

Klimakterium virile – Mythos oder Realität?

Risiken einer Testosteronsubstitution beim alternden Mann und Therapieempfehlungen

M. Christ-Crain, T. C. Gasser, J. J. Staub, C. Meier

Einführung

Bei über 20% der über 60jährigen Männer liegt ein Testosteronmangel entsprechend einem relativen Hypogonadismus vor. Während bei der Frau die Menopause mit einem rapiden Abfall der Ovarialfunktion verbunden ist, handelt es sich beim alternden Mann um eine schleichende Abnahme der Gonadenfunktion mit grossen interindividuellen Unterschieden. Wie bereits beschrieben kann es durch einen Androgenmangel zu Symptomen wie Adynamie, Muskelschwäche, Osteoporosegefährdung, Abnahme der Libido und Depressionen kommen. Eine Hormonersatztherapie führt zu Zunahme der Muskel- und Abnahme der Fettmasse, Zunahme der Knochendichte, Verbesserung des Lipidprofils und allgemeinem Wohlbefinden. Im Folgenden werden wir auf die Nachteile und Risiken einer Testosteronsubstitutionstherapie, das Monitoring vor und während der Androgenbehandlung sowie auf Therapieempfehlungen eingehen.

Risiken einer Substitutionstherapie

Wirkung auf die Prostata

Unter einer Testosteronsubstitutionstherapie kommt es zu einem Anstieg des Prostatavolumens und der PSA-Werte auf hochnormale Werte, nicht aber in den pathologischen Bereich. Da das Prostatakarzinom ein androgenabhängiger Tumor ist, besteht hier eine absolute Kontraindikation für eine Substitutionstherapie. Okkulte Prostatakarzinome (Mikrokarzinome), die bei mehr als der Hälfte aller über 70jährigen vorhanden sind, verhalten sich in aller Regel stumm und zeigen kein Wachstum unter einer Androgentherapie. Was die benigne Prostatahyperplasie (BPH) betrifft, muss unterschieden werden zwischen der nicht-obstruktiven und obstruktiven Form. Während bei ersterer eine Testosteronsubstitution möglich ist, stellt die obstruktive Form eine absolute Kontraindikation dar.

Wirkung auf das hämatopoetische System

Unter physiologischen Bedingungen stimuliert Testosteron die Erythropoese, v.a. durch Steigerung der renalen Erythropoetinproduktion. Bedingt durch die Abnahme des Testosteronspiegels wird bei älteren Männern eine Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit mit Entwicklung einer leichten Anämie beobachtet. Unter einer Substitutionsbehandlung ist dieser Effekt reversibel, ein Anstieg der Blutwerte innerhalb des Normbereichs wird beobachtet. In seltenen Fällen, v.a. bei hochdosierter Testosterongabe, kann sich eine Polyzythämie entwickeln, was eine Dosisreduktion bzw. einen Therapieabbruch verlangt. Unter peroraler und transdermaler Therapie wird ein geringerer Anstieg des Hämatokrits als unter intramuskulärer Therapie beobachtet.

Andere Risiken

Leichte und vorübergehende Flüssigkeitsretention, meist innerhalb der ersten Monate der Hormonersatztherapie, ist möglich. Das Auftreten von peripheren Ödemen, Hypertonie oder eine Exazerbation einer Herzinsuffizienz wurden bisher aber nicht beobachtet. Ein

Abteilung für Endokrinologie,
Diabetologie und klin. Ernährung,
Departement Innere Medizin und
Urologische Universitätsklinik
beider Basel

Korrespondenz:
Dr. med. C. Meier
Abteilung für Endokrinologie,
Diabetologie und klinische
Ernährung, DIM,
Universitätskliniken
Kantonsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

cmeier@uhbs.ch

Tabelle 1. Vorteile und Risiken einer Testosteronsubstitution.

Vorteile	Risiken
Osteoporoseprophylaxe	Prostatakarzinom
Frakturprävention	Prostatahyperplasie
Muskelmasse ↑	Polyzythämie
Muskelkraft ↑	Wasserretention
Libido ↑	Schlafapnoesyndrom
Wohlbefinden ↑	Gynäkomastie
kardiovaskuläres Risiko ↓ (?)	HDL-Cholesterol ↓
Fettmasse ↓ (v.a. viszeral)	Hepatotoxizität (selten)
	Kardiovaskuläres Risiko ↑ (?)

Schlafapnoesyndrom kann durch eine Testosterontherapie verschlechtert werden und stellt deshalb eine Kontraindikation dar. Durch den höheren Östradiolspiegel kann es nicht selten zu einer leichten Gynäkomastie kommen. Seltene, aber absolute Kontraindikationen sind das Mammakarzinom beim Mann oder ein Proktinom, da durch den bei der Testosterontherapie steigenden Östradiolspiegel ein Wachs-

tum dieser Tumoren möglich ist. Mögliche Risiken einer Substitutionsbehandlung sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Testosteronsubstitutionstherapie

Bisher kann mangels Langzeitstudien mit harten Endpunkten eine Hormonsubstitution mit Testosteron beim alternden Mann analog einer Östrogensubstitution bei der Frau nach der Menopause nicht generell empfohlen werden. Bei der in jüngster Zeit zunehmenden Publizität durch die Laienpresse und die Medien betreffend Testosteron als «Verjüngungshormon» ist es wichtig, keine falsche und missbräuchliche Anwendung zu fördern.

Therapieempfehlungen

Die Indikation zur Substitutionstherapie ist gegeben bei entsprechender Klinik des Patienten, Ausschluss von Kontraindikationen und wiederholt erniedrigten morgendlichen Testosteronspiegeln (unter 11,0 nMol/L).

Mit dem ADAM-Fragebogen steht eine einfache Screeninghilfe zur Verfügung; durch 10 Fragen nach den mit Androgenmangel assoziierten Symptomen wird bei positivem Resultat mit 88prozentiger Sensitivität und 60prozentiger Spezifität ein tiefer Testosteronspiegel aufgezeigt [1] (Tab. 2).

Das Monitoring vor Therapiebeginn verlangt eine ausführliche Anamnese (Prostatakarzinom, benigne Prostatahyperplasie, Schlafapnoesyndrom), eine körperliche Untersuchung, insbesondere mit rektaler Untersuchung der Prostata, und ein Laborscreening mit Prostata-spezifischem Antigen (PSA), Hämoglobin und Lipidstatus. Bei abnormaler Prostatapalpation oder erhöhten PSA-Werten sollte eine Biopsie der Prostata durchgeführt werden. (Tab. 3)

3–4 Monate nach Therapiebeginn wird eine erneute Laboruntersuchung mit Hämoglobin, Testosteron und PSA sowie eine körperliche Untersuchung empfohlen. Bei Nebenwirkungen wie Schlafproblemen, Gynäkomastie, Gewichtszunahme oder Prostatasymptomen muss die Therapie überdacht oder die Dosierung angepasst werden. Bei einem Hämatokrit von >50% sollte die Testosterondosis reduziert, bei einem Anstieg auf 54% gestoppt werden. Bei

Tabelle 2.
ADAM-Screening-Fragebogen.

ADAM-Fragebogen

1. Hat Ihre Libido abgenommen?
2. Fühlen Sie sich energielos?
3. Bemerkten Sie eine Abnahme Ihrer Muskelkraft und/oder Ihrer Ausdauer?
4. Sind Sie kleiner geworden?
5. Haben Sie weniger Lebensfreude als früher?
6. Sind Sie oft traurig?
7. Haben Ihre Erektionen abgenommen?
8. Hat in letzter Zeit Ihre sportliche Leistung abgenommen?
9. Schlafen Sie nach dem Essen sofort ein?
10. Hat sich Ihre Arbeitsleistung verschlechtert?

Testauswertung:

Positives Testresultat, wenn: Frage Nr. 1 und/oder Nr. 7 mit JA beantwortet werden und/oder 3 andere Fragen mit JA beantwortet werden. (Morley et al., Metabolism 2000)

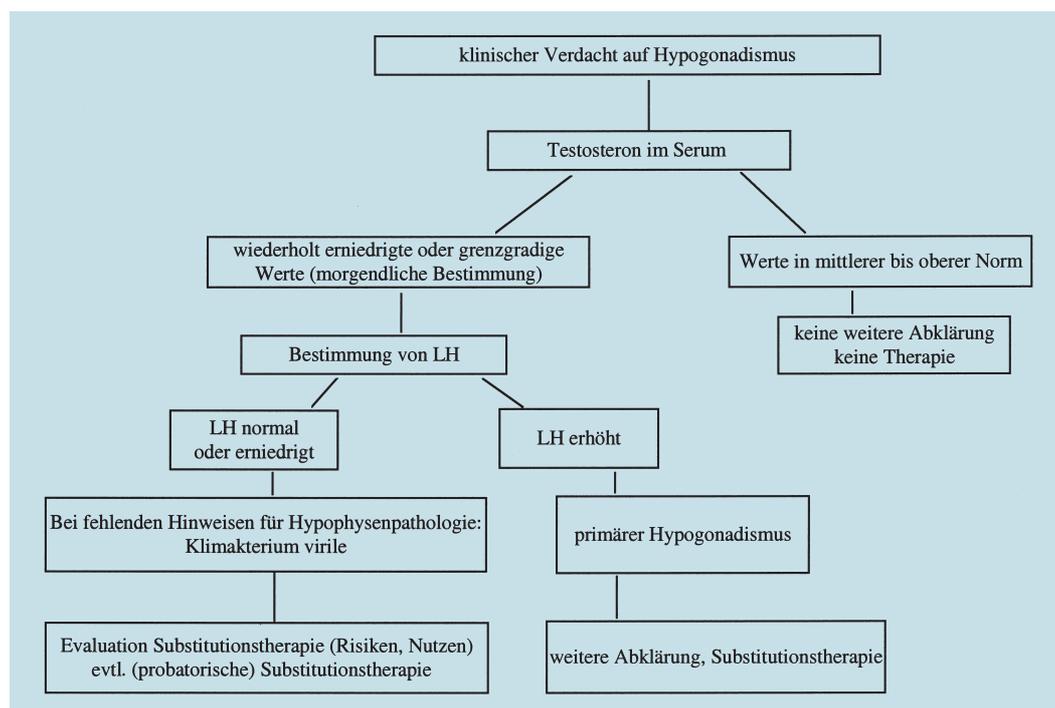
Tabelle 3. Monitoring vor / während einer Androgensubstitution.

Anamnese bezüglich	Prostatakarzinom
	Benigne Prostatahyperplasie
	Schlafapnoesyndrom
Untersuchung	Rektale Prostatapalpation evtl. rektaler Ultraschall und Prostatabiopsie
Labor	PSA Hämoglobin, Leberwerte, Lipidwerte

Tabelle 4. Geschätzte Jahreskosten verschiedener Testosteronpräparate (Documed, Arzneimittelliste 2001).

Applikation	Präparat	Dosierung	Einzelpreis (Fr)	Geschätzte Jahreskosten (Fr)
Intramuskulär	Testoviron® Depot	Amp. à 250 mg, alle 3–4 Wochen	17.65	265.–
Transdermal	Androderm®	2 Systeme à 2,5 mg/d	3.05	2226.–
Oral	Andriol®	2–4 Kapseln à 40 mg/d	1.20	876.– bis 1752.–

Abbildung 1.
Diagnoseschema.



einem PSA-Anstieg um über 0,75ng/mL in zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen oder einem pathologisch erhöhten PSA-Wert (>4ng/mL) ist eine weitere Prostataabklärung nötig. Bei problemlosem Verlauf können die weiteren Kontrollen in halbjährlichem bis jährlichem Rhythmus erfolgen.

Möglichkeiten einer Testosteronsubstitution

Die in der Schweiz bisher am häufigsten angewendete Testosteronapplikationsart ist die in-

tramuskuläre Injektion. Verestertes intramuskuläres Testosteron hat eine relativ lange Halbwertszeit, so dass durchschnittlich eine Injektion nur alle 3–4 Wochen nötig ist. Der Nachteil der Therapie ist eine nicht unerhebliche Schwankung des Testosteronspiegels, welche von einigen Patienten als unangenehme Nebenwirkung mit z.T. Stimmungsschwankungen und Änderungen der Libido wahrgenommen wird.

Transdermale Testosteronpräparate existieren als skrotale und nichtskrotale transdermale Systeme (Androderm®). Diese Applikationsformen haben den grossen Vorteil, dass im Gegensatz zu intramuskulären Präparaten pharmakodynamisch physiologische Testosteronspiegel erreicht werden. Bei den transdermalen Systemen kann eine lokale Hautirritation auftreten (etwa 10% der Patienten), welche aber mit der neueren Generation von Pflastersystemen seltener vorkommen soll. Die transdermale Therapie ist um ein Vielfaches teurer als die anderen Applikationsformen und wird von den Krankenkassen in der Schweiz bisher selten übernommen. Die meisten oralen Testosteronpräparate werden in einem «First-pass-Effekt» in der Leber vollständig metabolisiert, so dass sie die Zielorgane nicht erreichen und hepatotoxisch wirken können. Testosteron-Undecanoat (Andriol®) ist ein pharmakologisch interessantes Präparat, ein verestertes Testosteron, das über die Lymphbahnen resorbiert wird und so die Zielorgane ohne «First-pass-Effekt» erreicht, dementsprechend auch nicht hepatotoxisch wirkt. Wegen der geringen Bioverfügbarkeit ist eine hohe Tablettendosis (2–

Quintessenz

- Risiken einer Testosteronsubstitutionstherapie sind Zunahme des Prostatavolumens sowie Induktion eines Prostatakarzinoms, Zunahme des Hämatokrits, Entwicklung von Ödemen und Gynäkomastie.
- Langzeitstudien einer Hormonersatztherapie beim Mann fehlen. Langzeitfolgen (kardiovaskuläres Risiko, Entwicklung eines Prostatakarzinoms) sind noch ungewiss.
- Die Indikation zur Substitutionstherapie ist gegeben bei entsprechender Klinik, wiederholt erniedrigten Testosteronspiegeln und fehlenden Kontraindikationen.
- Das Monitoring vor Therapiebeginn beinhaltet Anamnese, körperliche Untersuchung mit Palpation der Prostata und ein Laborscreening mit PSA, Hämoglobin und Lipidstatus. Weitere Kontrollen sollten in halbjährlichem bis jährlichem Abstand stattfinden.
- Die Androgensubstitution kann peroral, transdermal oder parenteral (intramuskulär) erfolgen. Die häufigste und kostengünstigste Applikationsart ist die monatliche intramuskuläre Testoviron®-Injektion.

4 Kapseln täglich) nötig. Die Einzel- und Jahreskosten der Präparate für eine Testosteronsubstitutionstherapie sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Konklusion

Das Klimakterium virile ist Realität – bei über 20% der über 60jährigen Männern liegen zu tiefe Testosteronwerte entsprechend einem relativen Hypogonadismus vor. Durch diesen Androgenmangel können Symptome wie Adynamie, Muskelschwäche, Osteoporose, Libidoverlust und Depressionen auftreten mit Einschränkung der Lebensqualität.

Da mangels kontrollierter Langzeitstudien Ungewissheit über die Langzeitfolgen einer Testosteronsubstitutionstherapie, insbesondere be-

züglich kardiovaskulärer Erkrankungen und Entwicklung eines Prostatakarzinoms, besteht, sollte die Indikation zu einer Hormonersatztherapie bei Männern klar begründet werden: Es sollten bei zu tiefen Testosteronwerten klinisch objektive Hinweise für ein Hormondefizit vorliegen und andere endokrine Ursachen für einen sekundären Hypogonadismus (z.B. bei Hypophysentumoren) sowie auch Kontraindikationen, insbesondere das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, ausgeschlossen sein. Die Daten kontrollierter Langzeitstudien bleiben abzuwarten. Ob in Zukunft die Hormonsubstitutionstherapie bei Männern so verbreitet sein wird wie bei Frauen, ist noch ungewiss. Die Therapie muss individuell entschieden und angepasst werden und darf nicht ohne Vorabklärungen eingesetzt werden.

Literatur

- 1 Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCreedy D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000;49(9): 1239–42.