

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Hormontherapie beim alternden
Mann: Indikation, Methodik und
Risiken**

Jungwirth A

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 1999; 6 (Sonderheft

2) (Ausgabe für Österreich), 20-23

Homepage:

www.kup.at/urologie

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

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

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

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

HORMONOTHERAPIE BEIM ALTERNDEN MANN: INDIKATION, METHODIK UND RISIKEN

EINLEITUNG

Die Serumtestosteronspiegel nehmen beim alternden Mann ab. Beginn, Geschwindigkeit und Ausmaß sind variabel. Zur Zeit existieren keine indikativen Parameter, mit denen ein altersbedingter Hypogonadismus vorausgesagt werden kann. Das Testosterondefizit unterliegt einer großen individuellen Varianzbreite. Rund 20 % der über 60-jährigen Männer leiden an einem Hypogonadismus, wobei die Testosteronkonzentrationen in der Regel im subnormalen Bereich liegen [1].

Für die klinische Praxis ergibt sich, daß eine Androgensupplementierung nur bei Männern mit einem Androgendefizit und entsprechenden Auswirkungen auf die androgenen Zielorgane angezeigt ist.

KLINISCHE MANIFESTATION DES ANDROGENDEFIZITS

Den Urologen sind die Manifestationen der chirurgischen oder chemischen Kastration im Rahmen der hormonellen Therapie des Prostatakarzinoms sehr gut bekannt. Ein ähnliches Krankheitsbild – jedoch subtiler in der Ausprägung – entwickelt der Patient mit einem PADAM. Zahlreiche körperliche Veränderungen beim alternden Mann können auch mit Wachstumshormon (GH), epidermalen Wachstumsfaktoren (EGF), Insulin-like Growth Factor (IGF), Melatonin etc. in Zusammenhang gebracht werden.

Generell kann ein Androgenmangel zu folgenden Veränderungen führen:

- Libidostörungen und Abnahme der spontanen nocturnen Erektionen
- Reduktion physischer und intellektueller Aktivität
- Depression und Reizbarkeit
- Anämie
- Verminderung der Muskelmasse und Muskelstärke
- Abnahme der Knochendichte
- Zunahme des viszeralen Fetts
- Erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil

HORMONELLE ABKLÄRUNG

Die Testosteronkonzentrationen im Plasma variieren. Mindestens zwei Bestimmungen in der ersten Tageshälfte sind erforderlich. Der genaueste Parameter ist das bioverfügbare Testosteron. Die Bestimmung des Gesamttestosterons ist ausreichend. Additive Messungen des SHBG erhöhen die Aussagekraft. Hohe Prolaktin Spiegel können auf ein Prolaktinom hinweisen.

Vor Beginn einer Testosterontherapie ist eine genaue Untersuchung der Prostata mit Bestimmung des PSA, der Lipidprofile (kardiovaskuläre Parameter), des Blutbilds, des Hämatokrits und der Leberwerte erforderlich.

ANDROGENSUPPLEMENTIERUNG

Richtlinien für die Androgensupplementierung beim hypogonadalen Mann wurden von Morales et al. [2] erstellt. Die

ideale Testosteronsubstitution soll folgende Anforderungen erfüllen:

- a) Das Androgen muß die Eigenschaft besitzen, zu Östradiol (E₂) aromatisiert zu werden. Hormonelle Effekte auf das Gehirn, den Knochen und die Lipidprofile erfolgen – zumindest partiell – via Östrogene.
- b) Die Metabolisierungsrate zu Dihydrotestosteron sollte niedrig sein, zumal die Aktivierung der Prostata über DHT, den hochaktiven, intrazellulären Metaboliten, erfolgt.
- c) Die Applikationsmethode soll physiologische Langzeitspiegel gewährleisten und supra-physiologische bzw. infra-physiologische Werte vermeiden (Roller Coaster Effect).
- d) Nebenwirkungen und ökonomische Aspekte sind zu berücksichtigen.

Zur Zeit sind orale, intramuskuläre, transdermale und implantierbare Systeme [3] verfügbar (Tabelle 1):

1. Orale Applikation

Wegen der geringen Effizienz und der Hepatotoxizität darf methyliertes Testosteron, wie z. B. 17-alpha-Methyltestosteron, nicht mehr verwendet werden. Testosteronundekanoat (Andriol) wird lymphogen resorbiert. Eine dreimal tägliche orale Applikation ist notwendig, woraus erhebliche Schwankungen der Plasmaspiegel resultieren. Andriol führt zu hohen DHT-Spiegeln (Abb. 1).

2. Intramuskuläre Applikation

Die intramuskuläre Substitution ist effektiv und wurde bislang

routinemäßig eingesetzt. Unmittelbar nach der Applikation sind hohe und knapp davor subphysiologische Spiegel nachzuweisen (Abbildung 2). Das 17-beta-Hydroxyl-Testosteron ist die am häufigsten verwendete Depotformulierung. Testosteronester werden in Baumwollpflanzen oder Sesamöl suspendiert. Die Testosteronester haben primär keine androgene Aktivität und müssen zu Testosteron hydrolysiert werden. Testosteronönanthat oder Testosteroncipionat müssen in 2- bis 4wöchigen Intervallen appliziert werden. Sie galten bislang als Goldstandard der Testosteronsubstitution.

Bei richtiger Indikationsstellung führen die Testosteronester zur Verbesserung der Libido, des Antriebs und der Stimmungslage, falls ein kausaler Zusammenhang dieser Symptome mit einem Androgenmangel besteht. Supraphysiologische Konzentrationen, wie sie am 2. Tag nach der Injektion auftreten können, führen zu Gefühlsschwankungen und zur Erhöhung des Aggressionspotentials.

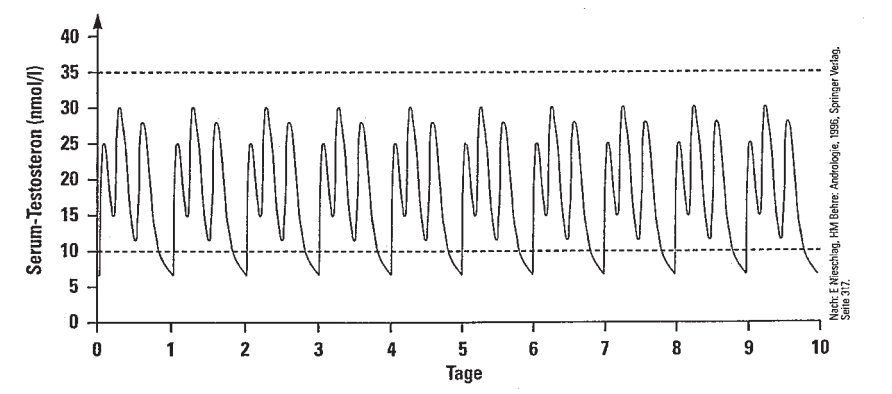
3. Transdermale Applikation

Transdermale Systeme mit nativem Testosteron sind gegenwärtig die modernste Behandlungsform [4]. In Österreich ist das skrotale Pflaster (Testoderm) verfügbar, mit dem physiologische Testosteronkonzentrationen unter Imitation der zirkadianen Rhythmik erzielt werden, falls die Pflaster abends auf die Skrotalhaut aufgebracht werden (Abb. 3). Nachteilig sind die erforderlichen wöchentlichen Rasuren der Skrotalhaut und die relativ hohen DHT-Werte sowie die höheren

Tabelle 1: Applikationsmethoden und Dosierung von Testosteron

Oral 17-alpha-Methyltestosteron Testosteronundekanoat	toxisch 80–160 mg/täglich	nicht indiziert Spiegel schwanken 5-alpha-DHT hoch
Injizierbar Testosteronönanthat Testosteroncipionat	200–250 mg/2- bis 3wöchentlich 200 mg/2wöchentlich	Roller Coaster-Effekt
Transdermal Skrotal Nichtskrotal	15 mg/täglich (1 Patch) Freisetzungsmenge: 6 ml/ 24 h (= Freisetzungsrate von 6 ml/24 h) 6 mg/täglich	Relativ konstante Testosteronspiegel Rasur des Skrotums Compliance Enhancer Dermatitis
Implantat Kristalline Implantate	3–6 Implantate/ halbjährlich	Irreversibel bei Komplikationen
In klinischer Erprobung 19-Nortestosteron Testosteroncyclodextrin (sublingual) Testosteronundecanoat intramuskulär Testosteronbuciclat		

Abbildung 1: Testosteronspiegel unter oralem Testosteronundecanoat



Kosten und die Motivation, das Pflaster täglich zu wechseln. Transdermale Systeme gewährleisten allerdings einen gleichmäßigeren und natürlichen Ersatz.

4. Testosteronimplantate

Diese Form der Therapie wird seit Beginn der pharmakologischen Testosteronsynthese ange-

wandt. Die subkutanen Implantate haben einerseits den Vorteil, daß natives Testosteron verwendet und physiologische Testosteronspiegel über 4 bis 6 Monate erzielt werden können. Nachteilig sind die Platzierung mittels Troicar und die Entfernung der entleerten Implantate. Kommerziell stehen zur Zeit keine Präparate zur Verfügung.

Abbildung 2: Testosteronspiegel nach i.-m. Injektion von Testosteronönanthrat

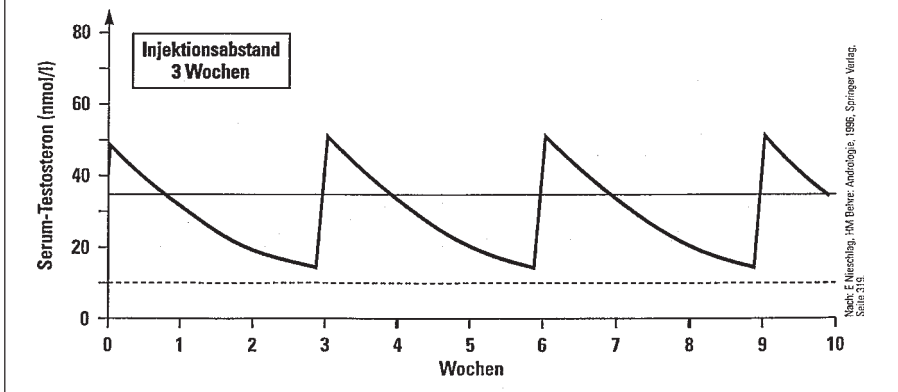
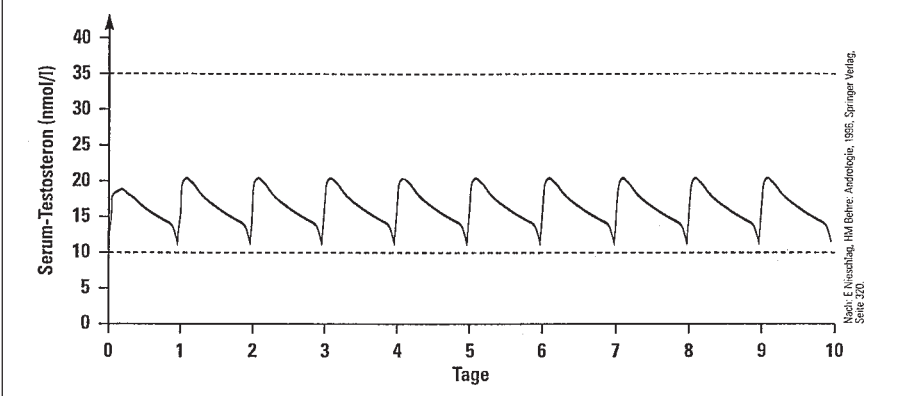


Abbildung 3: Testosteronspiegel unter skrotaler transdermaler Applikation (Testoderm)



5. Substanzen in Erprobung

Die WHO unterhält ein Steroidsyntheseprogramm mit der Zielsetzung, neue Testosteronester zu entwickeln. Eine dieser Substanzen ist das Testosteron-trans-4-n-butylcyclohexyl-carboxylat (Testosteron-Buciclat). Mit 600 mg können physiologische Testosteronwerte über 3 Monate aufrecht erhalten werden. Supraphysiologische Konzentrationen wurden nicht gemessen. Testosteron-Mikrokapseln werden geprüft. Schwierigkeiten bestehen mit der Stabilität und konstanten Testosteronfreisetzung.

Das 19-Nortestosteron [5] wird nicht zu DHT metabolisiert. Nachdem die Wirkung von Testosteron auf die Prostata via Reduktion zu Dihydrotestosteron abläuft, wäre durch die Einführung einer derartigen Substanz das Prostatarisiko theoretisch zu minimieren.

6. Dehydroepiandrosteron (DHEA)

DHEA kann oral appliziert werden und führt in Dosierungen über 100 mg zu einem Anstieg des zirkulierenden Testosterons. Die in den öffentlichen Medien zum Teil immer wieder propa-

gierten spezifischen Effekte des DHEA und damit Vorteile gegenüber Testosteron sind wissenschaftlich nicht erwiesen. Obwohl die potentielle Toxizität von exogenem DHEA bis heute nicht vollständig geklärt wurde, ist DHEA in den USA auch ohne ärztliche Verschreibung erhältlich. In einem Symposium der International Health Foundation über DHEA wurde diese Substanz für die Therapie nicht empfohlen.

DOSIERUNG

Bei der Dosierung ist zu beachten, daß alternde Männer mit PADAM eine persistierende intrinsische Androgenproduktion aufweisen. Exogene Androgene blockieren die hypophysäre LH-Sekretion und als Folge davon die restierende Androgenproduktion in den Leydigzellen. Bei zu geringer Dosierung kann trotz exogener Testosteronzufuhr der Blutspiegel nicht ansteigen. Exogene Androgene müssen daher ausreichend dosiert werden, um das zirkulierende Testosteron entsprechend zu erhöhen [6].

TESTOSTERONEFFEKTE BEIM ALTERNDEN MANN

Daten aus einigen wenigen prospektiv kontrollierten Studien weisen auf positive Wirkungen der Testosteronsupplementierung bei alternden Männern mit niedrigem Testosteron hin. Tenover [1] konnte eine Zunahme der Knochendichte gegenüber Placebo beobachten. Weiters wurde

ein anaboler Effekt auf die Muskulatur vermerkt [7, 8]. Das LDL-Cholesterin sinkt als Indikator für eine Verbesserung des atherogenen Lipidprofils [1, 9].

NEBENWIRKUNGEN

Bisher existieren keine relevanten Hinweise, wonach exogenes Testosteron das Wachstum der BPH fördert [10, 11]. Limitierende Faktoren für die Androgenzufuhr bei alternden Männern sind nach wie vor die Aktivierung der BPH und des Prostatakarzinoms. Carruthers konnte keine erhöhte Karzinominzidenz bei 1000 Männern unter exogenem Testosteron beobachten [12].

Regelmäßige Bestimmungen des PSA und die rektale Palpation sind erforderlich, um ein Prostatakarzinom auszuschließen. Sicher ist, daß Androgene ein klinisch manifestes Prostatakarzinom stimulieren. Ob Androgene die Entwicklung klinischer aus präklinischen Karzinomen fördern, ist nicht gesichert.

Tabelle 2: Kontrolle unter Testosterontherapie

- Physische Aktivität, intellektuelle und kognitive Funktionen
- Sexualität (Libido, Erektion)
- Körpergewicht
Body Mass Index
Muskelkraft
- Labor (Gonadotropine, Testosteron, Östradiol, Erythropoese, Hämatokrit, Hämoglobin, Leberfunktion)
- Prostata (Volumen, PSA, Uroflow)
- Knochendichte

Durch die Kombination mit einem 5-alpha-Reduktasehemmer ist ein protektiver Effekt auf die Prostata wahrscheinlich. Supraphysiologische Testosteronspiegel können zu Schlafapnoe, Hepatotoxizität und Gynäkomastien führen. Regelmäßige Kontrollen unter der Therapie sind obligat (Tabelle 2).

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Androgensupplementierung ist bei hypogonadalen alternden Männern zielführend. Bisher vorliegende Daten aus prospektiv kontrollierten Studien zeigen eine Abnahme des viszeralen Fetts, Zunahme der Muskelstärke (anaboler Effekt) und positive Wirkungen auf die Knochendichte. Mit der transdermalen Applikation steht die Möglichkeit einer verbesserten und weitgehend physiologischen Ersatztherapie zur Verfügung.

Literatur

1. Tenover JL. Androgen efficiency in aging men. *The Aging Male* 1998; 1 (Suppl 1): 16 (Abstract 030).
2. Morales A, Bain J, Ruijs A, Chapdelaine A, Tremblay RR. Clinical practice guidelines for screening and monitoring male patients receiving testosterone supplementation therapy. *Int J Impotence Res* 1996; 8: 95–7.
3. Eckardstein S von, Nieschlag E. Pharmacology, pharmacokinetics and effect/side effects of different androgen preparations. *The Aging Male* 1998; 1: 28–34.
4. Behere HM, Nieschlag E. Different approaches to androgen replacement in elderly man. *The Aging Male* 1998; 1 (Suppl 1): 4 (Abstract 007).

5. Sundaram K. MENT, a new candidate for hormone replacement therapy with reduced effect on prostate growth. *The Aging Male* 1998; 1 (Suppl 1): 18 (Abstract 035).

6. World Health Organisation. Nieschlag E, Wang C, Handelsman DJ, Swerdloff RS, Wu F, Einer-Jensen N, Waites G. Guidelines for the use of androgens. WHO, Geneva, 1992.

7. Wang C, Eyre R, Clark D, Kleinberg C, Newman I, Veldhuis R et al. Sublingual testosterone replacement improves muscle mass and strength, decreases bone resorption and increases bone formation marker in hypogonadal men – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3654–62.

8. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, Patrick P, Ross C. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12 month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1661–2.

9. Zglicynski S, Ossowski M, Slowinska, Szrednickaa J, Brezinska A, Zglicynski W, Soszynski P. Effects of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men. *Atherosclerosis* 1996; 121: 35–43.

10. Meikle AW, Arver S, Dobs AS, Adolfsson J, Sanders SW, Middleton RG et al. Prostate size in hypogonadal men treated with a nonscrotal permeation-enhanced testosterone transdermal system. *Urology* 1997; 49: 191–6.

11. Behere HM, Bohmayer J, Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age matched controls. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 341–9.

12. Carruthers M. HRT for the aging male – a clinical study in 1.000 men. *The Aging Male* 1998; 1 (Suppl 1): 34 (Abstract 067).

Korrespondenzadresse:

OA Dr. A. Jungwirth
Abteilung für Urologie, a. ö.
Landeskrankenhaus Salzburg,
5020 Salzburg, Müllner
Hauptstraße 48

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](#)