

Ist ein Testosteronmangel behandlungsbedürftig?

Und wenn ja, wie?



MARKT
APOTHEKE
GREIFF

Wirkt Testosteron kardioprotektiv?

Widersprüchliche Studienlage!

Prospektive Studie aus Schweden bestätigt, dass hohe **endogene** Testosteron-Konzentrationen mit einem Schutz vor kardiovaskulären Komplikationen verbunden sind.

(2416 Männer im Alter von 69 bis 81 Jahren, Autoren J Am Coll Cardiol 2011; 58: 1674).

Aber allgemeine Annahme: Androgene erhöhen das kardiovaskuläre Risiko

Gründe dafür sind:

- Frühzeitige Atherosklerose bei Athleten mit Anabolikaabusus
- Atherogenes Lipidprofil bei Frauen mit Hirsutismus
- HDL-Cholesterinabfall bei Jungen in der Pubertät

Ist eine Testosteron-Substitution beim LOH dann überhaupt sinnvoll?



MARKT
APOTHEKE
GREIFF

© Marie Greiff (Apothekerin), Michael Greiff (Apotheker), Silke Uhlendahl (Heilpraktikerin)

Substitutionstherapie mit supraphysiologischer Testosterondosis

- atherogenes Lipidprofil mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (HDL-Cholesterin-Reduktion)

Substitutionstherapie mit physiologischen Testosterondosierungen

- günstiger Einfluss auf Lipidprofil (signifikante Reduktion von LDL)
- Günstiger Einfluss auf Fettstoffwechsel und Fettverteilung (Reduktion der viszeralen Fettmasse)
- Verbesserung der Insulinsensitivität
- **Senkung des kardiovaskulären Risikos**



© Marie Greiff (Apothekerin), Michael Greiff (Apotheker), Silke Uhlendahl (Heilpraktikerin)



Einfach ersetzen was fehlt?!?

TRT - Testosterone Replacement Therapy

Für eine TRT spricht:

Signifikante Steigerung der Überlebensraten hypogonadaler Männer (Bouma J et al. NHG Standaard Seksuele klachten; 2015)

Gegen eine TRT spricht:

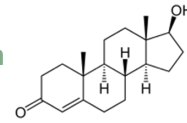
- erhöhtes Risiko der Verschlimmerung bereits bestehender Erkrankungen
- bestehende Prostataerkrankung
- erhöhter Hämatokritwert
- hohes kardiovaskuläres Risiko (nicht bei physiologischen Dosen!)
- obstruktive Schlafapnoe

Die TRT wird von der US-amerikanischen FDA und von der Endocrine Society of Australia nur für Fälle von „klassischer“ oder irreversibler AD und **nicht für „funktionelle“, alters- oder komorbiditätsbedingte AD empfohlen.**

© Marie Greiff (Apothekerin), Michael Greiff (Apotheker), Silke Uhlendahl (Heilpraktikerin)



In Deutschland zugelassene Indikationen für die Substitution



Bei folgenden **zugelassenen Indikationen** wird Testosteron parenteral, peroral, und extern angewendet, sofern ein Mangel nachgewiesen wurde:

- **Behandlung des Hypogonadismus** bei Männern und Knaben
(nach Kastration, Unterfunktion der Hypophyse/Hypothalamus, Eunuchismus, Störung der Spermatogenese durch Androgenmangel, endokrine Impotenz, männliche klimakterische Symptome)
- übermäßigem Längenwachstum
- Pubertas tarda (verspätete Pubertät)
- Androgenmangel-bedingter Osteoporose
- chronischer Form der aplastischen Anämie

© Marie Greiff (Apothekerin), Michael Greiff (Apotheker), Silke Uhlendahl (Heilpraktikerin)



Zugelassene bioidentische Testosteronpräparate



© Marie Greiff (Apothekerin), Michael Greiff (Apotheker), Silke Uhlendahl (Heilpraktikerin)



Risiken der transdermalen Substitution

- Je nach Fertigarzneimittel beträgt die anzuwendende Tagesmaximaldosis : 69 – 250 mg Testosteron.
- Die Bioverfügbarkeit einer Gelzubereitung liegt gemäß Herstellerangaben bei 10 – 12 %.
- **Endogene Testosteron-Synthese des Mannes: 5 – 7 mg**



Hinweis:

bei der Dosistitration sollte außerdem berücksichtigt werden, dass die physiologischen Testosteron-Spiegel mit steigendem Alter zurückgehen.

Transdermale Zubereitungen: was passiert dann mit so viel Hormon?

© Marie Greiff (Apothekerin), Michael Greiff (Apotheker), Silke Uhlendahl (Heilpraktikerin)



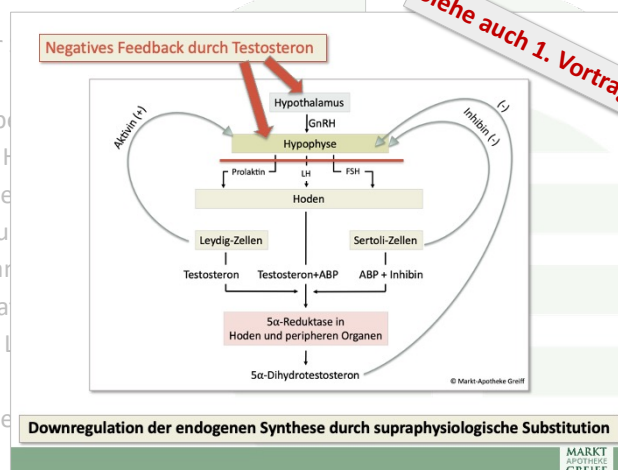
Transdermale Zubereitungen: was passiert mit so viel Hormon?

- Downregulation der endogenen Synthese

- Unterdrückung der

- Unerwünschte Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, empfindlicher oder Prostatadrüse, Stimmungsschwankungen, Anstieg des Hämoglobins, Veränderung der

- Unerwünschter Me



Siehe auch 1. Vortrag

© Marie Greiff (Apothekerin), Michael Greiff (Apotheker), Silke Uhlendahl (Heilpraktikerin)



Transdermale Zubereitungen: was passiert mit so viel Hormon?

- Downregulation der endogenen Synthese
- Unterdrückung der Spermienproduktion
- Unerwünschte Nebenwirkungen
(Kopfschmerzen, Haarausfall, die Entwicklung schmerzhafter, empfindlicher oder vergrößerter Brustdrüsen, Veränderungen der Prostataadrüse, Durchfall, Schwindel, Anstieg des Blutdrucks, Stimmungsschwankungen, Anstieg der roten Blutkörperchen, Anstieg des Hämatokrits, Anstieg des Hämoglobinwertes, Veränderung der Lipidspiegel, ...)
- Unerwünschter Metabolismus in DHT und Estradiol

© Marie Greiff (Apothekerin), Michael Greiff (Apotheker), Silke Uhlendahl (Heilpraktikerin)



Transdermale Zubereitungen: wohin mit so viel Gel?

Anwendungsempfehlung der Hersteller:

Tragen Sie das Arzneimittel in einer dünnen Schicht möglichst großflächig auf die trockene, saubere und gesunde Haut des rechten und linken Oberarms sowie den Schultern auf.

Vor dem Anziehen lassen Sie das Gel mindestens 3 bis 5 Minuten trocknen.

Nach der Anwendung müssen die Hände gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden.

Für 6 – 8 Stunden sollte nicht geduscht, oder gebadet werden.



Kurios!

Hersteller empfehlen bei mehreren Hüben und damit viel Gel, die Dosis am Bauch aufzutragen ...

...wo die Aromatase im Fettgewebe lauert!

© Marie Greiff (Apothekerin), Michael Greiff (Apotheker), Silke Uhlendahl (Heilpraktikerin)



Kontamination – ein riesiges Risiko!

Folgende Vorsichtsmaßnahmen werden für den Patienten empfohlen:

- Waschen Sie sich die Hände mit Wasser und Seife nach dem Auftragen des Gels.
- Bedecken Sie die Anwendungsfläche mit einem Kleidungsstück, sobald das Gel getrocknet ist.
- Waschen Sie die Anwendungsfläche vor engem Kontakt mit einer anderen Person oder, wenn dies nicht möglich ist, tragen Sie Kleidung, z.B. ein Hemd oder ein T-Shirt, die die Anwendungsfläche während des Kontakts bedeckt.
- Tragen Sie Kleidung (z.B. ein Hemd mit langen Ärmeln), die die Anwendungsfläche während der Kontaktzeiten mit Kindern bedeckt

Schwangere Frauen dürfen keinerlei Kontakt mit Hautpartien haben, auf die Testogel aufgetragen wurde.

Dieses Arzneimittel kann zur Vermännlichung des Ungeborenen führen.

Im Falle eines Kontaktes ist, wie oben empfohlen, die Kontaktfläche so bald wie möglich mit Wasser und Seife zu waschen.

Wenn Ihre Partnerin schwanger wird, müssen Sie die Ratschläge hinsichtlich der Vermeidung einer Übertragung des Testosterongels befolgen.

Patienten sollten unbedingt gut und immer wieder aufgeklärt werden!

© Marie Greiff (Apothekerin), Michael Greiff (Apotheker), Silke Uhlendahl (Heilpraktikerin)



Kontraindikationen für die Testosteron-Substitution

Absolute Kontraindikationen:

- Bestehendes Prostata- oder Mammakarzinom beim Mann

Relative Kontraindikationen:

- Erhöhtes Risiko für ein Prostata- oder Mammakarzinom
- Harnabflussstörung durch eine benigne Prostatahyperplasie
- Erhöhter Hämatokrit (>52%)
- Unbehandelte obstruktive Schlafapnoe
- Unbehandelte schwere Herzinsuffizienz



Wang et al. 2010, Bhasin et al. 2010

© Marie Greiff (Apothekerin), Michael Greiff (Apotheker), Silke Uhlendahl (Heilpraktikerin)



Also besser KEIN Testosteron für PADAM?

Wichtige klinische Ziele:

Strategien zur Steigerung der Testosteronproduktion und
Testosteronkonzentration bei Männern **ohne** die potenziellen
Nachteile einer TRT

Vielleicht besser Progesteron ?

© Marie Greiff (Apothekerin), Michael Greiff (Apotheker), Silke Uhlendahl (Heilpraktikerin)



Progesteron – ein protektives Gestagen für den Mann?

Behauptungen der populären Hormonliteratur:

- durch die „Hemmung“ der 5 α -Reduktase schützt Progesteron Männer vor Krebs
- Durch die „unterdrückte“ Umwandlung von Testosteron in DHT kann dem androgen bedingten Haarausfall entgegen gewirkt werden

Stimmt das?

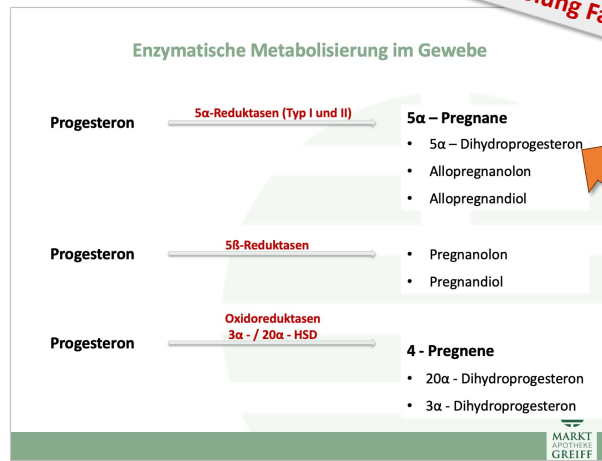
Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es dafür keine wissenschaftlichen Belege!!!

© Marie Greiff (Apothekerin), Michael Greiff (Apotheker), Silke Uhlendahl (Heilpraktikerin)



Was ist wissenschaftlich fundiert?

Wiederholung Fachseminar I



- Wenn Progesteron lokal in höherer Konzentration vorliegt, ist es das bevorzugte Substrat der 5α-Reduktase
- aus diesem Grund weniger Haarausfall?

© Marie Greiff (Apothekerin), Michael Greiff (Apotheker), Silke Uhlendahl (Heilpraktikerin)



Tabelle über die Wirkungen von 5α-Dihydroprogesteron an Brustzellen

Stoffwechselweg	Metabolit	Tumorigenese					neuronale Wirkung	Entgiftung
		Proliferation	Apoptose	Zell-ablösung	Tumor-initiation	Tumor-wachstum	GABA-Rezeptor-Modulation	
5β-Reduktase	Pregnanolon						↑ 5	
	Pregnanol	Pregnanol (5β-Reduktase-Weg) gilt als biologisch inaktiver Progesteron-Metabolit, dient aber der indirekten Bestimmung der Progesteronkonzentration im Serum.						
5α-Reduktase	5α-Dihydroprogesteron	↑ 1	↓ 1	↑ 1	↑ 1	↑ 1	↑ 6	↑ 7
	Allopregnanolon						↑ 5	
3α-/20α-HSD	Allopregnanol					↓ 1	↑ 8	↑ 4
	3α-Dihydroprogesteron	↓ 1	↑ 1	↓ 1	↓ 1	↓ 1	↑ 3	
	20α-Dihydroprogesteron	↓ 2				↓ 2		

Tab. 1: Übersicht zur Wirkung ausgewählter Progesteron-Metabolite

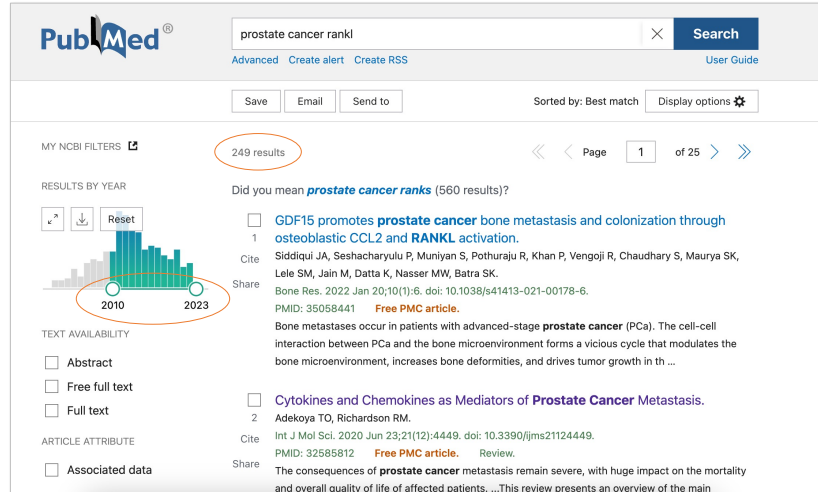
¹ Wiebe JP, Zhang G, Welch I, et al. (2013). Breast Cancer Res 15:R38. ² Pasqualini JR, Chetrite G (2008). Anticancer Res 28:2129-2134. ³ Biggio G, Purdy RH (2001). Neurosteroids and Brain Function. Academic Press. ⁴ Ekins S, Reschly EJ, Hagey LR, et al. (2008). BMC Evol Biol 8:103. ⁵ Reddy DS (2010). Progress in Brain Research, 186: 113-137. ⁶ Rupprecht R, Reul JM, Trapp T, et al. (1993). Neuron 11(3):523-530. ⁷ Belelli D, Gee KW (1989). Eur J Pharmacol 167(1):173-176. ⁸ Thomas P, Pang Y (2012). J Neuroendocrinol 96(2):62-71.

→ Ist das auf das Prostata-CA übertragbar?

© Marie Greiff (Apothekerin), Michael Greiff (Apotheker), Silke Uhlendahl (Heilpraktikerin)



Gesichert ist:



Progesteron aktiviert im Gewebe Wachstumsfaktoren wie RANKL und VEGF

© Marie Greiff (Apothekerin), Michael Greiff (Apotheker), Silke Uhlendahl (Heilpraktikerin)

MARKT
APOTHEKE
GREIFF

... und seit etwa 2015 liefern Zellstudien klare Ergebnisse im Hinblick auf die Rolle von Progesteron und Progesteron-Rezeptoren im entarteten Gewebe.

> PLoS One. 2015 Feb 27;10(2):e0116691. doi: 10.1371/journal.pone.0116691. eCollection 2015.

High progesterone receptor expression in prostate cancer is associated with clinical failure

Thea Grindstad ¹, Sigve Andersen ², Samer Al-Saad ³, Tom Donnem ², Yury Kiselev ⁴, Christian Nordahl Melbye-Jørgensen ¹, Kaja Skjefstad ¹, Lill-Tove Busund ³, Roy M Bremnes ⁵, Elin Richardsen ³

> Sci Rep. 2018 Jul 27;8(1):11358. doi: 10.1038/s41598-018-29520-5.

Progesterone Receptors in Prostate Cancer: Progesterone receptor B is the isoform associated with disease progression

Thea Grindstad ¹, Elin Richardsen ², Sigve Andersen ⁴, Kaja Skjefstad ², Mehrdad Rakaee Khanehenari ², Tom Donnem ⁴, Nora Ness ², Yngve Nordby ⁴, Roy M Bremnes ², Samer Al-Saad ², Lill-Tove Busund ²

> Cell Rep Med. 2022 Mar 15;3(3):100561. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100561.

Inhibiting 3βHSD1 to eliminate the oncogenic effects of progesterone in prostate cancer

Zemin Hou ¹, Shengsong Huang ², Zejie Mei ¹, Longlong Chen ³, Jiacheng Guo ⁴, Yuanyuan Gao ¹, Qian Zhuang ¹, Xuebin Zhang ¹, Qilong Tan ¹, Tao Yang ², Ying Liu ², Yongnan Chi ², Lifengrong Qi ⁵, Ting Jiang ⁶, Xuefeng Shao ⁶, Yan Wu ⁷, Xiaojun Xu ⁵, Jun Qin ⁴, Ruobing Ren ⁷, Huiru Tang ³, Denglong Wu ², Zhenfei Li ¹

u.v.m.

MARKT
APOTHEKE
GREIFF

Fazit:

Die Rolle von Progesteron im **gesunden** Prostata- und Hodengewebe ist wissenschaftlich bis heute nicht untersucht.

Die negativen Effekte von Progesteron bei BPH und Prostata-CA sind eindeutig belegt.

Eine Östrogendominanz ist beim Mann **nicht** hinsichtlich des Verhältnisses der Hormone Estradiol zu Progesteron zu bewerten, sondern zwischen Estradiol und Testosteron.

Von einer generellen Empfehlung zu einer Progesteron-Substitution aus Gründen der „Prophylaxe“ oder des „Anti-Aging“ ist - auch beim Mann - dringend abzuraten!