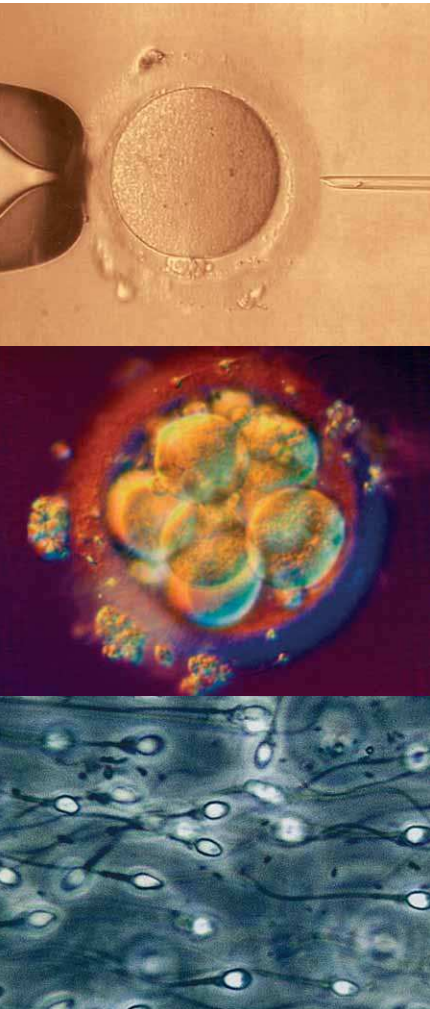


Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik  
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



## **Diagnostik, Therapie und Überwachung des Altershypogonadismus (Late-onset-Hypogonadismus) des Mannes: ISA-, ISSAM- und EAU-Empfehlungen**

Nieschlag E, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM

Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C

Swerdlow RS, Wang C, Weidner W, Wu FCW

*J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2005; 2 (5), 269-271

[www.kup.at/repromedizin](http://www.kup.at/repromedizin)

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

**Offizielles Organ:** AGRBM, BRZ, DIR, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

# Diagnostik, Therapie und Überwachung des Altershypogonadismus (Late-onset-Hypogonadismus) des Mannes: ISA-, ISSAM- und EAU-Empfehlungen

E. Nieschlag<sup>1</sup>, R. Swerdloff<sup>2</sup>, H. M. Behre<sup>3</sup>, L. J. Gooren<sup>4</sup>, J. M. Kaufman<sup>5</sup>, J.-J. Legros<sup>6</sup>, B. Lunenfeld<sup>7</sup>, J. E. Morley<sup>8</sup>, C. Schulman<sup>9</sup>, C. Wang<sup>10</sup>, W. Weidner<sup>11</sup>, F. C. W. Wu<sup>12</sup>

## Vorwort

Der Androgenmangel des alternden Mannes wird weltweit mit zunehmendem Interesse diskutiert. Demographische Untersuchungen belegen eindeutig, daß der Anteil der älteren Bevölkerung ständig zunimmt. Ebenso wird eine progressive Abnahme des Testosterons mit zunehmendem Alter belegt, und ein signifikanter Prozentsatz der über 60jährigen Männer hat Testosteron-Serumspiegel unter den niedrig-normalen Werten junger erwachsener Männer (20–30 Jahre). Aus diesen Beobachtungen ergeben sich zwei prinzipielle Fragen: Würden ältere hypogonadale Männer von einer Testosterontherapie profitieren und welche Risiken sind mit einer solchen Intervention verbunden? Positive Wirkungen einer Androgensubstitution auf mehrere Zielorgane bei hypogonadalen Männern sind im Laufe der letzten Dekade dokumentiert worden und neuere Studien zeigen über kürzere Beobachtungszeiträume positive Wirkungen des Testosterons bei älteren Männern, die denen bei jüngeren Männern ähnlich sind. Langzeitdaten über die Wirkungen einer Testosterontherapie bei älteren Patienten sind begrenzt und Daten über spezifische Risiken für die Prostata und das kardiovaskuläre System sind erforderlich. Noch gibt es keine klaren Antworten zu wichtigen Fragen hinsichtlich möglicher positiver Wirkungen auf Altersgebrechen.

Die folgenden Empfehlungen wurden für die International Society of Andrology (ISA) und die International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) verfaßt und gingen aus einer von der ISA organisierten Podiumsdiskussion mit aktiver Beteiligung des Auditoriums beim 4. ISSAM-Kongreß in Prag im Februar 2004 hervor. Die ISA-Mitgliederorganisationen wurden um ihren Kommentar zu den vorgestellten Empfehlungen gebeten. An der endgültigen Version arbeiteten auch Repräsentanten der European Association of Urology (EAU) mit. Dieses Dokument soll nicht Evidenz für die einzelnen Empfehlungen liefern, da eine Übersicht über die relevanten Stu-

dien vor kurzem in den Clinical Research Directions für „Testosterone and aging“ vom Institute of Medicine (Washington, 2004) vorgelegt wurde. Sobald größere Studien über längere Zeiträume vorliegen, müssen die gegenwärtigen Empfehlungen überarbeitet werden.

Um eine möglichst große Leserschaft zu erreichen, wurden diese Empfehlungen im International Journal of Andrology, dem Journal of Andrology, The Aging Male und in European Urology veröffentlicht.

### Empfehlung 1

Definition des Altershypogonadismus (late-onset hypogonadism = LOH): Ein klinisches und biochemisches Syndrom, das mit zunehmendem Alter und typischen Symptomen sowie einem Testosteronmangel verbunden ist. Es kann mit einer signifikanten Abnahme der Lebensqualität und negativen Auswirkungen auf multiple Organsysteme einhergehen.

### Empfehlung 2

Altershypogonadismus ist ein Syndrom, das hauptsächlich charakterisiert wird durch:

1. verminderte Libido und nachlassende Qualität und Frequenz der Erektionen, insbesondere der nächtlichen Erektionen,
2. Stimmungsschwankungen mit gleichzeitigem Abfall der intellektuellen Aktivität, der kognitiven Funktionen, der räumlichen Orientierung sowie Erschöpfung, depressive Stimmung und Irritabilität,
3. Schlafstörungen,
4. Abnahme der fettfreien Körpermasse, begleitet von einem Schwund des Muskelvolumens und der Muskelkraft,
5. Zunahme des viszeralen Fetts,
6. Abnahme der Körperbehaarung und Veränderungen der Haut,
7. verminderte Knochendichte, die zu Osteopenie, Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko führt.

Eingegangen: 21.09.2005; akzeptiert: 26.09.2005

Aus dem <sup>1</sup>Institute of Reproductive Medicine, University of Münster, Deutschland, <sup>2</sup>Division of Endocrinology, Harbor-UCLA Medical Center, and Los Angeles BioMedical Research Institute, Torrance, CA, USA, <sup>3</sup>Andrology Unit, Department of Urology, Martin-Luther-University, Halle, Deutschland, <sup>4</sup>Department of Endocrinology/Andrology, Free University Hospital, Amsterdam, Niederlande, <sup>5</sup>Department of Endocrinology, Academisch Ziekenhuis, Gent, Belgien, <sup>6</sup>Department of Endocrinology, Centre Hospitalier Universitaire, Sart-Tilman, Liège, Belgien, <sup>7</sup>Faculty of Life Sciences Bar-Ilan University, Israel, <sup>8</sup>Division of Geriatric Medicine, St. Louis University, St. Louis, MO, USA, <sup>9</sup>Department of Urology, University Clinic of Brussels, Erasme Hospital, Belgien, <sup>10</sup>General Clinical Research Center, Harbor-UCLA Medical Center, and Los Angeles BioMedical Research Institute, Torrance, CA, USA, <sup>11</sup>Department of Urology, Justus Liebig University, Gießen, Deutschland, <sup>12</sup>Central Manchester Healthcare NHS Trust, Manchester, UK

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Eberhard Nieschlag, Institut für Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum Münster, Domagkstraße 11, D-48129 Münster; E-Mail: eberhard.nieschlag@ukmuenster.de

E. Nieschlag und R. Swerdloff sind die federführenden Autoren dieser Empfehlungen, die bereits auf Englisch im International Journal of Andrology 2005; 28: 125–7 publiziert wurden.

© E. Nieschlag, R. Swerdloff, H. M. Behre, L. J. Gooren, J. M. Kaufman, J.-J. Legros, B. Lunenfeld, J. E. Morley, C. Schulman, C. Wang, W. Weidner, F. C. W. Wu. Nachdruck der Übersetzung mit freundlicher Genehmigung.

### **Empfehlung 3**

Bei Patienten mit einem Risiko oder dem Verdacht auf Hypogonadismus allgemein und insbesondere bei Verdacht auf Altershypogonadismus ist eine gründliche körperliche und Laboruntersuchung erforderlich und insbesondere die folgenden Laboruntersuchungen sollten durchgeführt werden:

1. Eine Serumprobe zur Messung des Gesamttestosterons und des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) sollte zwischen 7.00 und 11.00 h morgens gewonnen werden. Die am weitesten akzeptierten Parameter zur Bestätigung eines Hypogonadismus sind das Gesamttestosteron und das freie Testosteron, das entweder aus dem gemessenen Gesamttestosteron und SHBG oder mit einer zuverlässigen Dialyse-Methode zur Bestimmung des freien Testosterons bestimmt wird.
2. Es gibt keine generell akzeptierten unteren Normgrenzen und es ist gegenwärtig unklar, ob die unterschiedlichen Grenzen auf ethnischen Unterschieden oder den Vorstellungen der Ärzte beruhen. Es besteht jedoch allgemeiner Konsensus, daß Gesamttestosteron über 12 nmol/l (346 ng/dl) oder freies Testosteron oberhalb 250 pmol/l (72 pg/ml) einer Substitution nicht bedürfen. Basierend auf Werten von jüngeren Männern besteht ebenso Konsensus, daß bei Werten unterhalb von 8 nmol/l (231 ng/dl) oder freiem Testosteron unter 180 pmol/l (52 pg/ml) substituiert werden sollte. Da Symptome des Testosteronmangels bei Werten zwischen 12 und 8 nmol/l auftreten können, sind Therapieversuche bei solchen Patienten zu erwägen, bei denen andere Ursachen ausgeschlossen sind. (Da es Unterschiede in den Reagentien und Normalbereichen verschiedener Laboratorien gibt, müssen unter Umständen die Grenzwerte für Gesamttestosteron und freies Testosteron durch Referenzwerte in jedem Labor festgelegt werden.)
3. Testosteron im Speichel ist eine zuverlässige Alternative für die freie Testosteronbestimmung, kann aber gegenwärtig wegen fehlender Standardisierung der Methodik und fehlender Normalwerte in den meisten Krankenhäusern oder Referenzlaboratorien nicht empfohlen werden.
4. Sollten die Testosteronwerte unterhalb oder im Grenzbereich der akzeptierten Normalwerte für erwachsene Männer liegen, wird eine zweite Bestimmung zusammen mit einer Messung von Serum-LH und Prolaktin empfohlen.

### **Empfehlung 4**

1. Obwohl signifikante Veränderungen anderer endokriner Systeme mit zunehmendem Alter auftreten, ist ihre Bedeutung nicht klar. Grundsätzlich sind Bestimmungen von Schilddrüsenhormonen, Cortisol, DHEA, DHEA-S, Melatonin, GH und IgF-1 bei der Evaluierung des unkomplizierten Altershypogonadismus nicht indiziert. Bei Verdacht auf endokrine Erkrankungen sind Bestimmungen dieser und evtl. anderer Hormone gerechtfertigt.
2. Diabetes mellitus Typ 2 tritt häufig bei älteren Männern auf. Gegenwärtig ist die Wirkung von Testosteron auf Blutzucker und Insulinsensibilität noch unklar; d. h. solange positive Effekte des Testosterons auf die Kontrolle des Blutzuckers nicht definitiv nachgewiesen sind, sollte ein Diabetes vor oder gleichzeitig mit einer Testosteron-Substitution evaluiert und behandelt werden.
3. Bei Männern, bei denen die erektile Dysfunktion im Vordergrund steht, sollten Lipide und das kardiovaskuläre System evaluiert werden.

### **Empfehlung 5**

Eine Testosteronsubstitution sollte nur begonnen werden, wenn eine klare Indikation besteht, die sich aus dem klinischen Bild und erniedrigten Serum-Testosteronwerten ergibt.

### **Empfehlung 6**

1. Testosteronsubstitution ist absolut kontraindiziert bei Männern mit Prostatakarzinom oder Verdacht auf Brustkrebs.
2. Eine Testosterontherapie sollte nicht angewandt werden bei deutlicher Polyzythämie, unbehandelter Schlafapnoe, gravierender Herzinsuffizienz, hochgradigen Symptomen einer Harnwegsobstruktion, bewiesen durch hohe Punktzahl im IPSS (International Prostate Symptom Score) oder bei klinischen Symptomen einer Obstruktion des Blasenausflusses (vermehrter Restharn, verminderter Peak Flow, pathologische Uroflow-Messungen), bedingt durch eine vergrößerte benigne Prostatahyperplasie. Eine mittelgradige Obstruktion wird als partielle Kontraindikation angesehen. Nach erfolgreicher Behandlung der Obstruktion wird die Kontraindikation aufgehoben.
3. Wenn es keine eindeutige Kontraindikation gibt, ist Alter *per se* keine Kontraindikation für eine Testosteronsubstitution.

### **Empfehlung 7**

1. Präparate mit natürlichem Testosteron sollten zur Substitution eingesetzt werden. Die gegenwärtig erhältlichen intramuskulären, subdermalen, transdermalen, oralen und buccalen Testosteronpräparate sind sicher und effektiv. Der behandelnde Arzt sollte ausreichendes Wissen und adäquate Kenntnisse über die Pharmakokinetik und die Vor- und Nachteile jedes Präparates haben. Die Wahl des Präparates sollte eine gemeinsame Entscheidung des Patienten und des Arztes sein.
2. Da die Möglichkeit einer Kontraindikation während der Behandlung (insbesondere ein Prostatakarzinom) die sofortige Unterbrechung der Testosteronsubstitution verlangt, sollten kurzwirkende (transdermale, orale, buccale) Präparate gegenüber langwirkenden (intramuskulären, subdermalen) Depot-Präparaten bei Patienten mit Altershypogonadismus bevorzugt werden.
3. Die gegenwärtige Datenlage ist nicht ausreichend, um optimale Serum-Testosteron-Werte für Effizienz und Sicherheit festzulegen. Gegenwärtig erscheinen Serum-Testosteron-Werte im mittleren bis niedrigen Bereich junger Männer erstrebenswert zu sein und sollten das therapeutische Ziel bilden. Supraphysiologische Werte müssen vermieden werden. Obwohl das Erreichen physiologischer zirkadianer Serum-Testosteron-Rhythmen wünschenswert erscheint, ist dies als notwendiges therapeutisches Ziel nicht bewiesen.

### **Empfehlung 8**

1. Alkylierte Androgenpräparate wie 17 $\alpha$ -Methyltestosteron sind wegen ihrer möglichen Lebertoxizität obsolet und sollten nicht mehr verwendet werden.
2. Die Datenlage ist nicht ausreichend, um eine Substitution alternder Männer mit DHT zu empfehlen. Ebenso wenig gibt es ausreichende Evidenz, um andere Androgenpräparate wie DHEA, DHEA-S, Androstendiol oder Androstendion zur Behandlung zu empfehlen.
3. HCG stimuliert die Testosteronproduktion in den Leydig-Zellen, wenn auch bei älteren in geringerem Ausmaß als bei jüngeren Männern. Da ungenügende Informationen über die Wirkungen und Nebenwirkungen

gen einer HCG-Behandlung bei älteren Männern vorhanden sind, kann diese Behandlung bei LOH nicht empfohlen werden.

#### **Empfehlung 9**

Die Verbesserung der Symptome des Testosteronmangels sollte therapeutisches Ziel sein, und eine ausbleibende Besserung sollte zum Absetzen der Therapie führen. Eine weitere Suche nach den Ursachen ist dann zwingend notwendig.

#### **Empfehlung 10**

Eine digitale rektale Untersuchung (DRU) und die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) sind bei Männern über 45 Jahren vor Beginn einer Testosteron-Therapie zwingend notwendig, nach Beginn alle drei Monate im ersten Jahr und danach jährlich. Transrektale ultrasonographische Biopsien sind nur indiziert, wenn die DRU oder die Serum-PSA-Werte abnormal sind.

#### **Empfehlung 11**

Normalerweise bewirkt Testosteron eine Verbesserung der Stimmung und des Allgemeinbefindens. Die Entwicklung abnormen Verhaltens während der Therapie verlangt eine Modifikation der Dosis oder ein Absetzen der Therapie.

#### **Empfehlung 12**

Polyzythämie entwickelt sich gelegentlich unter einer Therapie. Daher ist eine regelmäßige Kontrolle des roten Blutbildes indiziert, d.h. am Beginn der Behandlung, in dreimonatlichen Abständen im ersten Jahr und dann jährlich. Eine Anpassung der Dosis kann erforderlich werden.

#### **Empfehlung 13**

Die Knochendichte steigt unter Testosterontherapie an und das Frakturrisiko kann reduziert werden. Daher ist

die Messung der Knochendichte in zweijährigen Abständen empfehlenswert (wenn entsprechende Methoden vorhanden und finanzierbar sind).

#### **Empfehlung 14**

Einige Männer mit erektiler Dysfunktion und niedrigen Serum-Testosteronwerten reagieren nicht adäquat auf eine Testosterontherapie alleine. In diesen Fällen kann die zusätzliche Gabe eines Phosphodiesterase-5-Hemmers indiziert sein. In ähnlicher Weise können Männer mit erektiler Dysfunktion und niedrigen Serum-Testosteronwerten nicht adäquat auf Phosphodiesterase-5-Inhibitoren reagieren, und bedürfen dann einer Testosteronsubstitution.

#### **Empfehlung 15**

Männer mit einem erfolgreich behandelten Prostatakarzinom, die unter den Symptomen eines Hypogonadismus leiden, sind Kandidaten für eine Testosterontherapie, wenn nach einem angemessenen Intervall keine Zeichen für ein residuales Karzinom vorhanden sind. Die Risiken und Vorteile müssen vom Patienten eindeutig verstanden werden und die Nachsorge muß in diesen Fällen besonders sorgfältig erfolgen. Es gibt keine zuverlässige Evidenz für oder gegen diese Empfehlung. In dieser Situation muß der Arzt über ein besonders ausgewogenes Urteilsvermögen und ausreichende Kenntnisse der Vor- und Nachteile einer Testosterontherapie verfügen.

### **Danksagung**

Susan Nieschlag, M.A., half bei der Übersetzung dieser Empfehlungen ins Deutsche.

ANTWORTFAX

# JOURNAL FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN UND ENDOKRINOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement  
(mindestens 4 Ausgaben) zum  
Preis von € 80,- (Stand 1.1.2010)  
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

## Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,  
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

---

**Bücher & CDs**  
**Homepage: [www.kup.at/buch\\_cd.htm](http://www.kup.at/buch_cd.htm)**

---