

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Partielle endokrine Veränderungen
des alternden Mannes (PEVAM): Facts
and Fiction**

Ponholzer A, Schramek P

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2000; 7 (3), 12-20

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

PARTIELLE ENDOKRINE VERÄNDERUNGEN DES ALTERNDEN MANNES (PEVAM): FACTS AND FICTION

Summary

Aging in men is associated with a progressive decline in the production of testosterone and dehydroepiandrosteronsulfate (DHEAS). Contrary to women, hormonal change in the aging male is characterized by gradual onset and slow progression; the fertility of man can last up to old age. The onset, speed and extent of the hormonal decrease are individually different. Terms like "andropause" or "male climacteric" are not correct.

Under the more appropriate term PADAM (partial androgen deficiency of the aging male) symptoms like hot flushes, sleep-disorders, depression, decreased libido or mood swings as well as osteopenia, reduced muscle

mass and increase in visceral fat have to be discussed. If the above mentioned symptoms of a patient correlate with a low testosterone-level, there is a possibility of testosterone-substitution.

The potential risk of androgen-substitution-therapy seems to be low, but long-term studies are necessary to get detailed data about the long-term side-effects of testosterone-administration. The decline of melatonin or growth-hormone is also supposed to influence the quality of life, well-being, body composition and bone mineral density. Contrary to testosterone, substitution of these hormones does not seem to be effective when serum-concentration is low.

gentherapie scheinen kontrollierbar, werden aber erst in Zukunft durch umfassende Langzeitstudien in ihrem ganzen Ausmaß beurteilbar sein.

Andere Hormonsysteme, wie etwa Wachstumshormone (GH) oder Melatonin unterliegen ebenfalls einer altersassoziierten Abnahme. Auch hier darf eine Auswirkung auf die Lebensqualität angenommen werden, die Sinnhaftigkeit einer Ersatztherapie ist bei GH und Melatonin, wie auch bei DHEA-S, jedoch umstritten.

GRUNDLAGEN

Testosteron

Testosteron, in den Leydig'schen Zellen der Hoden in einer Menge von ca. 5–8 mg pro Tag produziert, unterliegt in seinem Blutspiegel einer zirkadianen Rhythmik mit höchsten Konzentrationen am Morgen und einem Pessimum am Abend. Normalerweise zirkulieren 2% des Gesamttestosterons ungebunden, 30% gekoppelt an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG), der Rest ist mit geringerer Affinität an Albumin und andere Proteine gebunden. Freies und albumingebundenes Testosteron werden als bioverfügbar bezeichnet, während SHBG-gebundenes Testosteron als mit zu hoher Affinität gebunden und daher als biologisch unwirksam eingestuft wird [3] (Abb. 1).

Über das Wesen der Veränderungen der Androgenspiegel am Querschnitt gibt grundlegend die mittlerweile mehrfach bestätigte Massachusetts Male Aging Study Auskunft [2] (Tab. 1).

ZUSAMMENFASSUNG

Die kontinuierliche Abnahme der Sexualhormone Testosteron und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S) in Verbindung mit dem Altern des Mannes steht heutzutage außer Zweifel [1, 2]. Die beim Mann zu beobachtenden Änderungen im Hormonhaushalt unterscheiden sich von denen der Frau durch den langsamen, stetigen Verlauf und die oftmalige Erhaltung der Fertilität bis ins höchste Alter. Es ist daher falsch, von einem „Klimakterium virile“ oder von „Andropause“ zu sprechen. Das Ausmaß der Abnahme der Androgenspiegel unterliegt, ebenso wie das Bestehen einer assoziierten Symptomatik, einer hohen interindividuellen Streuung.

Unter dem Begriff **PADAM** (partielles Androgendefizit des alternden Mannes) werden als Auswirkung verminderter Androgenspiegel vielfältige Symptome beschrieben, wie zum Beispiel Hitzewallungen, Schlafstörungen, Einschränkungen des Wohlbefindens und der Sexualität sowie Abnahme von Knochendichte und Muskelmasse oder Veränderung von Fettverteilungsmuster und Gesamtkörperfettanteil.

Bei Vorliegen von einem oder mehreren der oben genannten Symptome in Verbindung mit entsprechend verminderten Testosteronspiegeln existiert die Möglichkeit einer Substitutions-therapie, sowohl zur Prävention, als auch zur Therapie negativer Auswirkungen des Mangels. Potentielle Risiken einer Andro-

Man findet bei gesunden, unter 40jährigen Männern höchstens 1% im hypogonadalen Bereich (untere Gesamttestosterongrenze je nach Literatur und Labor zwischen 2,5–3,5 ng/ml), bei einer Population über 60 Jahren bereits 20% im Bereich der untersten Grenze des jungen Mannes. Speziell freies Testosteron, dem die biologisch größte Rolle zugeschrieben wird, halbiert seinen Wert zwischen dem 25. und dem 75. Lebensjahr, während das Gesamttestosteron etwa bis zum 55. Lebensjahr relativ stabil bleibt. Auch die zirkadiane Rhythmik der Testosteronkonzentrationen verflacht sich mit fortschreitendem Alter [1].

Die Blutspiegel von luteinisierendem Hormon (LH) und follikelstimulierendem Hormon (FSH) steigen durchschnittlich an (hypergonadotroper Hypogonadismus), sodaß anzunehmen ist, daß der Testosteronrückgang vor allem auf gonadaler Ebene hervorgerufen wird (bei Abnahme der Anzahl der Leydig'schen Zellen und herabgesetzter Durchblutung des Hodens im Alter). Eine signifikante Veränderung der Rezeptoren oder eventuell postrezeptioneller Steuerungsmechanismen ist nicht bekannt.

Selbstverständlich existieren auch andere Gründe herabgesetzter

Testosteronspiegel als der Alterungsprozeß selbst [5] (Tab. 2).

Bone mineral density (BMD)

Sowohl Androgenspiegel als auch Knochendichte nehmen mit fortschreitendem Alter kontinuierlich ab; für die Annahme eines kausalen Zusammenhanges gibt es mehrere Ansatzpunkte und Hinweise.

- Hypogonadismus ist ein anerkannter Grund für Osteoporose mit erkennbarer Ursache (sekundäre Osteoporose) beim jungen Mann, beispielsweise beim Klinefelter-Syndrom.
- Es ist gesichert, daß Androgenblockadetherapie, bei Prostatakarzinomen seit Jahrzehnten praktiziert, zu Osteoporose führt.
- Mehrheitlich wird bei Substitutionstherapie ein Ansteigen der bone mineral density (BMD) beim hypogonadalen Patienten beschrieben [4–6].

Durch erhöhten Knochenumbau und beschleunigten Knochenabbau ist der Hypoandrogenismus bei entsprechenden Patientengruppen auch für eine Erhöhung

Tabelle 1: Hormonspiegelveränderungen im Alter (Massachusetts Male Aging Study)

	Veränderung /Jahr	Abnahme ↓/Zunahme ↑
Testosteron	0,4 %	↓
freies Testosteron	1,2 %	↓
albumingeb. Testosteron	1,0 %	↓
Dehydroepiandrosteron	3,1 %	↓
Dehydroepiandrosteron-S	2,2 %	↓
Prolaktin	0,4 %	↓
Dihydrotestosteron	konstant	
FSH	1,9 %	↑
LH	1,3 %	↑
SHBG	1,2 %	↑

Abbildung 1: Blutbindung von Testosteron

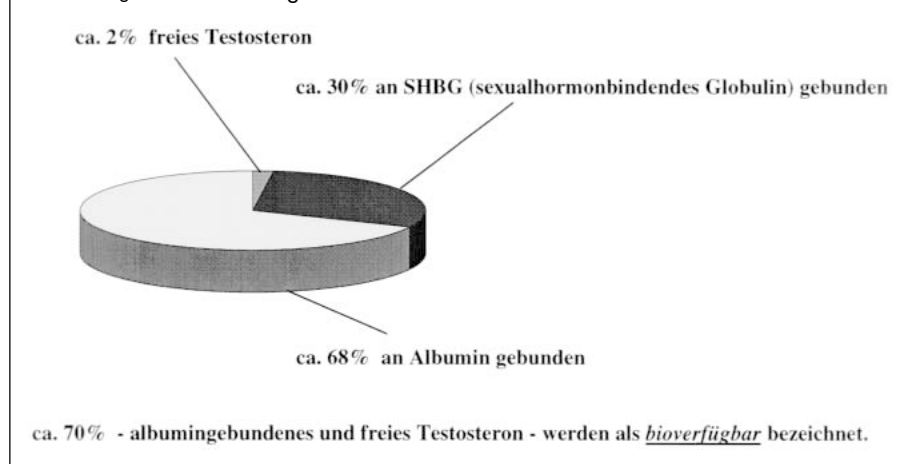


Tabelle 2: Ursachen einer Hypotestosteronämie

- Schwere Traumata
- Fieber
- Starke Gewichtsabnahme
- Adipositas
- Chronischer Alkoholkonsum
- Hypertonie
- Nierenversagen
- Lebersversagen
- Hepatitis
- Außerdem Medikamente:
Opiate, Barbiturate, Antikonvulsiva, Spironolaktone, Digoxin, Glukokortikoide

der Inzidenz von Schenkelhalsbrüchen verantwortlich zu machen.

Androgene wirken am Knochen sowohl direkt an Androgenrezeptoren oder auch indirekt – nach Aromatisierung zu Östrogen – an Östrogenrezeptoren. Die Frage, in welchem Verhältnis Testosteron, der Metabolit Östrogen oder etwa DHT den Knochenstoffwechsel beeinflussen, ist nicht hinreichend geklärt, wobei im Falle des Knochens beim alternden Mann speziell Östrogen die bedeutendste Rolle zu haben scheint.

Auch indirekten Androgenwirkungen, wie zum Beispiel einem Einfluß auf Kalziumregulationshormone, GH oder IGF-1, wird eine Rolle im Knochenstoffwechsel zugeschrieben. Sowohl Östrogen als auch Testosteron wird eine hemmende Wirkung auf Interleukin-6 zugeschrieben, welches stark knochenresorbierend wirkt.

Sexualität

Sowohl Libido, als auch die erektile Funktion nehmen im Alter ab, wobei ein Einfluß von Testosteron und DHEA-S immer wieder diskutiert wird. Während eine Wechselwirkung von Libido und Frequenz der sexuellen Aktivitäten mit dem Androgenstatus angenommen werden kann, ist die Auswirkung erniedrigter Spiegel von Testosteron oder DHEA-S auf Potenz und erektile Funktion als gering zu bewerten [1].

Über Art und Weise eines Zusammenhanges herrscht keine endgültige Klarheit. Während sowohl ein Einfluß auf das ZNS (Libido)

angenommen werden kann und eine Korrelation zwischen Libido und Testosteronspiegel wechselseitig besteht, ist eine unmittelbare Wirkung etwa am Schwellkörper durch Testosteron oder seine Metaboliten nicht genau bekannt. An den Corpora cavernosa wurden jedoch Androgenrezeptoren beschrieben, so daß einige Autoren eine Steuerung der penilen Sensitivität mutmaßen. Andererseits könnte auch ein Einfluß von DHT auf die NO-Synthetaseaktivität der entscheidende Grund für das Bestehen von Wechselwirkungen zwischen Androgenstatus und Erektionsstatus sein.

Zu den Wechselwirkungen ist festzustellen, daß wahrscheinlich die erektile Funktion und damit die sexuelle Aktivität den Testosteronspiegel stärker beeinflusst, als umgekehrt sich etwa eine erektile Dysfunktion (ED) durch Androgensubstitution bessern läßt [8].

Wenngleich eine Korrelation zwischen nächtlich-spontanen und morgendlich-spontanen Erektionen und dem Testosteronspiegel besteht (Anzahl der nächtlich-spontanen Erektionen ohne Vorhersagewert für andere sexuelle Parameter), wird der Einfluß des Testosteronspiegels innerhalb normaler Werte auf die erektile Potenz immer wieder als vernachlässigbar eingestuft.

Erektile Dysfunktion läßt sich mehrheitlich auf Faktoren wie Diabetes mellitus, Nikotin- und Alkoholabusus, Medikamenteneinnahme, Herz-Gefäßerkrankungen, Probleme der Partnerschaft und auf psychischer Ebene zurückführen und weniger auf hormonelle Faktoren.

Lebensqualität/Wohlbefinden

Immer wieder beschrieben werden Wechselwirkung von Androgenspiegel einerseits und folgenden psychovegetativen Parametern andererseits: körperliches Wohlbefinden, Antrieb, Leistungsfähigkeit, Stimmungslage, Hitzewallungen. Inwiefern die Angaben der Patienten in diesem Bereich durch andere Faktoren als den Androgenspiegel beeinflusst werden, ist schwer objektivierbar. So werden Hitzewallungen bei Männern beispielsweise auch auf Identifikation mit der (menopausalen) Partnerin zurückgeführt und Leistungsminderung sowie herabgesetztes Wohlbefinden als soziologisch-psychologisches Phänomen der „midlife crisis“ interpretiert. Das Phänomen der Hitzewallungen beim orchiektomierten Mann ist jedoch durch gemessene Erweiterung im Kapillargefäßsystem verschiedener Körperregionen erwiesen.

Im ZNS findet sowohl eine Aromatisierung von Testosteron als auch eine Umwandlung in DHT statt. Die Rezeptorverteilung ist je nach Hirnregion unterschiedlich. Ihre Existenz spricht jedenfalls für einen Einfluß von Testosteron auf das zentrale Nervensystem.

Muskulatur/Körperfettanteil

In der Muskulatur ist Testosteron das entscheidende Androgen und führt dort über direkte Rezeptorwirkung – sowohl in der glatten, als auch in der quergestreiften Muskulatur – über eine Hypertrophie der Muskelfibrillen zu einer Zunahme der Muskelmasse. Testosteronmangel, gleich welcher Ursache, verursacht eine deutliche Reduktion von Muskelmasse

und Muskelkraft im Verhältnis zu Vergleichsgruppen.

Sowohl eine Korrelation von Testosteronspiegel und prozentuellem Körperfettanteil, als auch eine Verringerung desselben durch Testosterontherapie werden allgemein anerkannt. Auch das Fettverteilungsmuster ist hochgradig hormonabhängig. „Schaltstelle“ zwischen Androgenstatus und Körperfettanteil könnte Leptin sein, das in signifikanter negativer Korrelation zum Testosteronspiegel steht und als Botenstoff der Adipozyten am Fettstoffwechsel beteiligt ist.

DHEA-S

Beim Mann erzeugt die Nebennierenrinde 3–4 mg DHEA und 7–14 mg DHEA-S täglich, wobei im Kreislauf zu 99% das Sulfat zirkuliert, da es mit 10 Stunden eine ungleich längere Halbwertszeit hat als DHEA mit 25 Minuten. Das zirkulierende Dehydroepiandrosteron und sein Sulfat sind großteils an Albumin (90%) gebunden, zu 3% an SHBG [3, 11].

Es ist nicht bekannt, ob DHEA bzw. DHEA-S eine spezielle biologische Funktion zugeschrieben werden kann oder ob es nur durch Umwandlung zu DHT und Testosteron wirksam ist [3]. Die „relative androgene Potenz“ wird wie folgt beziffert: Dihydrotestosteron (DHT)-Testosteron-Androstendion-DHEA / DHEA-S = 300-100-10-5 [7].

Als gesichert gilt, daß es mit dem Altern zu einem kontinuierlichen Abfall von DHEA/DHEA-S kommt. Im 5. Lebensjahrzehnt betragen die Spiegel nur mehr 1/3, über

einem Alter von 70 Jahren nur mehr 1/5 im Vergleich zu den Höchstwerten, die zwischen dem 25.–30. Lebensjahr gemessen werden [11]. Auswirkungen auf Parameter wie Körperfettanteil, Körpergewicht oder Muskelmasse wurden äußerst unterschiedlich registriert.

Immer wieder festgestellt wird ein Auftreten von reduzierten DHEA-S Spiegeln bei Diabetes mellitus II. Hyperinsulinämie wird als Grund der reduzierten DHEA-S Spiegel diskutiert, die im Rahmen des metabolischen Syndroms vermehrt auftretende Fettleibigkeit und Hypertension bei diesen Patienten soll durch die reduzierte DHEA-S Konzentration mitbeeinflusst sein [11].

Mehrere Studien zeigen einheitlich einen deutlichen Zusammenhang zwischen niedrigen DHEA-S Spiegeln und erhöhtem Herzinfarktrisiko, wenn auch nicht feststeht, ob das kardiale Ereignis, respektive begünstigende Faktoren wie KHK oder Hypertonie, den DHEA-S Spiegel senken, oder der niedrige DHEA-S Spiegel das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden, anhebt [12].

Im Tierversuch wurden negative Korrelationen zwischen DHEA-S Spiegeln und der Inzidenz von malignen Erkrankungen beschrieben, beim Menschen bestehen noch keine Kenntnisse über diesbezügliche Zusammenhänge.

Sowohl beim Tier, als auch beim Menschen wurden vielfältige Effekte auf verschiedene Funktionen des Immunsystems beschrieben, was wahrscheinlich auch auf die Wirkung des gestiegenen IGF-1-Spiegel zurückzuführen ist.

Wachstumshormon – Melatonin

Die GH-Produktion, die während der Pubertät ihren Höhepunkt erreicht, nimmt von diesem Zeitpunkt an kontinuierlich ab, und zwar mit einer Rate von 14% pro Dekade [3]. In enger Abhängigkeit sinkt auch der insulin-like-growth-factor (IGF-1), der von GH stark beeinflusst wird, so daß hier von einer GH-IGF1-Achse gesprochen werden kann.

Dem reduzierten GH-Spiegel wird eine Assoziation zu verminderter Leistungsfähigkeit, reduzierter Muskelkraft und Knochendichte und auch Neigung zu Übergewicht zugeschrieben [13].

Die Blutspiegel des in der Epiphyse gebildeten Melatonins nehmen im Alter ebenfalls ab. Grundsätzlich ist festzustellen, daß bei Melatonin weniger der Gesamtspiegel als vielmehr Frequenz und Amplitude der Sekretion die Wirkung dieses Hormons bewirkt und beschreibt. Über Symptome und Auswirkungen erniedrigter Melatoninspiegel finden sich nur spärlich Arbeiten. Die Konzentration von Melatonin, für den Schlaf-Wach-Rhythmus mitverantwortlich, ist jedenfalls bei älteren Menschen mit Schlafproblemen geringer als bei solchen ohne Schlaflosigkeit.

HORMONERSATZ MIT TESTOSTERON

Die Hormonersatztherapie hat im wesentlichen zum Ziel definierte Endpunkte wie Muskelkraft oder Osteoporose zu verbessern und hypogonadal bedingte Symptome wie Mangel an Libido, Wohlbe-

finden oder Antrieb auszugleichen. Eine optimale Testosterontherapie sollte selbstverständlich auch DHT und den Östrogenspiegel auf normalem Niveau halten und – als lebenslange Therapie – leicht zu applizieren sein.

Die Möglichkeit zur Therapie (Abb. 2) besteht bei Abwesenheit von Kontraindikationen (Tab. 3), nach 2-maliger Messung des Testosteronspiegels (Testosteron < 3 ng/ml) in Kenntnis des gesamten Hormonstatus, einschließlich freiem Testosteron, SHBG, FSH, LH und entsprechender Klinik des Patienten.

Als momentan gängige Optionen gelten oral zu verabreichende Tabletten, intramuskuläre Präparate, sowohl als Langzeit- als auch als Kurzzeitpräparate, implantierbare Langzeit-Retardkristalle aus reinem Testosteron in Form sogenannter „Pellets“ und Transdermalsysteme, hier sowohl skrotal als auch nicht-skrotal appliziert. Experimentell existieren auch sublinguale und buccale Darrei-

chungsformen. Darüber hinaus ist seit Frühjahr 2000 in den USA ein Testosterongel zugelassen.

Orale Präparate

Alkyliertes Testosteron (Methyltestosteron) verursacht einerseits unerwünschte Veränderungen im Lipidprofil (HDL nimmt ab, LDL steigt) und trägt außerdem ein hohes Risiko an Verursachung eines Leberschadens (hepatozelluläres Karzinom, hämorrhagische Leberzyste, Gelbsucht). Der Gebrauch ist heutzutage obsolet!

Testosteronundecanoat ist als Ester frei von Lebertoxizität und soll eine zufriedenstellende physiologische Blutspiegeldynamik hervorbringen. Einzig die DHT-Spiegel werden supraphysiologisch [3].

Testosteron-Cyclodextrin befindet sich erst im Experimentalstadium.

Intramuskulär verabreichte Präparate

Diese Darreichungsform ist nicht in der Lage, eine normale zirka-

diane Rhythmik zu erreichen, da sie zu hohe Blutspiegel innerhalb der ersten 72 Stunden nach Verabreichung verursacht, die dann über etwa 10–14 Tage konstant abfallen. Die supraphysiologischen Spitzen der ersten 72 Stunden und eine überdurchschnittliche Aromatisierung können zu Gynäkomastie führen, Stimmung- und Libidoschwankungen provozieren oder durch FSH und LH-Unterdrückung zu reversibler Infertilität führen.

17-beta-hydroxyl-Ester, verabreicht auf öliger Basis zur langsamen Ausschwemmung in den Blutkreislauf, müssen zwar im Körper erst hydrolysiert werden, um pharmakologisch aktiv zu werden, umfassen dafür mehrere pharmakologische Optionen, im wesentlichen sowohl die beiden langwirkenden Formen Testosteronenanthat und Testosteroncyptionat als auch das kürzer wirkende Testosteronpropionat.

Transdermale Testosterontherapie

Diese Verabreichungsform scheint von der Pharmakodynamik am besten geeignet zu sein, physiologische Testosteronspiegel zu erzeugen. Testosteron wird hier sowohl skrotal als auch nicht-skrotal appliziert, wobei beim skrotalen Weg (Haut ist hier 20-fach stärker durchblutet) bei normalen Testosteronspiegel und Östrogenspiegel die Erzeugung

Abbildung 2: Diagnoseschema

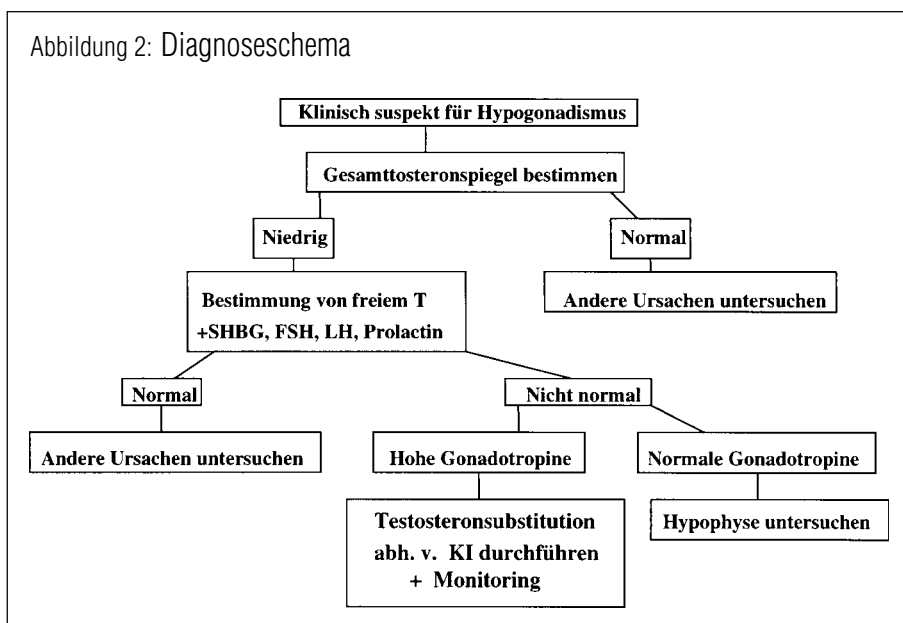


Tabelle 3: Kontraindikationen

BPH, je nach obstruktiver Symptomatik relative bis absolute KI

- Prostatakarzinom
 - Männliches Mammakarzinom
 - Schlafapnoesyndrom
- } absolute KI

erhöhter DHT-Spiegel nachgewiesen wurde, was man auf hohe Konzentrationen der 5-alpha Reduktase der Skrotalhaut zurückführt [3].

Prinzipiell existieren mannigfache Gründe für eine Testosteronsubstitution, die meistens das ganze Leben lang zu erfolgen hat, was auch gleichzeitig bedeutet, daß der Patient über den gesamten Zeitraum hinweg überwacht werden muß. Die zu monitierenden Bereiche sind Leberenzyme, Lipidprofil, Prostatavolumen, PSA und digital-rektaler Befund, Haematokrit und Erythrozytenzahl, sowie Schlafstörungen und emotionales Befinden (Tab. 4).

Relative Kontraindikationen sind BPH, wobei eine fortgeschrittene obstruktive Symptomatik schon als absolute Kontraindikation angegeben wird. Das Prostatakarzinom und, wegen der erhöhten Östrogenspiegel, das männliche Mammakarzinom sind selbstverständlich eine absolute Kontraindikation. Als letzten unabdingbaren Ausschlußgrund gibt die Literatur das Schlafapnoesyndrom an [14] (Tab. 3).

BMD

Zahlreiche Studien der letzten Jahre kommen zu dem einhelligen Schluß, daß Androgentherapie bei Hypogonadismus wirkungsvoll und in den therapeutischen Möglichkeiten zur Prophylaxe oder Therapie von Osteoporose vielversprechend ist [4, 5]. Ob auch eugonadale Männer von einer Testosterontherapie bei Osteoporose profitieren könnten, wird kontrovers beurteilt.

Sexualität

Eine Therapie des Hypogonadismus im Alter scheint Auswirkun-

gen auf die Sexualität zu haben, speziell hinsichtlich der Libido, wenn auch die Placebowirkung in den bekannten Studien durch entsprechendes Design leider nicht immer ausgeschaltet wurde. Verbesserungen der erektilen Funktion konnten weitgehend nicht erzielt werden.

Testosterontherapie bei Patienten mit erektiler Dysfunktion und normalen Testosteronspiegeln brachte keine Verbesserung im Vergleich zu placebokontrollierten Kontrollgruppen.

Wohlbefinden

Für eine Verbesserung von Wohlbefinden und Stimmung bei Zufuhr finden mittlerweile mehrere Arbeiten Hinweise [4], auch wenn sich ein Zusammenhang zwischen der im weitesten Sinne psychischen „Lebensqualität“ einerseits und dem Testosteronspiegel andererseits nicht immer zeigen läßt. Eine Verbesserung des räumlichen Denkens, sowie eine Beschleunigung des Wort- und Redeflusses durch Testosterontherapie bei Hypogonadismus stehen ebenfalls zur Diskussion.

Muskulatur/Körperfettanteil

Es herrscht Einigkeit, daß Testosteronersatztherapie beim hypogonadalen alternden Mann

oder aber supraphysiologische Spiegel beim eugonadalen alternden Mann Muskelkraft und -masse erhöhen. Bei Therapie mit Testosteron kommt es, mehrfach bestätigt, zu signifikanter Gewichtszunahme, Zunahme der „lean body mass“ und Abnahme des Gesamtkörperfetts.

Prostata

Sowohl die benigne Prostatahyperplasie (BPH) als auch das Prostatakarzinom (PCa) sind Erkrankungen des Mannes im fortgeschrittenen Alter. Wenn auch die genaue Rolle der Androgene bei BPH und PCa nicht zufriedenstellend geklärt ist, so kann man doch sicher sagen, daß die Androgensuppression bei beiden Erkrankungen therapeutisch genutzt wird und bei Eunuchen beispielsweise weder eine BPH noch ein PCa entstehen. Es gilt als gesichert, daß der Androgenspiegel kein prädiagnostischer Faktor, also kein Risikofaktor für das PCa ist.

Die meisten Autoren vertreten die Ansicht, daß Testosteron ein Prostatakarzinom nicht induzieren kann, aber ein subklinisches Karzinom in seinem Wachstum beschleunigt. Daher trifft die Hauptsorge das sogenannte latente PCa, da ein bereits manifestes PCa ohnedies niemals testosteronsubstituiert würde. Zumeist mikroskopisch kleine, gut differenzierte Adenokarzinome der Prostata findet man laut Autopsiestudien bei 40% aller 60–70jährigen, mit weiterer Zunahme in jeder Lebensdekade. Das latente PCa wird heute als Frühform des manifesten PCa angesehen. Die Häufigkeit ist in fast allen ethnischen Gruppen gleich groß, was

Tabelle 4: Monitoring

- Leberenzyme
- Lipidprofil
- Prostatavolumen
- PSA-Wert
- Haematokrit
- Erythrozytenzahl
- Schlafstörungen
- Emotionales Befinden
- Digital-rektaler Befund

in Diskrepanz zu den unterschiedlichen Inzidenzzahlen des manifesten PCa steht, wofür als These auch ein Einfluß des Testosteronspiegels diskutiert werden muß [9].

Bei Substitution wird ein Ansteigen der Werte für PSA und Prostatavolumen festgestellt, die Werte stiegen jedoch nie über den Normbereich des eugonadalen Patienten hinaus an. Testosterontherapie mit der Induktion physiologischer Spiegel soll daher weder den PSA-Wert noch das Prostatavolumen in den pathologischen Bereich führen. Es muß darauf hingewiesen werden, daß die bekannten Untersuchungen nur Kurzzeiteffekte kontrollieren. Eine Klärung des Langzeitriskos steht aus.

Bei der Genese einer BPH ist DHT, das Hauptandrogen der Prostata, nicht alleine beteiligt, da die DHT-Spiegel in der normalen Prostata denjenigen im Prostatagewebe der BPH-Patienten entsprechen. Ein Trend zu erhöhtem BPH-Risiko besteht bei erhöhtem Östrogenspiegel, lower urinary tract symptoms (LUTS) oder Prostatavolumen korrelieren jedoch nicht mit dem Testosteronspiegel.

Bei Behandlung kommt es zu einer Vergrößerung der Prostata: sowohl Volumen, als auch die obstruktive Symptomatik werden durch die Therapie in den Bereich des eugonadalen Patienten mit BPH gebracht.

Kardiales Risiko

Potentiell negative Langzeiteffekte auf das kardiovaskuläre Risiko unter Testosterontherapie sind

nicht bekannt. Es konnten bisher mehrere Studien plausibel nachweisen, daß zwischen endogenem Testosteronspiegel und koronarem Risiko kein negativer Zusammenhang besteht: Weder für den Zeitpunkt des Ereignisses, noch als prädiktiver Faktor für zukünftige Herzereignisse zeigt der Blutandrogenspiegel eine Signifikanz [15].

Einige Studien kommen gar zu dem Schluß, daß Hypotestosteronämie als Risikofaktor für Herzkrankheiten zu identifizieren ist, wobei die Frage zu erheben ist, ob der niedrige Testosteronspiegel eine koronare Herzkrankheit (KHK) oder umgekehrt eine KHK einen niedrigen Testosteronspiegel mitverursacht. Das Verhältnis von Testosteron und Blutlipidprofil ist komplex und in seinen Mechanismen nur bedingt bekannt. Die Effekte werden durch die Wirkung von Testosteron auf die Leberlipaseaktivität erklärt. Aufgrund der aktuellen Datenlage scheint das kardiale Risiko durch Testosterontherapie als gering eingestuft zu werden.

HORMONERSATZ MIT DHEA-S

Wenn auch bisherige Versuche die Rolle von DHEA-S sehr vielfältig und für die Zukunft vielversprechend erscheinen lassen, erlaubt es die Datenlage zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht, den – wie zum Beispiel in den USA unkontrolliert geübten – Gebrauch in Form von DHEA-Präparaten zu therapeutischer Nutzung zu empfehlen. Auswirkungen auf Parameter wie Körperfettanteil, Körpergewicht oder Muskelmasse

werden bei Substitutionstherapie unterschiedlich beobachtet und sind mit Vorsicht zu bewerten [11]. Ein Einfluß auf den Knochenstoffwechsel wurde, mit Ausnahme einer Arbeit, nicht festgestellt. Auswirkungen auf Verhalten und Wohlbefinden werden ebenfalls kontrovers diskutiert. Verbesserung von Schlafqualität, Wohlbefinden und besserer Umgang mit Stress, nicht eine Änderung der Libido, wurden berichtet.

Immerhin ist durch den „over the counter“-Verkauf in den USA vorsichtig abschätzbar, daß exogene DHEA-Zufuhr keine negativen Effekte erwarten läßt. Einige kleine Studien zeigten bei exogener DHEA-S Zufuhr keinen negativen Effekt auf den PSA-Spiegel. Als gesichert gilt ein Ansteigen des IGF-1-Spiegels bei DHEA-S-Therapie. Mangels pharmazeutischer Präparate wäre eine Substitution in Österreich nur mit Magistraliter-Zubereitungen denkbar.

HORMONERSATZ MIT WACHSTUMSHORMON

Beschrieben werden bei Substitutionstherapie mit GH ein Anstieg des Osteocalcinspiegels, ein Absinken der Hydroxyprolinausscheidung und eine Verbesserung der BMD, sowie Körperfettanteilabnahme und Muskelmassenzunahme; eine Auswirkung auf das Wohlbefinden wird widersprüchlich beurteilt.

Bei den Wirkungen der Androgene auf die Haut, wie zum Beispiel auf die Behaarungssituation, wurde in einer Studie ein signifikanter Einfluß des GH-Spiegels auf die Funktionen der Androgene ge-

zeigt, was exemplarisch die komplexe gegenseitige Beeinflussung und Abhängigkeit der Hormonsysteme zeigt.

Eine Langzeittherapie birgt folgende Risiken: Induzierung eines nicht-Insulin-abhängigen Diabetes mellitus, eines Karpaltunnelsyndroms, sowie Wasser- und Salzretention [13].

Insgesamt ist die Datenlage bei DHEA-S, GH und Melatonin spärlich, jegliche therapeutische Chancen-Risiken-Rechnung ist daher vorsichtig zu stellen. Den Prinzipien der „evidence-based medicine“ halten Versprechen und Vorstellungen von therapeutischen Erfolgen wohl noch nicht stand.

FAZIT

Wenn auch Hypotestosteronämie nicht regelmäßig mit spezifischen Symptomen einhergeht, respektive die dem Hypogonadismus zugeschriebene Klinik auch ohne Testosteronmangel vorliegen kann, so ist doch heutzutage die Ersatztherapie, sowohl oral, als auch transdermal appliziert, bei strenger Indikation als Option der modernen Urologie zur Erhöhung und Erhaltung der Lebensqualität im Zuge des Alterungsprozesses anzusehen. Neben zahlreichen zu erwartenden positiven Auswirkungen, weniger auf die Sexualität, dafür deutlich auf somatische Parameter, ist hierbei ein nicht auszuschließender negativer Einfluß auf die Prostata zu beachten, weshalb bei Substitutionstherapie die regelmäßige, engmaschige Kontrolle durch den Facharzt zu fordern ist.

Bei Patienten mit erniedrigten Testosteronspiegeln sind nach den Kriterien und Prinzipien der „evidence-based medicine“ positive Auswirkungen der Ersatztherapie auf die Knochendichte, die Muskelmasse und den Körperfettanteil, sowie auf die Libido weitgehend abgesichert, Hoffnungen auf Verbesserung der erektilen Funktion sollten jedoch dem Patienten gegenüber relativiert werden.

Mehrere Studien stellen eine Wechselwirkung von Androgenen und Wohlbefinden, Antrieb oder Leistungsfähigkeit fest, die Frage, inwiefern diese Kriterien jedoch objektiv meßbar sind und nicht auch durch andere Einflüsse, wie das Alter, den sozialen Status oder chronische Krankheit und Medikamenteneinnahme, zu stark überlagert werden, ist jedoch schwierig zu beurteilen.

Aus dem aktuellen Wissensstand, ohne Langzeitstudien mit einheitlichen Therapiekriterien- und Protokollen ist das Risiko von Nebenwirkungen und Auswirkungen auf das Prostatakarzinom und das kardiovaskuläre System nicht ausreichend zu quantifizieren, der Patient sollte darüber ausreichend informiert und aufgeklärt werden.

Die Diskussion um DHEA/DHEA-S, GH und Melatonin ist bei Durchsicht der zugrundeliegenden, spärlichen Literatur und Anlegen des schon erwähnten Prinzipes der „evidence-based medicine“ nicht verständlich. Hier ist eine zurückhaltende, beratende und aufklärende Position des behandelnden Arztes zu empfehlen. Positive Auswirkungen einer Substitutionstherapie dürfen zwar angenommen und diskutiert wer-

den, sind jedoch wohl kaum als gesichert einzustufen.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß bei DHEA-S und Melatonin keine negativen Auswirkungen bei Therapie bekannt sind, ist bei erniedrigten Werten und Insistieren des Patienten eine medikamentöse Unterstützung zumindest denkbar, jedoch sicher nicht zu propagieren.

Literatur:

1. Gooren LJG. The age related decline of androgen levels in men: clinically significant? *Br J Urol* 1996; 78: 763–8.
2. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease and changing sex hormone levels in middle-aged men: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin End Met* 1991; 72: 1016–23.
3. Morales, Carson, Heaton, McClure. Handout – State of the art – PADAM. Presented at the Congress of Urology, Dallas, 1999.
4. Wang C, Eyre DR, Clark R, Kleinberg D, Newman C, Iranmanesh A, Veldhuis J, Dudley RE, Berman N, Davidson T, Barstow TJ, Sinow R, Alexander G, Swerdloff RS. Sublingual testosterone replacement improves muscle mass and strength, decreases bone resorption and increases bone formation markers in hypogonadal men. *J Clin End Met* 1996; 81: 3654–62.
5. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin End Met* 1997; 82: 2386–90.
6. Tenover JL. Androgen therapy in aging Mennett-Camino-Estilo biology and clinical applications of androgens. Wiley-Liss Inc. 1996; 309–20.
7. Tserotas K. Andropause and the aging male. *Arch Andrology* 1998; 40: 87–93.
8. Jannini EA, Screponi E, Carosa E, Pepe M, Lo Giudice F, Trimarchi F, Benvenga S. Lack of sexual activity from erectile dysfunction is associated with a reversible reduction in serum testosterone. *Int J Androl* 1999; 22: 385–92.
9. Morley JE, Perry HM 3rd, Kaiser F, Kraenzle D, Jensen J, Houston K, Mattammal M, Perry HM Jr. Effects of

testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. J Amer Ger Soc 1993; 41: 149–52.

10. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrick P, Ross C. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12 month randomized controlled trial. J Clin End Met 1997; 82: 1661–7.

11. Khorram O. DHEA, a hormone with multiple effects. Curr Opin Obstet Gynecol 1996; 8:351–4.

12. Barrett-Connor EL, Khaw KT, Yen SSC. A prospective study of DHEAS, mortality and cardiovascular disease. N

Engl J Med 1996; 315: 1519–24.

13. Martin FC, Yeo AL, Sonksen PH. GH-secretion in the elderly: aging and the somatopause. Baillière's Clin Endo Met 1997; 11: 223–50.

14. Morales A, Jeremy P, Heaton W, Culley C, Carson. Andropause: A misnomer for a true clinical entity. J Urol 2000; 163: 705–12.

15. Barrett-Connor E, Khaw KS. Endogenous sex hormone levels and cardiovascular risk in men. A prospective population based study. Circulation 1998; 78: 539–43.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof.

*Dr. med. Paul Schramek
Krankenhaus der Barmherzigen
Brüder, Urologische Abteilung
A-1020 Wien,*

Große Mohrengasse 9

E-mail: khbb.urologie@magnet.at

<http://members.magnet.at/>

khbb.urologie

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)