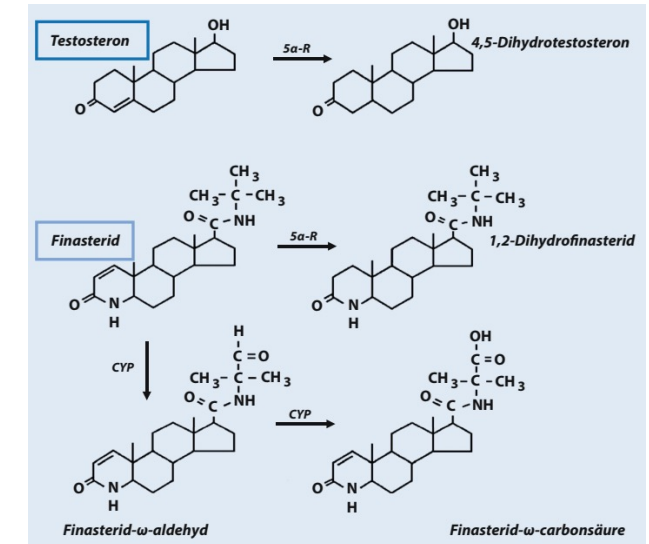
Procedere:

- Weiterhin Empfehlung zur Therapiepause Cathin und Testogel
- Reduktion Nahrungsergänzungsmittel

➔ **Keine erneute ambulante Vorstellung erfolgt**

Finasterid

- Kompetitive Hemmung der 5 α -Reduktase Typ 2
- Reduziert Dihydrotestosteron um 60 %
- Keine Affinität zum Androgenrezeptor
- **Indikation:** Therapie der androgenetischen Alopezie (AGA) des Mannes und der benignen Prostatahyperplasie (BPH)
- **Dosierung:** 1 mg/d bei AGA, 5 mg/d bei BPH bei Männern >18 LJ
- **UAW:** Sexuelle Funktionsstörung (Libidoverlust, Erektile Funktionsstörung, Ejakulationsstörungen), reduziert Spermienanzahl, Gynäkomastie, Teratogenität, falsch niedriges PSA, höheres Risiko für Depression/Angststörung, sexuelle Funktionsstörung persistiert in seltenen Fällen nach Absetzen des Präparats
- **National Institutes of Health** (NIH der FDA) eingerichteten **Internetplattform**, die sexuelle Dysfunktionen infolge einer Finasteridbehandlung registriert: Ca. 5000 Meldungen im Zeitraum von 1998 und 2013, Schwerwiegende persistierende Störungen bei 11,8 % beschrieben



Price VH, N Engl J Med. 1999;341(13):964

Kuhl H, Wiegratz I, Gynäkologische Endokrinologie 2017, 15:153–163

Efficacy and Safety of Finasteride Therapy for Androgenetic Alopecia

ARCH DERMATOL/VOL 146 (NO. 10), OCT 2010

A Systematic Review

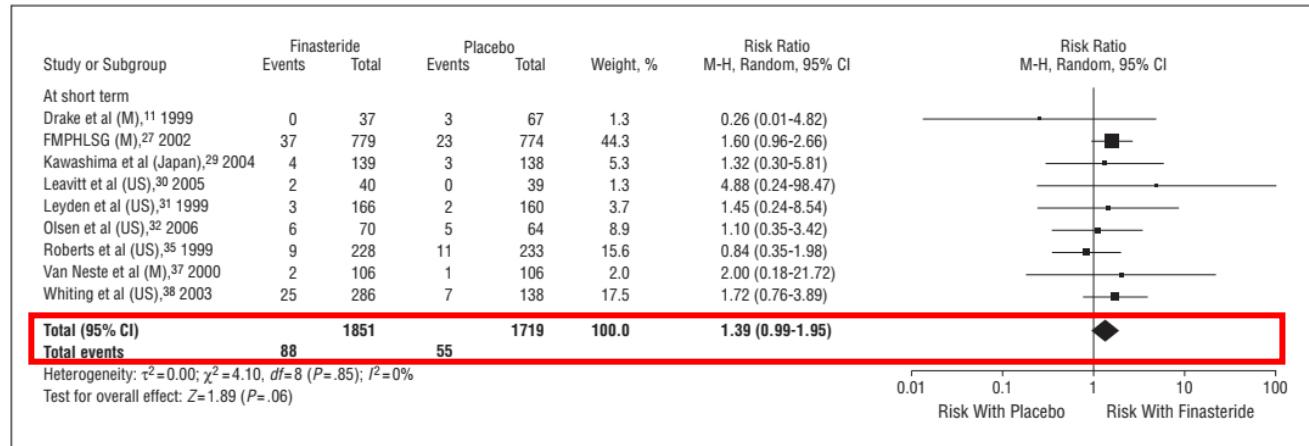
José Manuel Mella, MD; María Clara Perret, MD; Matias Manzotti, MD; Hugo Norberto Catalano, MD, PhD; Gordon Guyatt, MD, PhD

- Systematischer Review
- Finasteril 1 mg oder 5 mg bei androgenetischer Alopezie
- n= 3570 in 9 Studien

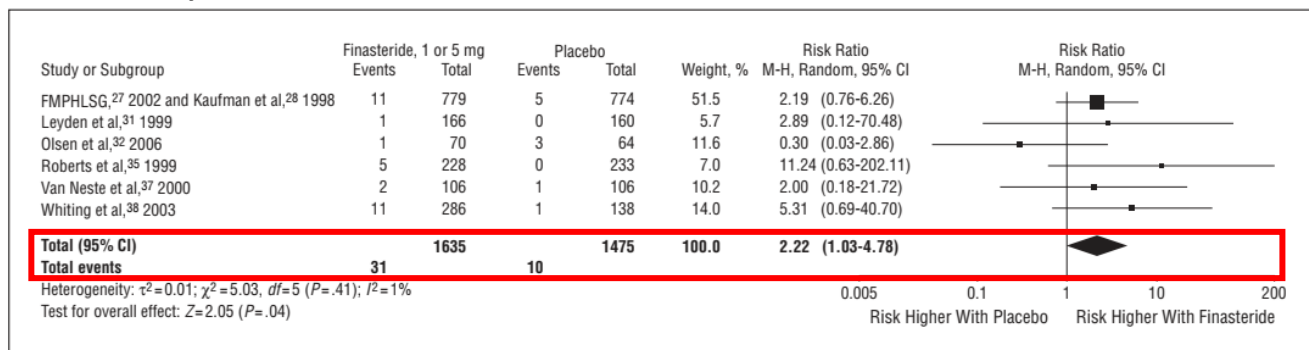
Erhöhtes Risiko für

- Sexuelle Funktionsstörungen: RR 1,39
- Erektile Dysfunktion: RR 2,2
- Libidoverlust: RR 1,08
- Ejakulationsstörungen: RR 1,75

Sexuelle Funktionsstörung:



Erektile Dysfunktion:



Mella J et al., Arch Dermatol, 2010

Adverse Sexual Effects of Treatment with Finasteride or Dutasteride for Male Androgenetic Alopecia: A Systematic Review and Meta-analysis

Acta Derm Venereol 2019; 99: 12–17

Solam LEE, Young Bin LEE, Sung Jay CHOE and Won-Soo LEE

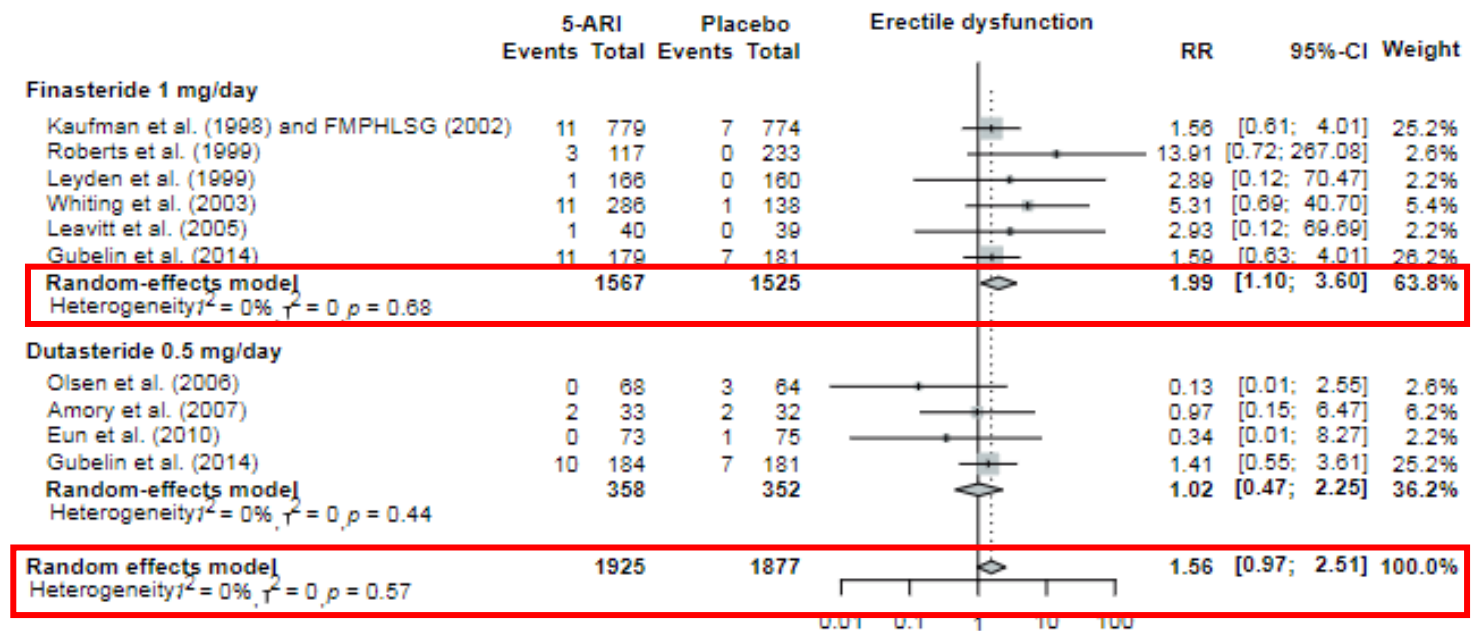
Department of Dermatology and Institute of Hair and Cosmetic Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Republic of Korea

Systematischer Review & Metaanalyse von Placebo-kontrollierten, randomisierten Studien

- n= 4495 in 15 Studien
- Anstieg sexueller Funktionsstörungen um 1,57-fache unter Therapie mit 5 α -Reduktasehemmer bei androgenetischer Alopezie

Bei Therapie mit 1 mg Finasterid erhöhtes Risiko:

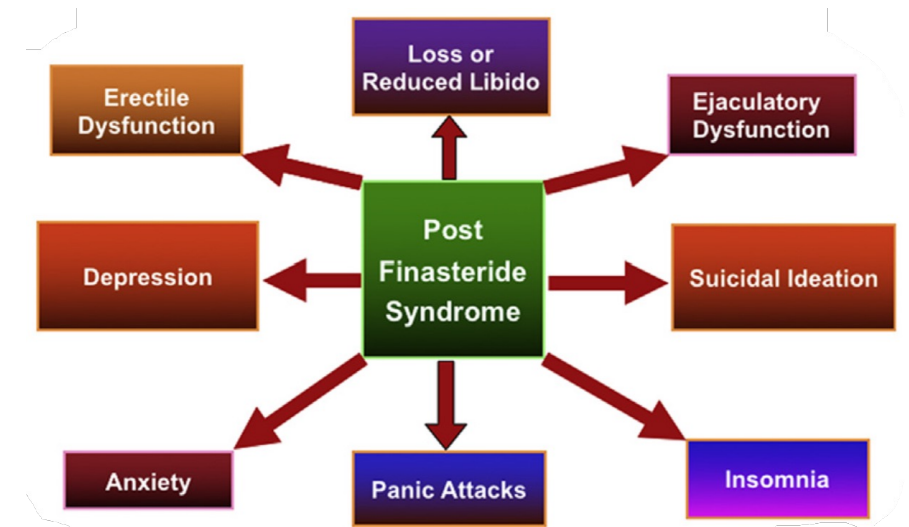
- 1,99 x erektile Funktionsstörung
- 1,4 x reduzierte Libido
- 1,59 x Ejakulationsstörung



Lee S et al., Acta Derm Venereol, 2019

Post-Finasterid-Syndrom?

- **Definition:** Persistenz von sexueller Dysfunktionen sowie kognitiver und psychischer Störungen nach Absetzen von Finasterid
- Zu den persistierenden Nebenwirkungen zählen sexuelle Funktionsstörungen, Depression, Angst und kognitive Störungen mit Reduktion der Lebensqualität
- **Postulierte Inzidenz:** 68 % unmittelbar nach Absetzen von Finasterid und 62 % >12 Mo.
- Bei 55% der Pat. Mit PFS waren vorab psychiatrische Erkrankungen bekannt
- **Noceboeffekt:** NW 3x höher bei Pat. die über mögl. UAW informiert waren



Tab. 5 Depressive Symptomatik bei Patienten mit PFS (≥3 Monate nach Absetzen der Behandlung einer AGA mit 1 mg Finasterid) im Vergleich zu Männern mit AGA, die keine Finasteridbehandlung erhielten. (Nach [42])

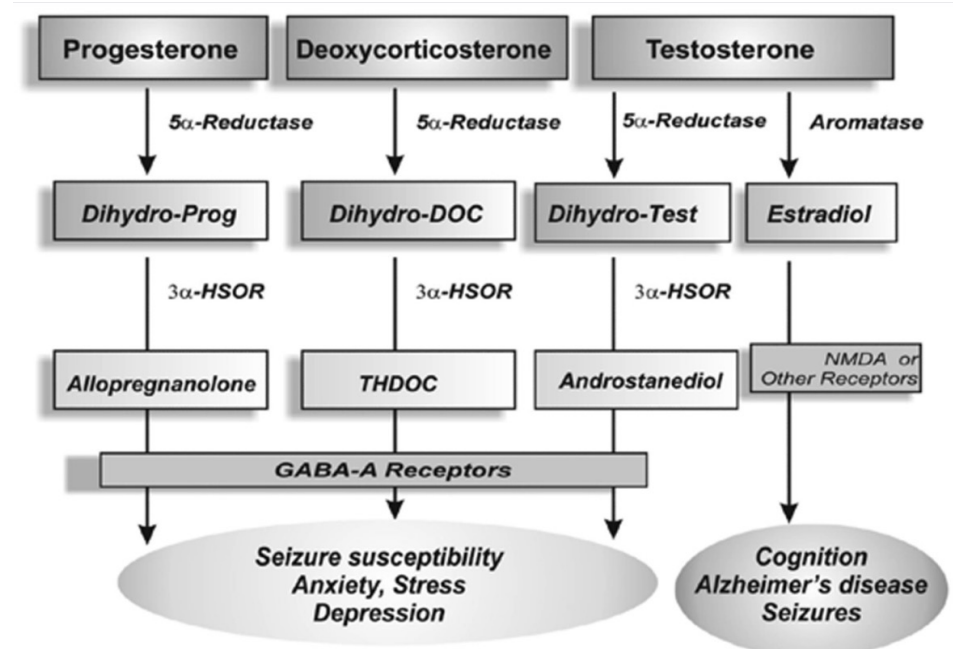
	Finasteridgruppe	Kontrollgruppe	Signifikanz
Männer (n)	61	29	–
Alter (Jahre)	31,0 ± 5,7	26,2 ± 4,1	p < 0,0001
Depressive Symptome	75 %	10 %	p < 0,0001
– Leichte depressive Symptome	11 %	10 %	–
– Moderate depressive Symptome	28 %	0 %	–
– Schwere depressive Symptome	36 %	0 %	–
Suizidgedanken	44 %	3 %	p < 0,0001
Beck Depression Inventory II (Skala)	23,67 ± 12,56	5,93 ± 4,48	p < 0,0001

Abdulmaged M, Fertility and Sterility Vol. 113, 2020
Kuhl H, Wiegratz I, Gynäkologische Endokrinologie 2017, 15:153–163

Post-Finasterid-Syndrom?

Hypothesen:

- Psychische und mentale Folgen gehen von **5 α -Reduktase-Blockade im ZNS** aus
- **Zentraler Abfall** von DHT und anderen **3 α ,5 α - reduzierten neuroaktiven Steroiden**, z. B. Allopregnanolon
- Bei psychiatrischen Symptomen: **Im Liquor** Nachweis **erhöhter exzitatorisch wirksamer Neurosteroid**e (Pregnenolon und GABA_A-Antagonist Isopregnanolon) und **Reduktion neuroaktiven Progesteronmetabolite** (5-alpha Dihydroprogesteron und Allopregnanolon)
- **Verminderte Produktion der neuroaktiven 3 α ,5 α -reduzierten Steroide** durch zentraler Finasteridwirkung (Hemmung Bildung von DHT und 5 α -reduzierten Progesteron- und Kortikosteroidmetaboliten)
- Wirkung von Allopregnanolon (3 α ,5 α -Pregnanolon) und 3 α ,5 α -Tetrahydrodesoxykortikosteron: sedativ, hypnotisch, anästhetisch, antikonvulsiv, anxiolytisch, antidepressiv. Beeinflussung von Gedächtnis, Schlaf und Stressreaktionen
- **Mangel an Allopregnanolon und anderen 3 α ,5 α -reduzierten Steroiden** verursachen bzw. verstärken **Depression**, Aggravierung unter Stress
- Die Ätiologie ist unklar

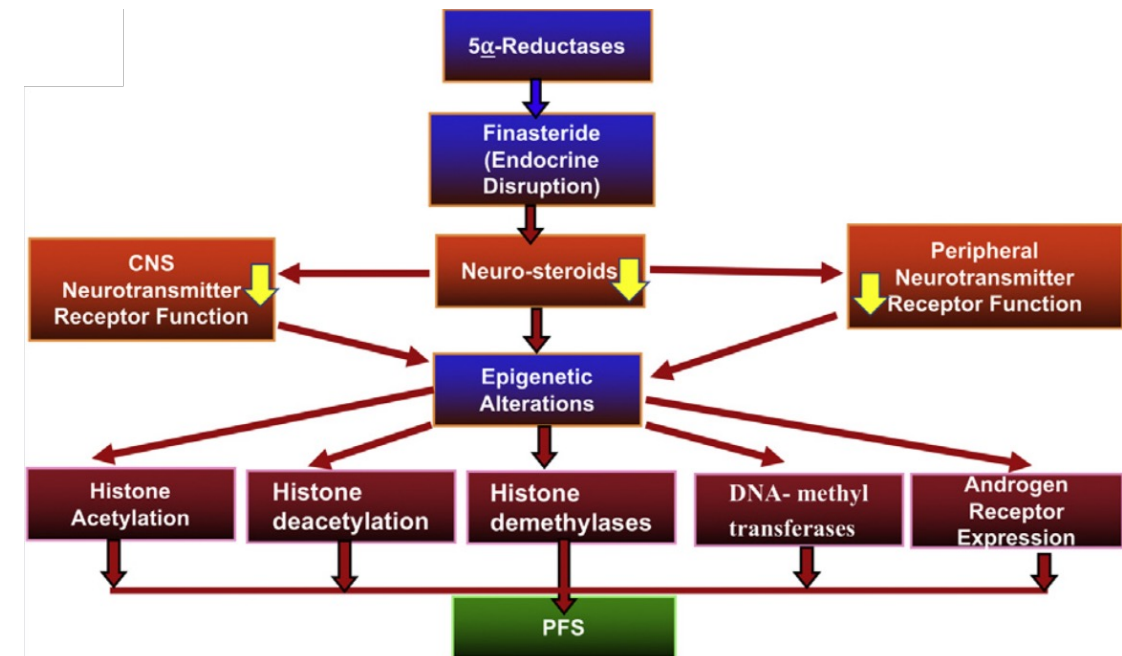


Abdulmaged M, Fertility and Sterility Vol. 113, 2020
Kuhl H, Wiegratz I, Gynäkologische Endokrinologie 2017, 15:153–163

Post-Finasterid-Syndrom?

Hypothesen:

- Permanente Hemmung der 5 α -Reduktase mit Bildung von Antikörpern gegen das Finasterid-NADP+-5 α -Reduktase-Addukt
- Epigenetische Veränderungen:
 - Epigenetische Prozesse führen zur Abschaltung des 5 α -Reduktase-codierenden Gens
 - Beeinflussung der DNA-Methylierung des Androgenrezeptorgens und damit der Androgenrezeptoraktivität
 - Modulierung der DNA-Methyltransferasen in verschiedenen Gehirnregionen durch Veränderungen von DHT und Östradiol



Kuhl H, Wiegratz I, Gynäkologische Endokrinologie 2017, 15:153–163,
Abdulmaged M, Fertility and Sterility Vol. 113, 2020

Post-Finasterid-Syndrom?

Therapieansätze:

- Testosteronsubstitution? Bei gesichertem Hypogonadismus
 - Dihydrotestosteronsubstitution?
 - Therapie mit Antidepressiva? Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer? Trizyklika? Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer? Bupropion?
- Multifaktorielle Therapie mit medikamentösen und psychotherapeutischen Ansätzen sowie Verhaltenstherapie, Ernährungstherapie und Sporttherapie

- Symptome nach Finasteridtherapie sind möglich: vermehrte Tagesmüdigkeit, Polysomnie, Gewichtszunahme, Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmungen, Libidoverlust, erektile Funktionsstörungen
- Häufig ohne laborchemisches Korrelat
- Prädestiniert sind Männer im mittleren- bis höheren Lebensalter mit vorbestehender psychiatrischer Erkrankung, z.B. Depressionen und Persönlichkeitsstörungen sowie positiver Familienanamnese
- Patientenselektion für Finasteridtherapie? (vermindertes Selbstwertgefühl?/ Persönlichkeitsakzentuierung?)
- Keine systematische Therapie verfügbar, multifaktorieller Therapieansatz

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit