Testikuläre Funktion und Altern

Fonction testiculaire et âge

Roberto Casella, Tullio Sulser, Thomas C. Gasser

Quintessenz

- Bei rund 20% der über 60jährigen Männer liegen die totalen Testosteronwerte im tief normalen bis erniedrigten Bereich.
- Geschwindigkeit und Ausmass des altersabhängigen Hormonrückgangs beim Mann sind individuell sehr verschieden.
- Patienten mit tief normalen oder erniedrigten Testosteronwerten sind meist asymptomatisch. Individuell unterschiedlich können jedoch unspezifische Symptome vorliegen.
- Anamnestisch kann ein Hypogonadismus mit Hilfe des ADAM-Fragebogens abgeschätzt werden.
- Bei entsprechenden Symptomen eines Androgenmangels, bei zweimal gemessenen tiefen morgendlichen Testosteronspiegeln und bei fehlenden Kontraindikationen ist die Indikation zur Substitution prinzipiell gegeben.
- Dabei stehen einige Vorteile und Nachteile gegenüber, die mit dem Patienten offen besprochen werden sollten. Bezüglich Hormonersatz beim hypogonaden älteren Mann besteht heute eine intensive Debatte.
- Nachdem der Entscheid gefallen ist, bei einem Patienten einen Hormonersatz einzuleiten, sollte diese Therapie bezüglich klinische und laborchemische Wirkung und mögliche Nebenwirkungen überwacht werden. Diese Kontrollen sollten 3, 6, und 12 Monate nach Beginn der Therapie durchgeführt werden, in der Folge in jährlichen Abständen.
- Die uns zur Verfügung stehende Evidenz unterstützt nicht die Hypothese, dass der Androgenersatz hypogonader älterer Männer einen kausalen Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom hat. Was die benigne Prostathyperplasie betrifft, stellen fehlende oder leichte obstruktive Symptome eine relative, schwere obstruktive Symptome eine absolute Kontraindikation dar.
- Man nimmt an, dass eine physiologisch dosierte Substitutionstherapie mit Testosteron das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht, sondern eher vermindern könnte.
- Die Libido und in der Folge die sexuelle Aktivität nehmen mit sinkendem Testosteronspiegel ab und werden durch eine Substitutionsbehandlung gesteigert.
- Eine Testosterontherapie kann bei Männern mit deutlich erniedrigten Testosteronwerten die Knochendichte erhöhen und damit potentiell Frakturen vorbeugen. Bei tief normalen Testosteronwerten im Rahmen des PADAM (*P*artial *A*ndrogen *D*eficiency in the *A*ging *M*ale) ist die Vorordnung von Testosteron von fraglichem Nutzen in bezug auf die Osteoporose.
- Die am weitesten verbreitete Substitutionstherapie besteht heute in der intramuskulären Verabreichung von verestertem Testosteron (Testostoviron® Depot) in einer Dosierung von durchschnittlich 250 mg alle 3 Wochen. Diese stellt auch die kostengünstigste Therapie dar.
- Das transdermale Pflaster (Androderm®) erlaubt anhaltend physiologische Serumtestosteronwerte und ist in bezug auf die Pharmakokinetik anderen Applikationsformen überlegen. Transdermale Pflaster sind aber um ein vielfaches teuerer.
- Vor kurzem ist auf dem europäischen Markt ein Androgen-Gel erschienen (früher Androgel® jetzt Testogel®). Dieses sollte als einmal pro Tag auf einer grossen Oberfläche aufgetragen werden. Das Präparat ist zur Zeit in der Schweiz noch nicht erhältlich.
- Transdermale Applikationsformen werden von den Krankenkassen meistens nicht rückvergütet.
- Orale Präparate (Andriol®) haben insgesamt eine geringe Bedeutung.

CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 67 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Quintessence

- *Les concentrations de testostérone sont à leurs normes inférieures ou plus basses encore chez quelque 20% des hommes de plus de 60 ans.*
- *La rapidité et l'importance de la carence hormonale en fonction de l'âge chez l'homme sont très variables d'un individu à l'autre.*
- *Les patients ayant des concentrations de testostérone normales ou abaissées sont la plupart du temps asymptomatiques. Mais ils peuvent présenter des symptômes aspécifiques très variables individuellement.*
- *Anamnestiquement, il est possible d'estimer un hypogonadisme à l'aide du questionnaire ADAM.*
- *En présence de symptômes d'un manque d'androgènes, avec des concentrations de testostérone matinales deux fois basses et en l'absence de contre-indication, l'indication à la substitution est en principe donnée.*
- *Mais les avantages et inconvénients sont à discuter ouvertement avec le patient. La question de la substitution hormonale chez un patient âgé hypogonadique est actuellement très vivement débattue.*
- *Une fois la décision de mettre en route une substitution hormonale chez un patient, il faut surveiller ce traitement quant à ses effets cliniques et sur le laboratoire, de même que sur ses éventuels effets indésirables. Ces contrôles doivent avoir lieu 3, 6 et 12 mois après la mise en route du traitement et chaque année par la suite.*
- *Les preuves que nous avons ne soutiennent pas l'hypothèse que la substitution androgénique chez des hommes âgés hypogonadiques ait une relation causale avec le carcinome prostatique. L'hyperplasie bénigne de la prostate avec symptômes d'obstruction absents ou discrets est une contre-indication relative; elle est absolue si les symptômes obstructifs sont marqués.*
- *Nous admettons qu'une substitution hormonale à doses physiologiques par testostérone n'augmente pas le risque cardiovasculaire, mais pourrait plutôt l'abaisser.*
- *La libido et par conséquent l'activité sexuelle diminuent si la concentration de testostérone baisse et augmentent sous traitement de substitution.*
- *Un traitement de testostérone peut augmenter la densité osseuse chez les hommes ayant des taux de testostérone nettement abaissés et donc prévenir d'éventuelles fractures. Si la testostérone est à ses normes inférieures dans le cadre du PADAM (Partial Androgen Deficiency in the Aging Male), le bénéfice de la prescription de testostérone sur l'ostéoporose est douteux.*
- *Le traitement de substitution le plus répandu consiste actuellement à injecter en intramusculaire de la testostérone estérifiée (Testoviron® Dépôt) à une dose moyenne de 250 mg toutes les 3 semaines. C'est également le traitement le plus avantageux.*
- *Le patch transdermique (Androderm®) donne des concentrations sériques de testostérone physiologiques stables et il est meilleur que les autres formes d'administration en matière de pharmacocinétique. Mais il est beaucoup plus cher.*
- *Depuis peu, un gel androgène est sur le marché en Europe, mais pas encore en Suisse (avant Androgel® et maintenant Testogel®). Il doit être appliqué une fois par jour sur une grande surface.*
- *Les formes d'administration transdermique ne sont généralement pas prises en charge par les caisses-maladie.*
- *Les spécialités orales (Andriol®) n'ont pas une grande importance pour la plupart .*

Traduction Dr G.-A. Berger

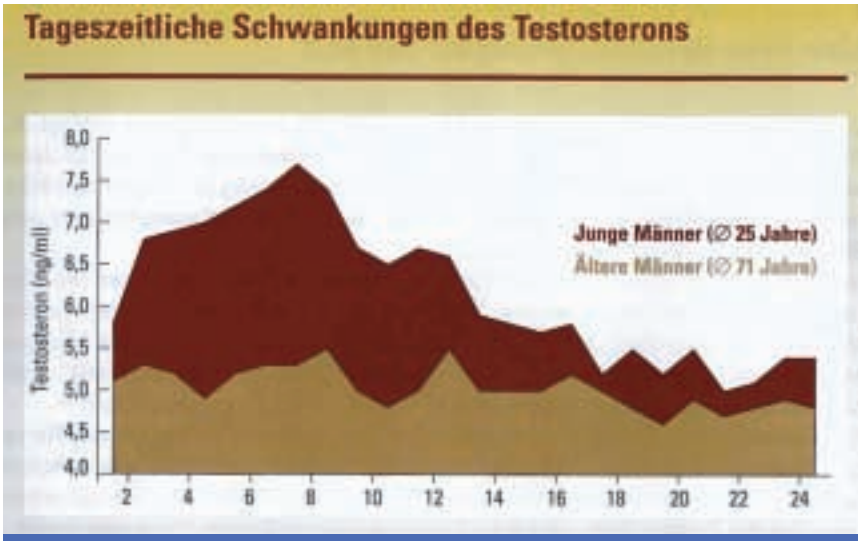
Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 68 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Einleitung

Die Lebenserwartung der 65jährigen Männer ist im letzten Jahrhundert von 10 auf 17 Jahre angestiegen, bis zum Jahr 2010 werden es voraussichtlich 20 Jahre sein. Eine immer grössere Anzahl älterer Männer mit altersbedingten Beschwerden wird ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Frauen erleben während der Menopause mit durchschnittlich 51 Jahren einen abrupten Abfall der Ovarialfunktion und einen Verlust der Fertilität. Seit Jahrzehnten wird versucht, ein Pendant zu den Wechseljahren der Frau beim Mann zu definieren. Die Existenz eines männlichen Klimakteriums wurde, durch die völlig andere Physiologie sowie eine grosse Streubreite der Erscheinungsformen bedingt, aber lange Zeit negiert. Einige in extrem hohem Alter gezeugte Kinder berühmter Künstler (u.a. Pablo Picasso und Charlie Chaplin) sollten diese These untermauern. Beim Mann bleiben die *endokrinen* (Testosteronproduktion) und *exokrinen* (Spermatogenese) *Gonadenfunktionen* zwar bis ins hohe Alter erhalten, doch setzt sich bei ihnen schon in jüngeren Jahren ein schleichender Rückgang der Androgenproduktion ein. Statt von einem «Klimakterium virile» oder einer «Andropause» zu sprechen, wird zunehmend der Ausdruck «PADAM» (*P*artial *A*ndrogen *D*eficiency in the *A*ging *M*ale) gebraucht.

Gesamtes Testosteron, freies Testosteron und testosteronbindendes Globulin

95% der beim Mann vorkommenden Androgene *(Testosteron, Dihydrotestosteron)* stammen aus den Hoden, der restliche Anteil wird in den Nebennieren produziert. Nur 2% des im Blut zirkulierenden Testosterons liegt in der biologisch aktiven freien Form dar *(freies Testosteron)*, während 98% an Trägerproteinen (58% an *Albumin*, 40% an *SHBG*) gebunden sind. Mit dem Älterwerden nimmt das SHBG (*S*ex *H*ormon *B*inding *G*lobulin) zu. Der Anteil an gebundenem Testosteron nimmt zu lasten des Anteils an freiem Testosteron zu. Damit ist beim älteren Mann die Aussagekraft des Gesamt-Testosteronwertes eingeschränkt. Eine Bestimmung des freien Testosterons wäre nützlich, ist aber häufig mit methodischen Problemen behaftet.



Quelle: modifiziert nach Bremmer et al. J Clin Endocrinol Metab 1983.
Copyright: Medical Tribune, Seminarreihe® 2002/2003 «Der alternde Mann»

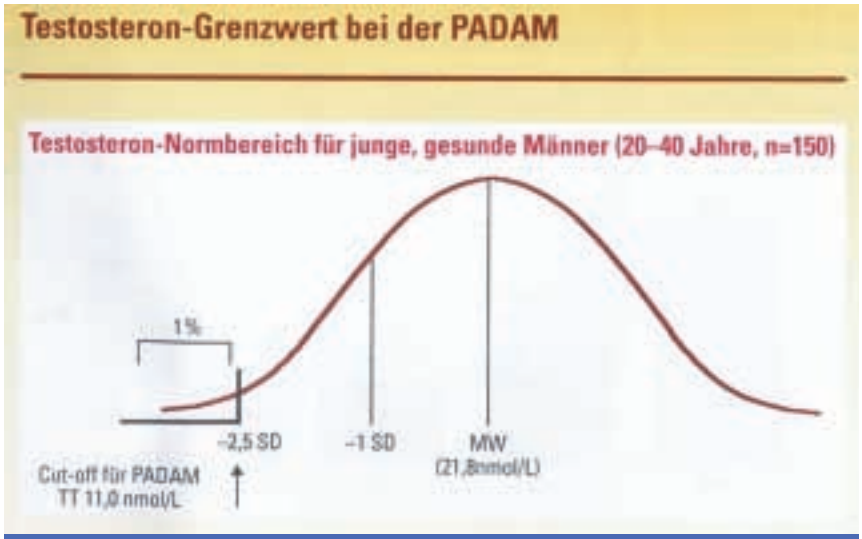
Abbildung 1.

Der alternde Hoden

Der Hoden weist ein tubuläres System zur Bildung der Samenzellen und ein Interstitium mit u.a. Leydig-Zellen, die für die Testosteronproduktion verantwortlich sind. Die Veränderungen des Hodenvolumens im Alter zeigen kein einheitliches Bild: eine Hodenatrophie im Alter ist keineswegs obligat, bei der Mehrzahl der Greisen finden sich aber eine ausgeprägte tubuläre Atrophie. Histologisch findet sich eine verminderte meiotische Aktivität sowie degenerative altersspezifische Veränderungen in den Spermatogonien, Spermatozyten und Spermatiden. Die Leydig-Zellen gehen in der Regel beim alternden Mann in ihrer Gesamtzahl zurück und weisen meistens Veränderungen, deren Spektrum individuell variabel und damit unspezifisch ist.

Altersabhängige Testosteronabnahme

Das Testosteron schwankt im Tagesverlauf, bei jüngeren Männern ausgeprägter als bei älteren (Abb. 1 📷). Die morgendlichen Werte sind um zirka 25% höher. Eine Blutentnahme für die Testosteron-Bestimmung sollte am Morgen erfolgen, da die Referenzwerte sich auf morgendlichen Bestimmungen beziehen. Es sind *keine exakten Grenzwerte für Testosteron für die verschiedenen Altersgruppen* festgelegt worden. Der Mittelwert für junge Männer beträgt zirka 20 bis 25 nmol/l. Für ältere Männer gilt ein Testosteronwert als verdächtig auf PADAM, wenn das Gesamt-Testosteron unter 10 bis 11 nmol/l liegt, d.h. 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert junger Männer (Abb. 2 📷). Geschwindigkeit und Ausmass des altersabhängigen Hormonrückgangs (Tab. 1 ⬅) beim Mann sind *individuell sehr verschieden*. Jeder vierte Mann wartet noch im hohen Alter mit Testosteronwerten auf, die sich mit den höchsten Werten junger Männer vergleichen lassen, während sich bei anderen bereits frühzeitig tiefe oder erniedrigte Hormonspiegel nachweisen lassen. Im Durchschnitt sinken die Testosteronspiegel ab dem 25. Altersjahr jährlich um 1,2% ab, was einer Abnahme von 50–60% zwischen dem 25.



Quelle: modifiziert nach A Vermeulen. J Clin Endocrinol Metab 2001.
Copyright: Medical Tribune, Seminarreihe® 2002/2003 «Der alternde Mann»

Abbildung 2.

Tabelle 1. Biochemische Veränderungen beim alternden Mann.

Totales Testosteron	normal / ↓
Freies Testosteron	↓↓
SHBG (sex hormon binding globulin)	↑
LH	normal / ↑
FSH	normal / ↑

Tabelle 2. Wirkung und Mangelerscheinung von Testosteron.

Organ	Physiologische Wirkung	Auswirkung von Mangel
Muskel	Muskelmasse ↑	Muskelmasse und -kraft ↓
Körperfett		abdominale Fettmasse ↑
Knochen	Knochenmasse und -dichte ↑	Knochenmasse ↓ Osteoporose-Risiko ↑
Hämatopoetisches System	Hämoglobin ↑ Hämatokrit ↑	Hämoglobin ↓ Hämatokrit ↓
Herzkreislauf-Risiko	Gesamtcholesterin ↓ LDL-Cholesterin ↓ HDL-Cholesterin ⇔	Gesamtcholesterin ↑ LDL-Cholesterin ↑ HDL-Cholesterin ⇔
Psyche	Wohlbefinden Vitalität ↑	Wohlbefinden ↓ Adynamie Depressive Verstimmung Kognitive Störung
Geschlechtsorgane	Sexuelle Determinierung Männlicher Phänotyp Wachstum und Ausbildung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale Erhaltung der Sexualfunktion	Libido ↓ Sexuelle Aktivität ↓

und dem 75. Lebensjahr entspricht [1]. Diese relativ unspektakuläre Abnahme steht im Gegensatz zum abrupten Abfall der Sexualhormone im weiblichen Klimakterium. Bei rund 20% der über 60jährigen Männer liegen die totalen Testosteronwerte im tiefnormalen bis erniedrigten Bereich [2]. Ausserdem ist die Androgensensitivität der Zielorgane im Alter anders, wobei einzig die Prostata eine gegenteilige Rolle spielt. Unter dem Einfluss der 5-α-Reduktase ist die Prostata das einzige androgenempfindliche Organ, das mit zunehmendem Lebensalter ein Wachstum aufweist, obschon die Testosteronwerte absinken.

Symptome und Diagnostik eines Androgenmangel

Patienten mit tiefnormalen oder erniedrigten Testosteronwerten sind meist *asymptomatisch*. Individuell unterschiedlich können jedoch *unspezifische Symptome und Veränderungen* vorliegen (Tab. 2 ⇐): Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Abnahme der Muskelmasse und der rohen Kraft, Erhöhung vom Körperfettanteil, Änderung der Körperfettverteilung (an Hüften, Unterbauch und Gesäss), Zunahme des Körpergewichtes, Verlust an Libido, Verminderung des allgemeinen Wohlbefindens, Verminderung der Knochendichte, verminderte Erektionsfähigkeit, verminderte Behaarung (Bart, Pubes, Stirnhaargrenze), veränderte Sebumproduktion der Haut (verminderte Hautfettigkeit). Anamnestisch kann ein Hypogonadismus mit Hilfe des *ADAM-Fragebogens* [3] abgeschätzt werden (Tab. 3 ⇐). Bei einem positiven Testresultat ist mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 60% ein tiefer Testosteronspiegel zu erwarten.
Die *morgens* gemessene *Testosteronkonzentration* im Serum muss *reproduzierbar tief* sein (2 Messungen). Bei der zweiten Messung sollten auch freies Testosteron, *FSH, LH,* SHBG und Prolaktin bestimmt werden, um zwischen einem *primären* (= testikulären; LH und FSH erhöht) und *sekundären* (= hypophysären; LH und FSH vermindert) *Hypogonadismus* zu unterscheiden. Bei letztem wäre eine weitere Abklärung der Hypophyse indiziert (Funktionsdiagnostik, MRI der Sella turcica). Eine deutliche Hyperprolaktinämie kann eine Verminderung des Testosterons bewirken und muss weiter abgeklärt beziehungsweise therapiert werden. Testosteronspiegel lassen sich durch zahlreiche *Medikamente* (z.B. Anabolika, Ketokonazole, Spironolacton, Cimetidin, Östrogene und LHRH-Analoga) negativ beeinflussen. Gerade bei älteren Patienten mit bereits reduziertem Testosteronspiegel kann der Einsatz solcher Medikamente zu einem «dramatischen» Testosteron-Abfall führen.

Die Fertilität des alternden Mannes

Es gibt zahlreiche altersabhängige andrologische Veränderungen, die die Fertilität negativ beeinflussen können: Abnahme des Ejakulatvolumens (Hypospermie), Abnahme der Spermienzahl (Oligozoospermie), Zunahme der Spermienmotilitätsstörungen (Asthenozoospermie), Zunahme der Spermienmissbildungen (Teratozoospermie), zytogenetische Abweichungen, Sper-

Tabelle 3. ADAM-Fragebogen [3].

Hat die Libido abgenommen?
Fühlen Sie sich energielos?
Bemerken Sie eine Abnahme von Muskelkraft und/oder Ausdauer?
Sind Sie kleiner geworden?
Haben Sie weniger Lebensfreude als früher?
Sind Sie oft traurig?
Haben Ihre Erektionen abgenommen?
Hat in letzter Zeit Ihre sportliche Leistung abgenommen?
Schlafen Sie nach dem Essen sofort ein?
Hat sich Ihre Arbeitsleistung verschlechtert?
Auswertung: Verdacht auf Hypogonadismus, wenn *Frage 1* und/oder 7 mit «JA» und/oder *3 andere Fragen* mit «JA» beantwortet werden

Tabelle 4. Risiken einer Testosteronsubstitution.

Prostatakarzinom
Prostatahyperplasie
Polyzythämie
Wasserretention
Schlafapnoe-Syndrom
Gynäkomastie
Hepatotoxizität (selten bei Andriol® möglich)

matogonien- und Spermatidenveränderungen, Störungen der biochemischen Aktivitäten, vermehrte Autoantikörper, Abnahme der Fruktosekonzentration im Ejakulat. Der enge Kontakt zwischen Leydig-Zellen und Tubuli erklärt die Tatsache, dass die Spermatogenese trotzt tiefen Testosteronspiegels bis ins hohe Alter erhalten sein kann. Eine vor wenigen Wochen publizierte Studie hat die Samenqualität von gesunden, anamnestisch fertilen Männern, die jünger als 52jährig waren, mit derjenigen ebenfalls gesunder, anamnestisch fertiler Männer, die zwischen 52 und 79 Jahren alt waren, verglichen [4]. Die älteren Männer hatten signifikant kleinere Ejakulatvolumina, kleinere Spermienzahlen, weniger bewegliche Spermien und mehr missgebildete Spermien. Im Moment wird kontrovers debattiert, ob ein zunehmendes Alter des Vaters ein Risikofaktor für genetische Defekte beim Nachwuchs darstellt [5].

Effekte einer Testosteronsubstitution

Bei Frauen kann man, nach Evaluation der möglichen Vor- und Nachteile und nach entsprechender Information der Patientin, die typischen Menopausebeschwerden mit der Gabe von weiblichen Geschlechtshormonen erfolgreich bekämpfen. Doch erst seit kurzer Zeit wird diskutiert, ob auch dem Mann mit Androgenmangel assoziierte Beschwerden einer Testosterontherapie zugänglich sind. Bei entsprechenden *Symptomen* eines Androgenmangels, bei *zweimal gemessenen tiefen morgendlichen Testosteronspiegeln* und bei *fehlenden Kontraindikationen* ist die Indikation zur Substitution prinzipiell gegeben. Dabei stehen einige *Vorteile* (Tab. 2) und *Nachteile* (Tab. 4) gegenüber, die mit dem Patienten offen besprochen werden sollten. *Es sollte hier unbedingt erwähnt werden, dass bezüglich Hormonersatz beim hypogonaden älteren Mann eine intensive Debatte besteht* [6]. In diesem Bereich stehen wenigen, grossen, prospektiven oder randomisierten Studien mit Langzeit-Follow-up eine Flut von Übersichtsarbeiten und Meinungen sogenannter «opinion leaders» gegenüber!

Ziel einer Testosteronsubstitution

Ziel einer Testosteronsubstitution ist im Idealfall die Normalisierung sämtlicher «testosteronabhängiger» somatischer (Muskelmasse, und rohe Kraft, Körperfettanteil, Körperfettverteilung, Behaarung, Knochendichte, Sebumproduktion der Haut) und sonstiger Parameter (allgemeines Wohlbefinden, körperliche Aktivität, Libido, Erektionsfähigkeit). Laborchemisch sollte eine Normalisierung des Gesamt-Testosterons, der LH-Produktion und der Tagesrhythmik angestrebt werden.

Untersuchung vor und nach Therapiebeginn

Bei der Anamnese sollte man nach Beschwerden, die auf eine benigne Prostatahyperplasie (BPH) oder ein Schlafapnoe-Syndrom verdächtig sind, befragen. Eine mögliche familiäre Belastung mit Prostatakarzinom sollte eruiert werden. Bei der körperlichen Untersuchung ist unter anderem die Rektalpalpation der Prostata obligatorisch. Als Laboruntersuchungen sollte man PSA, Blutbild, Lipidwerte und Leberwerte abnehmen. Falls aus Anamnese, Status und Labor sich der Verdacht auf das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms ergibt, sollte den Patienten zur weiteren Abklärung (transrektaler Ultraschall mit Biopsie) zu einem Urologen geschickt werden. Nachdem der Entscheid gefallen ist, bei einem Patienten einen Hormonersatz einzuleiten, sollte diese Therapie bezüglich klinische und laborchemische Wirkung und mögliche Nebenwirkungen überwacht werden (Tab. 5) [7]. Diese Kontrollen sollten 3, 6, und 12 Monate nach Beginn der Therapie durchgeführt werden, in der Folge in jährlichen Abständen [8].

Testosteron, Prostatahyperplasie und Prostatakarzinom

Eine benigne Prostatahyperplasie (BPH) oder ein Prostatakarzinom entwickeln sich nur bei vorhandenen Androgenen. Kastraten und hypogonade Männer erkranken fast nie an diesen Leiden. Unter einer physiologisch dosierten Testosteronsubstitution steigen PSA-Konzentrationen und Prostatavolumen auf hochnormale

Tabelle 5. Kriterien zur Überwachung der Testosterontherapie [7].

1. Somatische Parameter
Anamnese: obstruktive Miktionsbeschwerden, Schlafprobleme
Prostatagrösse und Konsistenz (verdächtige Induration?)
Muskelmasse und Kraft
Körpergewicht
Körperproportionen
Fettverteilung
Knochendichte
Behaarung (Bart, Pubes, Stirnhaargrenze)
Hautbeschaffenheit (Fettgehalt, Akne)
Gynäkomastie
2. Psychische und sexuelle Parameter
Allgemeines Wohlbefinden
Geistige und körperliche Aktivität
Libido und sexuelle Aktivität
3. Laborchemische Parameter
Testosteron im Serum (bei Testoviron Depot® am Tag der im. Injektion messen)
PSA
Hämatokrit, Hämoglobin
Lipidwerte
Fakultativ: LH
Fakultativ: Leberenzyme (bei Therapie mit Andriol® empfohlen)

Tabelle 6. Empfehlungen der International Society for the Study of the Aging Male bezüglich «Prostatasicherheit» beim Hormonersatz hypogonadaler älterer Männer [8].

BPH mit fehlender oder leichter Obstruktion ist eine relative Kontraindikation.
BPH mit schwerer Obstruktion sowie Prostatakarzinom (nachgewiesenes oder vermutetes) sind absolute Kontraindikationen.
Männer die sich einer kurativen Behandlung des Prostatakarzinoms (radikale Prostatektomie, Radiotherapie) unterzogen haben und ohne Hinweise für einen Rezidiv könnten nach einer «gewissen» Zeitspanne Kandidaten für den Hormonersatz sein. Diese Zeitspanne wird allerdings nicht definiert.
Die Überwachung der Patienten unter Testosteronsubstitution ist kritisch. Neben der Symptomerfassung sollten routinemässig eine Rektaluntersuchung und eine PSA-Bestimmung durchgeführt werden. Die Kontrollen sollten 3, 6, und 12 Monate nach Beginn der Therapie durchgeführt werden, in der Folge in jährlichen Abständen.
Der Hormonersatz ist prinzipiell ad vitam. Konsequenterweise sollten auch die Kontrollen lebenslang durchgeführt werden.
Obwohl die aktuelle Evidenz bezüglich Hormonersatz und Prostatagesundheit eher beruhigend sind, sollte man nicht vergessen, dass die meisten Studien nur über wenige Jahre Follow-up verfügen. Die Langzeiteffekte dieser Therapie wurden bis jetzt nicht untersucht.
Es gibt zur Zeit keine Evidenz gegen oder für die gleichzeitige Anwendung von einem Testosteronersatz und von 5-α-Reduktase-Hemmer (Finasteride, Dutasteride).
Solange keine Evidenz zur Verfügung steht, sollten diese Empfehlungen auch den Hormonersatz mit Dehydrotestosteron, Dehydroepiandrosteron und Wachstumshormon gelten#.

Diese Präparate werden in der Schweiz v.a. in sog. «Anti-Aging-Zentren» verschrieben.

Werte, aber nicht in dem pathologischen Bereich. Es gibt keine Hinweise, dass eine Substitutionsbehandlung mit Testosteron einen Prostatakrebs verursachen kann. Hingegen könnte die Gabe von Testosteron das Wachstum eines bestehenden, «klinisch latenten» Karzinoms fördern. Man sollte sich daran erinnern, dass in autoptischen Studien bei etwa 50% der über 70jährigen ein okkultes Prostatakarzinom gefunden wurde! Die Zusammenhänge zwischen Testosteroneinnahme *dieser* Patientengruppe und einem allfällig beschleunigten Wachstum eines okkultes Karzinoms wurden bis heute weder bewiesen noch ausgeschlossen [9]. Ursache dafür ist die Tatsache, dass bis jetzt die meisten Studien über Hormonersatz beim alternden Mann von kurzer Dauer und ohne Kontrollgruppe sind. *Die uns aktuell zur Verfügung stehende Evidenz unterstützt nicht die Hypothese, dass der Androgenersatz hypogonader älterer Männer einen kausalen Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom hat* [9]. Was die BPH betrifft, stellen fehlende oder leichte obstruktive Symptome eine relative, schwere obstruktive Symptome eine absolute Kontraindikation dar. Die *International Society for the Study of the Aging Male* hat bezüglich «Prostatasicherheit» beim Hormonersatz hypogonader älterer Männer Empfehlungen publiziert (Tab. 6) [8].

Testosteron und sexuelle Dysfunktion

Die *Libido* und in der Folge die sexuelle Aktivität nehmen mit sinkendem Testosteronspiegel ab und werden durch eine Substitutionsbehandlung gesteigert. Die Ursachen der erektilen Dysfunktion beim nicht hypogonaden Mann hingegen sind vielfältig und in erster Linie auf vaskulären und nicht auf endokrinen Mechanismen beruhend. Eine erektile Dysfunktion ist nur in <5% der Fälle durch einen alleinigen Androgenmangel bedingt [10]. Entsprechend unbefriedigend kann eine Testosterontherapie in allen anderen Fällen helfen. Wenn ein älterer Patient bei erhaltener Libido über Erektionsstörungen klagt, soll nicht in erster Linie nach einem tiefen androgenen Hormonspiegel gefahndet werden, sondern nach anderen Gründen wie Atherosklerose, koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Polyneuropathie, medikamentösen Nebenwirkungen oder psychischen Veränderungen [11].

Testosteron und kardiovaskuläres Risiko

Bis vor kurzem galt Testosteron als Risikofaktor für die Entstehung einer Arteriosklerose. Heute nimmt man an, dass eine *physiologisch* dosierte Substitutionstherapie mit Testosteron das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht, sondern eher vermindern könnte. Mehrere Studien zeigen, dass eine Testosteronsubstitution im physiologischen Bereich einen *eher protektiven Einfluss* hat. Sie führt zu einer signifikanten Reduktion des gesamten und des LDL-Cholesterins, während der HDL-Cholesterinspiegel nahezu unverändert bleibt [12].

Testosteron und Erythropoese

Unter der Behandlung mit Testosteron kann das Serumhämoglobin um 1–2 g/dl und der Hämatokrit um 3–7% ansteigen. Mit der *erhöhten*

Sauerstofftransportkapazität lässt sich die allgemein verbesserte Leistungsfähigkeit erklären. Eine *Polyzythämie* bedeutet aber gleichzeitig auch eine erhöhte Thrombosegefahr. Bei einem Hämatokrit >50% sollte die Testosterondosis reduziert und bei einem Anstieg von >54% gestoppt werden.

Testosteron und Körperzusammensetzung

Androgene wirken eiweissanabol mit dem Effekt der Erhaltung der Muskelmasse und des männlichen Körperbaus. Bei altersassoziierter abnehmender Testosteronkonzentration wird eine Abnahme der Muskelmasse und -kraft bei gleichzeitiger Zunahme des vorwiegend abdominellen Fettgewebes beobachtet. Diese Veränderungen sind unter Substitutionstherapie reversibel [13]. Insgesamt zeigt das Körpergewicht unter Testosterontherapie eher einen ansteigenden Verlauf, erklärbar durch eine Zunahme der Muskulatur beziehungsweise der Körpermagermasse.

Testosteron und Knochen

Während bei Frauen der Östrogenmangel in der Menopause als Osteoporoseursache dominiert, wird diese beim Mann in etwa 50% der Fälle als «primär» klassifiziert, d.h. ohne zugrunde liegende Erkrankungen. Bei einigen dieser Männer mit «idiopathischer» Osteoporose kann eine altersbedingte Verminderung der Knochenmasse postuliert werden. Dabei spielen möglicherweise erniedrigte Androgenspiegel, wie man sie beim PADAM beobachtet, eine Rolle. Etwa 30% der Schenkelhalsfrakturen betreffen Männer. *Eine Testosterontherapie kann bei Männern mit deutlich erniedrigten Testosteronwerten die Knochendichte erhöhen und damit potentiell Frakturen vorbeugen* [14]. Bei nachgewiesenem Hypogonadismus vermag zugeführtes Testosteron den verstärkten Knochenverlust zu bremsen. Das Hormon hat zudem eine anabole Wirkung auf Knochen und Muskulatur. Im Gegensatz zur Osteoporose bei der Frau, bei welcher eine Östrogentherapie vorwiegend den Knochenabbau hemmt, führt Testosteron beim Mann nicht zu einem verminderten Knochenabbau, sondern *auch zu einem Knochenaufbau durch Stimulation der Osteoklasten.* Bei *tiefnormalen Testosteronwerten* im Rahmen des PADAM ist die Verordnung von Testosteron von *fraglichem Nutzen* in bezug auf die Osteoporose.

Testosteron-Präparate

Da natürliches Testosteron in der Leber im Rahmen des «first pass»-Effekts in starkem Ausmass abgebaut wird, gelangen bei der Substitutionstherapie verschiedenartige chemisch modifizierte Testosteronmoleküle zur Anwendung.

Intramuskuläre Applikation

Die am weitesten verbreitete Substitutionstherapie besteht heute in der intramuskulären Verabreichung von *verestertem Testosteron (Testostoviron® Depot)* in einer Dosierung von durchschnittlich *250 mg alle 3 Wochen*. Nach der Standarddosis von 250 mg Testoviron® Depot werden rasch supraphysiologisch hohe Testosteronkonzentrationen erreicht. Diese halten für einige Tage an. Danach fallen die Serumspiegel ab und unterschreiten in der Regel zwischen dem 12. und dem 21. Tag wieder den unteren Referenzbereich. Dieser besonderen Pharmakokinetik wird bei der Therapieüberwachung Rechnung getragen. So werden Testosteronkonzentrationen im Serum immer am Ende eines Therapieintervalles gemessen (d.h. am Tag, an dem die nächste Verabreichung geplant ist). Sind die gemessenen Werte unterhalb des Referenzwertes, so sollte das Injektionsintervall entsprechend verkürzt werden. Grösster Nachteil dieser Therapie ist eine nicht unerhebliche Testosteronschwankung, welche einzelne Patienten als störend empfinden, weil manchmal starke Schwankungen des allgemeinen Wohlbefindens, der Stimmung und der sexuellen Aktivität die Folge sind. In ausgewählten Fällen wird bei guter Compliance Testoviron® Depot 125 mg alle 7 oder 10 Tage verabreicht, um die Testosteronkurve flacher und ausgeglichener zu gestalten und Schwankungen des allgemeinen und sexuellen Befindens zu verhindern. Trotzt dieser Nachteil stellt die Behandlung mit Testoviron® Depot immer noch die *Standard- und auch kostengünstigste Therapie* dar.

Transdermale Applikation

Die Entwicklung eines transdermalen Systems zur Substitutionstherapie des hypogonaden Mannes wurde durch die Tatsache erschwert, dass eine hohe Dosis von 5 bis zu 7,5 mg Testosteron pro Tag erforderlich ist. Transdermale Applikationssysteme bestehen im wesentlichen aus Mikroporenmembranen, welche mit 10–15 mg reinem, natürlichem Testosteron beladen sind. Zur ausreichenden Substitution müssen in der Regel 2 Systeme während 24 Stunden getragen und anschliessend erneuert werden. Das *transdermale Pflaster (Androderm®)* erlaubt anhaltend physiologische Serumtestosteronwerte und ist im bezug auf die Pharmakokinetik anderer Applikationsformen überlegen. 1 Patch Androderm® enthält 12,5 mg natürliches Testosteron, davon werden durchschnittlich 2,5 mg pro Tag abgegeben. Transdermale Pflaster sind aber um ein vielfaches *teurer* und verursachen zuweilen Hautirritationen in zirka 10% der Fälle (Rötung und Juckreiz unter dem Pflaster, selten stärkere Reizung mit Blasenbildung und allergi-

scher Hautreaktion). Diese Reaktionen klingen in der Regel etwa 3 bis 4 Tage nach Entfernen des Pflasters wieder vollständig ab. Im Jahr 2000 ist in den USA und später in vielen europäischen Ländern ein *Androgen-Gel* auf dem Markt gekommen (früher Androgel®, jetzt *Testogel®*). Dieses sollte einmal pro Tag auf einer grossen Oberfläche aufgetragen werden. Ein 5-g-Beutel enthält 50 mg Testosteron. Das Gel sollte auf einer sauberen, trockenen, nicht behaarten Hautstelle aufgetragen werden. Dazu eignen sich Schulter, Oberarme und Abdomen. Das Präparat ist zur Zeit in der Schweiz noch nicht erhältlich. Transdermale Applikationsformen werden von den Krankenkassen meistens nicht rückvergütet.

Orale Applikation

Orale Präparate haben insgesamt eine *geringe Bedeutung*. Durch Veresterung von Testosteron mit Undekansäure entsteht ein stark lipophiles Molekül. Dieses wird vorwiegend lymphogen resorbiert und gelangt deshalb unter Umgehung der Leber über den Ductus thoracicus direkt in den systemischen Kreislauf. Testosteron-Undecanat wird in Öl gelöst als Kapseln angeboten *(Andriol®)*. Eine Kapsel zu 40 mg enthält 25 mg Testosteron. Maximale Serumspiegel werden 2 bis 6 Stunden nach Medikamenteneinnahme erreicht und deshalb muss die Dosis über den Tag auf 2 bis 3 Einnahmen verteilt aufgenommen werden, in einer Dosierung von 2 bis 4 Kapseln täglich. Ein weiterer Nachteil dieser Therapie sind kurzfristige Schwankungen des Testosteronspiegels. Dieses verunmöglicht praktisch, die Therapie mittels Blutspiegel zu überwachen. Im Einzelfall entstehen unter dieser Behandlung zudem immer wieder Unsicherheiten über die tatsächliche Resorptionsrate. Leider hat sich für dieses Medikament während der letzten Jahre ein *schwarzer Markt via Internet* etabliert. Dieses (und andere orale Präparate) werden als «phantastische» Therapie der erektilen Dysfunktion auf dubiosen Homepages gepriesen. Von *Swissmedic* wurde mehrmals das Risiko erwähnt, auf diesem Weg ein Präparat zu erhalten, das nicht die pharmakologischen Qualitätskriterien erfüllt oder im schlimmsten Fall gar keinen Wirkstoff enthält. Dies dazu häufig noch für einen höheren Preis als in einer Apotheke … Das grösste Risiko für die Männer, die sich orales Testosteron auf diesem Weg beschaffen, besteht aber in einem fehlenden Monitoring der Wirkung und vor allem der Nebenwirkungen (Prostatakarzinom!). Andere orale Testosteronpräparate haben eine noch kleinere Bedeutung für die Therapie oder werden als obsolet betrachtet. Auch orale Testosteronpräparate sind mehrfach *teurer* als die intramuskuläre Applikationsform.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Thomas C. Gasser
Chefarzt
Urologische Universitätsklinik
beider Basel
Kantonsspital
Rheinstrasse 26
CH-4410 Liestal
ruth.buser@ksli.ch

Literatur

1 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 Endocrinol Metab 1991;73:1016–25.
2 Vermeulen A, Kaufman JM. Aging of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. Horm Res 1995;43:25–8.
3 Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. Metabolism 2000; 49:1239–42.
4 Ng KK, Donat R, Chan L, lalak A, Di Pierro I, Handelsmann DJ. Sperm output of older men. Hum Reprod 2004;19: 1811–5.
5 Thaker PD. Biological clock ticks for men, too. Genetic defects linked to sperm of older fathers. JAMA 2004;291: 1683–5.
6 Hargreave TB, Meuleman EJ, Weidner W. Hormonal replacement for aging men? The debate goes on. Eur Urol 2004;46:155–61.
7 Nieschlag E, Behre HM: Therapie mit Testosteron. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg.): Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 1996, S. 316–29.
8 Morales A, Lunenfeld B. Draft recommendations of the International Society for the Study of the Aging Male on androgen replacement therapy. Aging Male 2001;4:151–62.
9 Morales A. Androgen replacement therapy and prostate safety. Eur Urol 2002;41:113–20.
10 Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study J Urol 1994;151:54–61.
11 Casella R, Lehmann K. Erektile Dysfunktion. MED 2003;6: 84–8.
12 Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:1092–8.
13 Bhasin S Storer TW, Berman N, Yarasheki KE, Klevenger B, Philipps J, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:407–13.
14 Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow DA, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2447–53.