

**Hormonersatztherapie
beim Mann - Sinn oder
Unsinn?**

Jockenhövel F

Schubert M

Blickpunkt der Mann 2003; 1 (1)

14-19

Homepage:

www.kup.at/dermann

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

**Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Hormonersatztherapie beim Mann – Sinn oder Unsinn?

F. Jockenhövel, M. Schubert*

Die Tatsache eines altersassoziierten Testosterondefizits bei etwa 20 % aller Männer jenseits des 50. Lebensjahres ist wissenschaftlich unumstritten. Die ersten Studien zur Testosteronersatztherapie beim älteren Mann zeigen günstige Effekte auf den Knochenstoffwechsel, die Muskelkraft, die Erythropoese und allgemeines Wohlbefinden. Dem stehen potentiell nachteilige Effekte auf die Prostata gegenüber, die allerdings in den Studien nicht eintraten. Dennoch bleibt auch bei Anwendung moderner Testosteron-Präparate wie dem Testosterongel die Hormonersatztherapie beim Mann noch experimentell und bedarf bezüglich der Indikationsstellung und Therapieüberwachung besonderer Aufmerksamkeit.

The fact of an age-dependent testosterone deficiency in about 20 % of the men over 50 is undoubted in the scientific community. The first studies of testosterone replacement therapy in ageing males show beneficial effects on bone metabolism, muscular strength, erythropoiesis and general well-being. These are faced by possible detrimental effects on the prostate, which however did not appear in these studies. Nevertheless the application of recent testosterone-preparations (e.g. testosterone gel) as testosterone replacement therapy in the ageing male remains experimental and requires special attention with respect to indications and therapy monitoring. **Blickpunkt DER MANN 2003; 1: 14–19.**

Heute besteht kein Zweifel mehr, daß bei einem Teil der älteren Männer die Produktion des wichtigsten Sexualsteroids Testosteron nachläßt. Zahlreiche Querschnittsuntersuchungen zeigen einen umgekehrten Zusammenhang zwischen Lebensalter und Serum-Testosteron (Abb. 1). Zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr sinkt das biologisch aktive freie Testosteron im Serum um etwa 1,2 % pro Jahr. Spiegelbildlich erfolgt ein Anstieg des SHBG gleichen Ausmaßes. In der longitudinalen Baltimore-Altersstudie wiesen 20 % der Männer über 60 Jahre, 30 % der Männer über 70 Jahre und 50 % der Männer über 80 Jahre ein erniedrigtes Gesamt-Testosteron auf. Bei Betrachtung des freien, biologisch aktiven Testosterons ist der Anteil hypogonadaler Männer noch größer [1–4]. Infolge des Androgenmangels sinkt auch der Östradiol-Serumspiegel bei älteren Männern. Dies ist nicht ein eigenständiges Phänomen, sondern eine Folge des Testosterondefizits, da beim Mann Testosteron das Pro-Hormon für Östradiol ist.

Viele der mit dem Altern verbundenen Veränderungen, wie der Verlust von Knochen- und Muskelmasse, der Körperbehaarung, erniedrigte Hämoglobin-Spiegel, erhöhte Fettmasse und nachlassende physische, sexuelle und kognitive Leistungsfähigkeit, sind den Symptomen des Androgenmangels bei klassischen Formen des Hypogonadismus junger Männer sehr ähnlich. Daher ist die Vermutung eines Zusammenhangs zwischen dem Androgenmangel des älteren Mannes und den Zeichen des Alterns naheliegend. Ein ursächlicher Zusammenhang ist aber bisher nicht bewiesen. Unabhängig davon, ob der Androgenmangel tatsächlich für die Beschwerden älterer Männer verantwortlich ist, wird der Effekt der Androgensubstitution bei älteren Männern intensiv beforscht. Ziel dieser Therapie ist nicht nur die Korrektur der klinischen Symptome, sondern auch zu einem wesentlichen Teil die Verbesserung subjektiver Beschwerden und somit der Lebensqualität. Unter Berücksichtigung der demographischen Entwicklungen mit einer steigenden Zahl alter und sehr alter Menschen weltweit ist aber auch die Erhaltung der Selbständigkeit und Verhinderung von Betreuungs- und Pflegebedürftigkeit ein Ziel der Forschungsaktivitäten.

Vom Evangelischen Krankenhaus Herne und der *Klinik II und Poliklinik für Innere Medizin der Universität zu Köln
Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. Friedrich Jockenhövel, Chefarzt der Medizinischen Abteilung, Evangelisches Krankenhaus Herne, Wierscherstraße 24, D-44623 Herne, e-mail: f.jockenhoewel@evk-herne.de

Die Testosteron-Serumkonzentrationen korrelieren nicht nur positiv mit der Muskelmasse, sondern bei hochbetagten Männern auch mit der Fähigkeit, alltägliche Handgriffe selbständig zu verrichten und damit weniger pflegebedürftig zu sein [5].

Das Androgendefizit des älteren Mannes wird mit verschiedenen Begriffen belegt. Nicht mehr gebräuchlich sind „Climacterium virile“ und „Andropause“, die beide fälschlicherweise eine Analogie zur Menopause der Frau nahelegen (Tab. 1). Rein deskriptiv ist die Bezeichnung „Andropenie“. International wird der Begriff „partielleres Androgendefizit des alten Mannes (PADAM)“ bevorzugt und neuerdings wurde auch die Bezeichnung „late onset-Hypogonadismus“ geprägt.

Tabelle 1: Fehlende Analogie zwischen dem Androgendefizit des älteren Mannes und der Menopause der Frau

Kriterium	Menopause	Androgendefizit
Beginn	abrupt innerhalb 1–2 Jahren	schleichend über Jahrzehnte
Ausmaß	vollständiger Östrogenverlust	partieller Androgenmangel
Häufigkeit	alle Frauen	ca. 20–35% der Männer
Ursache	primärer Hypogonadismus	sekundärer Hypogonadismus (überwiegend)

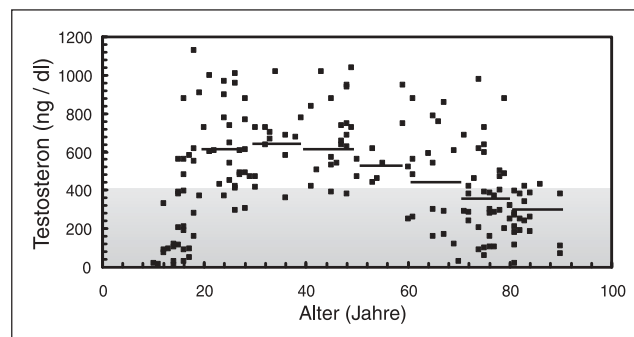


Abbildung 1: Querschnittsuntersuchung der Testosteron-Serumspiegel in Abhängigkeit vom Lebensalter bei gesunden Männern. Zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr erreichen die Testosteron-Serumspiegel bei gesunden Männern eine Plateauphase, um danach im Mittel langsam zu sinken. Offensichtlich weisen etliche ältere Männer Testosteron-Serumspiegel unterhalb des Normbereichs junger Männer auf. Allerdings verfügen auch viele betagte Männer über völlig normale Testosteron-Serumspiegel. Die horizontalen Linien geben den Mittelwert einer Altersdekade an [46].

Die vorliegenden Ergebnisse der bisherigen Studien zur Therapie älterer Männer mit altersassoziertem Hypogonadismus umfassen Therapiephasen bis zu 3 Jahren und zeigen positive Effekte ohne wesentliche Nebenwirkungen, wie unten detailliert beschrieben. Dennoch ist die Testosteron-Therapie in dem altersassozierten Hypogonadismus derzeit noch als experimentell und in der langfristigen Dauertherapie als noch nicht abgesichert anzusehen. Daher sind besondere Sorgfalt bei der Stellung der Indikation, dem Ausschluß von Kontraindikationen und der Dokumentation erforderlich.

Klinische Symptomatik älterer Männer mit Androgenmangel-Syndrom

Die klinische Symptomatik älterer Männer umfaßt somatische, objektivierbare Veränderungen ebenso wie subjektive Beschwerden bis hin zu Befindlichkeitsstörungen ohne Krankheitswert. Ob tatsächlich immer ein kausaler Zusammenhang mit einem Androgenmangel besteht, ist unklar, da es kein einziges pathognomisches Symptom für ein Testosteron-Defizit gibt. In der Summation des individuellen Beschwerdebildes kann aber dennoch oftmals schon auf einen Androgenmangel geschlossen werden (Tab. 2).

Viele Männer nach dem 50. bis 60. Lebensjahr leiden unter klinischen Zeichen verminderter „Virilität“. Ein Nachlassen der Muskelkraft, Leistungsfähigkeit, Sexualfunktionen und eine Osteopenie führen oft zu einer teilweise erheblichen Morbidität und Minderung der Lebensqualität. Verstärkt wird der Leidensdruck durch ein erhöhtes Anspruchsdenken an die eigene Aktivität und Leistungsfähigkeit, so daß eine altersassozierte Einschränkung nur ungern hingenommen wird.

Klinisch manifestiert sich die Andropenie älterer Männer in reduzierter Muskelmasse (Sarkopenie) bis zur Muskelatrophie mit nachlassender Muskelkraft und körperlicher Leistungsfähigkeit. Bei konstantem nicht-muskulärem Anteil der fettfreien Körpermasse nimmt zwischen dem 20. bis 80. Lebensjahr die Muskelmasse um 35–40% ab [6, 7]. Ältere Männer leiden durch die Reduktion der Muskelmasse und -kraft an eingeschränkter Leistungsfähigkeit, vermehrter Müdigkeit und schnellerer Erschöpfung als in jungen Jahren. Bei betagten Männern wirkt sich die Muskelatrophie deletär auf die Fähigkeit zur Selbstversorgung aus und führt zur Pflegebedürftigkeit [7, 8]. Die Sarkopenie ist sicherlich multifaktoriell bedingt und nicht nur auf ein Testosterondefizit zurückzuführen. Mit zunehmendem Lebensalter läßt generell die körperliche Aktivität und damit das Muskeltraining nach. Ferner fehlen auch andere anabole Hormone, wie z.B. Wachstumshormon und Insulin-like growth factor I.

Infolge einer zeitgleichen Zunahme der Fettmasse, im Mittel um 18 bis 36%, steigt das Körpergewicht trotz der Sarkopenie regelmäßig an [9]. Das Fettgewebe nimmt insbesondere im Bereich des intraabdominellen viszeralen Fettgewebes zu [10]. Bei Männern besteht ein Zusammenhang zwischen niedrigen Androgen-Konzentrationen im Serum und dem Ausmaß der zentralen, abdominalen („androiden“) Adipositas. Ob die Zunahme des viszeralen Fettgewebes auch mit metabolischen Veränderungen wie der zunehmenden Insulin-Resistenz in einem kausalen Zusammenhang steht, ist nicht gesichert.

Der Androgenmangel verursacht eine verminderte Mineralisation des Knochens mit konsekutiver Osteopenie oder Osteoporose, erkennbar an Schmerzen (Rücken-

schmerzen) und Myogelosen, einer erniedrigten Knochendichte oder sogar osteoporotischen Frakturen. Etwa ein Fünftel aller Oberschenkelhalsfrakturen betreffen Männer [11]. Die drei häufigsten Ursachen der Osteoporose beim Mann sind Alkoholkonsum, Therapie mit Glukokortikoiden und Hypogonadismus [12, 13]. Gerade bei älteren Männern ist die reduzierte Testosteron-Produktion ein wesentlicher Kausalfaktor der Osteopenie. In mehreren umfangreichen epidemiologischen Querschnittsuntersuchungen konnte eine positive Korrelation zwischen freiem Testosteron und seinem Metaboliten, dem freien Östradiol, und der Knochendichte der Wirbelsäule und des Oberschenkelhalses gezeigt werden [14]. Diese Erkenntnisse machen einen Androgenmangel als kausalen Faktor einer Osteopenie / Osteoporose bei älteren Männern sehr wahrscheinlich.

Weiterhin nimmt im Alter die Erythropoese ab, so daß die Anzahl der Erythrozyten und die Hämoglobin-Konzentration im Serum sinken und im unteren Drittel des Normbereiches liegen oder schon erniedrigt sind. Die niedrigen Hämoglobin-Konzentrationen gehen mit einer reduzierten Sauerstofftransportkapazität einher. Dies kann zu chronischer Müdigkeit führen und die Minderung der Leistungsfähigkeit infolge der Muskelatrophie noch verstärken. Ob auch die Versorgung anderer Organe, wie z. B. Herz und ZNS, infolge der verminderten Sauerstofftransportkapazität beeinträchtigt ist und ob sich dies auch funktionell auswirkt, ist unbekannt.

Für viele Männer stehen nachlassende Sexualfunktionen und -aktivität im Vordergrund ihrer subjektiven Beschwerden. Libido- und Potenzschwäche sind häufige Probleme des älteren Mannes. Nach der Massachusetts Male Aging Study berichten 35% aller Männer über 40 Jahren Potenzstörungen. Etwa die Hälfte aller Männer über 60 Jahre weist eine erektile Dysfunktion auf und ungefähr 15% sind vollständig impotent. Heute werden überwiegend organische Störungen als Ursache einer Erektionsstörung angesehen, wobei oft eine Kombination etlicher internistischer Erkrankungen vorliegt. So wirken sich gerade Erkrankungen mit hoher Prävalenz im höheren Lebensalter, wie Diabetes mellitus, atherosklerotische Gefäßveränderungen, chronische Niereninsuffizienz, Herzkrankungen und eine arterielle Hypertonie, ebenso nachteilig auf die Potenz aus wie neurologische, vaskuläre und medikamentös induzierte Störungen. Entsprechend ist ein Androgenmangel nur selten alleinige Ursache einer erektilen Dysfunktion. Daher verbessert die Testosteron-Therapie eine Erektionsschwäche regelmäßig nicht. Andererseits erfahren manche ältere Männer eine deutliche Verbesserung ihrer sexuellen Aktivität, Libido und Zufriedenheit mit der Sexualität durch einen Ausgleich des Androgendefizits [15–17].

Inwieweit zurückgehende kognitive Leistungen, Konzentrationsfähigkeit und auch die allgemeine Stimmung in einem Zusammenhang zum Androgenspiegel stehen, ist unklar. Hirnzellen exprimieren den Androgenrezeptor und verfügen über Aromatase, so daß auch der Testosteron-Metabolit Östradiol zentrale Wirkungen entfalten kann. In Querschnittsuntersuchungen wurde eine positive Korrelation zwischen freiem Testosteron und besserer kognitiver Leistung bei alten Männern beobachtet [18]. Auch in der longitudinalen Baltimore-Altersstudie wurde eine Assoziation zwischen dem abfallenden freien Testosteron und kognitiven Leistungen festgestellt. Jedoch scheint eine klare Analyse der Effekte und Auswirkungen

mit den bisher eingesetzten Methoden nicht zu gelingen. Entsprechend ist eine Zuordnung subjektiver Beschwerden zu einem Androgenmangel und die Objektivierung eines Therapieeffektes gegenwärtig kaum möglich.

Diagnostik eines Androgendefizits beim älteren Mann

Die Diagnostik umfaßt neben der Anamnese, einschließlich der Befragung nach der Leistungsfähigkeit im Berufs- und Privatleben sowie der Vita sexualis, die eingehende allgemeine körperliche Untersuchung mit der Beurteilung der Androgen-Zielorgane (Tab. 2).

Hinweisen auf einen Androgenmangel sollte mit der Bestimmung eines morgendlichen Testosteron-Wertes und von LH nachgegangen werden. Die Bestimmung von SHBG, freiem Testosteron, DHT oder Östradiol ist regelmäßig überflüssig. Zwar wäre es wesentlich sinnvoller, das freie Testosteron als den biologisch aktiven Teil des Gesamt-Testosteron zu messen, zumal es auch sensitiver in der Identifizierung von Männern mit Androgendefizit ist, jedoch sind die in den klinischen Labors eingesetzten Assays zur Bestimmung des freien Testosteron so ungenau, daß sie nicht brauchbar sind. Entsprechend raten alle Leitlinien von dem Einsatz der Bestimmung des freien Testosterons in der klinischen Routine ab [19]. Falls das freie Testosteron von Interesse ist, kann aus den Werten des Gesamt-Testosterons, des SHBG und des Gesamteiweißes (oder Albumins) ein Index des freien Testosterons errechnet werden, der sehr gut mit dem wahren Wert des freien Testosterons übereinstimmt. Die Internationale Gesellschaft zur Erforschung des älteren Mannes (ISSAM) stellt auf ihrer Internetseite eine Rechenhilfe bereit (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>). Falls das Gesamt-Testosteron unter 200 ng/dl (7 nmol/l) liegt, ist die Diagnose des Hypogonadismus bestätigt. Bei niedrig-normalem oder sogar erniedrigtem LH sollte zum Ausschluß eines Prolaktinoms auch die Bestimmung des Prolaktins erfolgen und falls dieses erhöht ist (> 60 ng/ml) mit einer Kernspintomographie der Sellaregion ergänzt werden. Bei einem Gesamt-Testosteron zwischen 200 und 400 ng/dl (7–14 nmol/l) kann der freie Androgenindex errechnet werden. Weitere Hormonanalysen sind zur Bestätigung des Diagnose eines Androgendefizits nicht erforderlich. Gleichzeitig erfolgt die Bestimmung des Blutbildes (Androgenmangelanämie? Polyglobulie?) und des Prostata-spezifischen Antigens (PSA).

Tabelle 2: Typische Beschwerden älterer Männer

Osteoporose Rückenschmerzen Frakturen Abnahme der Körpergröße	Körperzusammensetzung Zunahme des Fettgewebes Lipomastie, Gynäkomastie Abnahme des fettfreien Gewebes
Muskelkraft Atrophie der Muskulatur Nachlassende Kraft Leistungsschwäche	Haut Trockenheit Fehlende Talgproduktion Reduzierte Sekundärbehaarung
Sexualfunktionen Libidoverlust Erektile Dysfunktion	Anämie Chron. Müdigkeit Leistungsschwäche

Vegetative und subjektive Beschwerden

Hyperhidrosis, Hitzegefühl und -wollungen, Lethargie, Lustlosigkeit, Antriebsschwäche, nachlassendes Selbstvertrauen, Ängstlichkeit depressive Verstimmung, mangelnde Perspektiven, Schlafstörungen

Bei Knochenschmerzen oder pathologischen Frakturen erfolgt eine Messung der Knochendichte (Osteodensitometrie) zur Abschätzung der Mineralisation und Diagnostik einer Osteopenie oder Osteoporose. Die transrektale Sonographie der Prostata dient der Volumetrie und dem Ausschluß fokaler Veränderungen, die vor Beginn einer Testosteron-Therapie abgeklärt werden müssen. Die internationalen Leitlinien halten die digitale rektale Prostatauntersuchung und die PSA-Bestimmung vor Therapiebeginn für unerlässlich [19].

Kontraindikationen einer Androgensubstitution beim älteren Mann

Das Prostatakarzinom ist eine absolute Kontraindikation der Testosteron-Substitution beim Mann. Daher müssen vor Therapiebeginn immer eine digitale rektale Prostatauntersuchung und die PSA-Bestimmung erfolgen. Ein suspekter Befund muß abgeklärt werden, ggfs. mit der Stanzbiopsie. Bei Männern mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) und deutlichen Symptomen sollte Vorsicht bei der Anwendung von Testosteron geübt werden. Zwar wurde in den bisherigen Studien kein Hinweis auf eine zunehmende Prostatavergrößerung unter Testosteronsubstitution festgestellt, jedoch wurden Patienten mit hohem IPSS in Studien bisher nicht eingeschlossen.

Auch eine Polyglobulie stellt eine Kontraindikation dar. Testosteron stimuliert die Erythropoese und kann den Hämatokrit noch weiter erhöhen. Ferner stellt auch das Mammakarzinom des Mannes eine Kontraindikation dar.

In seltenen Fällen kann eine Testosteronsubstitution bei prädisponierten Männern (ausgeprägte Adipositas, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung) ein Schlafapnoe-Syndrom reversibel induzieren. Mit dem Absetzen der Testosterontherapie bildet sich dieses wieder zurück. Dennoch empfiehlt sich bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren Zurückhaltung bei der Androgen-therapie und die Befragung nach dem Schlafverhalten unter einer Substitution. Zunehmende Tagesmüdigkeit kann als Hinweis auf ein Schlafapnoe-Syndrom gewertet werden.

Effekte der Testosteron-Substitution beim älteren Mann

Von der Testosteronsubstitution beim älteren Mann mit late onset-Hypogonadismus sind günstige Effekte auf den Knochenstoffwechsel, die Muskulatur, die Erythropoese, die Libido und Zufriedenheit mit der Sexualität und die allgemeine Stimmung zu erwarten.

Vier Studien mit Laufzeiten von 12 bis 36 Monaten wiesen eine Zunahme der Knochendichte an der Wirbelsäule nach [20–23]. Ferner wirkt sich auch bei Männern mit Glukokortikoid-induzierter Osteoporose eine Testosteron-Substitution mit einer Zunahme der Knochendichte günstig aus [22], zumal gerade in dieser Patientengruppe die Prävalenz eines Testosterondefizits besonders hoch ist. Allerdings steht der Beweis für eine Minderung der Frakturrate durch eine Testosteron-Substitution noch aus.

Zahlreiche Untersuchungen zeigen übereinstimmend eine Zunahme der fettfreien Körpermasse durch Androgene, unabhängig davon, ob es sich um gesunde Probanden [24, 25], Bodybuilder, Männer mit primärem oder sekun-

därem Hypogonadismus [26] oder Männer mit late onset-Hypogonadismus handelt [10, 27]. Auch beim älteren Mann führt schon eine kurzfristige Testosterontherapie zu einer leichten Zunahme der Muskelmasse um 3–8 %, die sich auch funktionell in einer Steigerung der Muskelkraft auswirkt [27–29]. Jedoch konnten nicht alle Studien diese Effekte nachweisen und die entscheidenden Endpunkte wie Lebensqualität, Morbidität und Mortalität wurden auch in den wenigen längerfristigen Studien nicht untersucht. Offensichtlich ist allerdings auch beim älteren Mann eine Umkehr des Katabolismus noch möglich. Spiegelbildlich zur Zunahme der fettfreien Körpermasse ist regelmäßig eine Verminderung der Fettmasse um 6–17 % zu beobachten. Die Substitution älterer hypogonadaler Männer mit Testosteron erhält die Körperzusammensetzung auf dem Niveau junger eugonadaler Männer [9].

Ferner wirkt sich ein Einsatz von Testosteron in der Andropenie günstig auf das Lipidprofil aus. Mehrere kleinere Studien zeigen übereinstimmend eine diskrete Senkung des Gesamt-Cholesterins und des LDL-Cholesterins ohne Veränderung des HDL-Cholesterins [16, 27, 28, 30, 31]. Eine größere randomisierte Studie mit 108 Männern über 65 Jahren, die entweder mit Testosteronpflaster oder Placebo behandelt wurden, konnte bei einer Therapiedauer von 36 Monaten dagegen keine signifikanten Änderungen bezüglich LDL-, HDL- oder Gesamtcholesterin zeigen [23]. Ob die eventuelle Senkung des LDL-Cholesterins langfristig auch in einer Senkung kardiovaskulärer Erkrankungen reflektiert, ist offen. Endpunktstudien bezüglich des kardiovaskulären Risikos unter einer Testosteronsubstitution liegen nicht vor. Andererseits sind erniedrigte Konzentrationen von Testosteron mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Typ 2-Diabetes mellitus assoziiert und Diabetiker weisen erniedrigte Testosteronwerte auf [32, 33]. Ferner zeigte die Rotterdam-Studie eine Assoziation zwischen niedrigen Testosteron-Spiegeln älterer Männer und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Atherosklerose [34]. Weiterhin tritt unter einer Substitution mit Testosteron eine Stimulation der Erythropoese mit einem Anstieg des Hämatokrits um 3–7 % ein [27, 35]. Eventuell ist mit der gesteigerten Sauerstofftransportkapazität eine Verbesserung der allgemeinen körperlichen Leistungsfähigkeit wie auch der Funktion einzelner Organe verbunden, bewiesen ist dies jedoch nicht [36].

Fundierte Daten zum Einfluß einer Androgen-Therapie auf die Stimmung und das psychische Wohlbefinden bei Männern mit late onset-Hypogonadismus sind rar. Eine 3-monatige Testosteron-Substitution älterer Männer konnte das räumliche Denken verbessern, nicht jedoch verbales und visuelles Gedächtnis, motorische Geschwindigkeit oder kognitive Flexibilität [37]. Eine andere Studie konnte bei älteren Männern überhaupt keine kognitiven Effekte nachweisen [35], wohingegen Testosteron in einer dritten Studie das räumliche und verbale Gedächtnis verbesserte [38]. Zahlreichen Untersuchungen deuten an, daß Sexualsteroid auf hirnorganische Leistungen differenziert Einfluß nehmen und unter anderem räumliches Vorstellungsvermögen, sprachliche Fähigkeiten und die Gedächtnisleistung beeinflussen [14, 39]. Allerdings scheint das Instrumentarium zur Erfassung dieser Effekte gegenwärtig ungeeignet zu sein. Androgene verbessern positive Stimmungen und reduzieren negative Stimmungen bei jungen Männern mit klassischen Formen des Hypogonadismus und können auch eine depressive Stimmung verbessern. Überzeugende Daten zur Bestätigung des häufigen klinischen Eindrucks einer Stimmungsverbesserung durch

Testosteron auch bei älteren Männern fehlen allerdings. Darüber hinaus sind auch die Interaktionen verschiedener Beschwerden wie Depression und erektile Dysfunktion, die sich teilweise gegenseitig bedingen, zu beachten, zumal ein Testosterondefizit bei depressiver Verstimmung häufig zu finden ist.

Die Korrektur einer erektilen Dysfunktion bei Männern mit late onset-Hypogonadismus durch eine Testosteron-Substitution ist nicht zu erwarten. Dagegen nimmt die sexuelle Zufriedenheit älterer Männer unter einer Testosteron-Therapie zu, so daß insbesondere bei nachlassender sexueller Appetenz ein Therapieversuch unternommen werden kann [16].

Den positiven Wirkungen stehen potentiell nachteilige Effekte auf die Prostata gegenüber. Es erscheint allerdings unwahrscheinlich, daß die Gabe von Testosteron bei älteren Männern mit late onset-Hypogonadismus die de novo-Entstehung maligner Zellen fördert [40, 41]. Das Risiko ist eher darin zu sehen, daß vorhandene maligne Zellen in ihrer Progression gefördert werden [42]. Etwa 50 % aller Männer jenseits des 70. Lebensjahres weisen präklinische, mikroskopische Foci maligner Zellen in der Prostata auf. Ob Androgene die Progression präklinischer Foci zu klinisch manifestem Prostatakrebs fördern, ist unbekannt. Die Substitution von Testosteron bei Männern mit Hypogonadismus stimuliert das Prostatawachstum und normalisiert die primär reduzierte Prostatagröße und PSA-Serumkonzentration [43]. Bei den wenigen Studien zum Verhalten der Prostata unter einer Testosterontherapie älterer Männer fiel in 3 von 6 Untersuchungen ein diskreter, aber signifikanter Anstieg des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) auf (Tab. 3). Diese Anstiege wurden als klinisch nicht relevant eingestuft. Insbesondere die beiden Studien mit 2- und 3-jähriger Dauer ergaben keine Hinweise auf eine höhere Inzidenz von Prostata-Karzinomen, einer BPH oder anderen Prostata-Erkrankungen im Vergleich zu unbehandelten Männern [16, 23]. Daher erlauben die bisher vorliegenden Daten die Gabe von Testosteron an ältere Männer, wenn regelmäßige Kontrolluntersuchungen des PSA und die Sonographie der Prostata gewährleistet sind [19]. In Zukunft wird eventuell eine Stratifizierung anhand des PSA gelingen, die Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Prostatatumors identifiziert und von einer Testosteron-Substitution ausschließt [44].

Fazit

Die Erfahrungen mit der Testosteronsubstitution älterer Männer sind noch sehr limitiert und beruhen überwiegend auf Studien mit kurzer Therapiedauer. Daher ist die

Tabelle 3: Serum PSA-Konzentrationen (in ng / dl) vor und nach Therapie älterer Männer mit Testosteron. Dosen jeweils in mg; TE = Testosteron-Enanthat; TC = Testosteron-Cypionat (Verhalten identisch zu TE); als Pflaster wurde das skrotale Testoderm® eingesetzt.

Anz. der Pat.	Alter in Jahren	Medikation	Dauer in Monaten	PSA vor Therapie	PSA nach Therapie	Quelle
13	68 ± 2	TE 100 / Wo.	3	2,1 ± 0,4	2,7 ± 0,5 ^a	[27]
08	77 ± 2	TE 200 / 2 Wo.	3	1,7 ± 0,6	2,5 ± 0,8	[28]
06	67 ± 2	TE 100 / Wo.	1	1,7 ± 0,6	2,1 ± 0,7 ^b	[29]
15	68 ± 6	TC 200 / 2 Wo.	12	1,0 ± 0,2	1,9 ± 0,3	[35]
45	72 ± 2	TE 200 / 2 Wo.	24	1,3 ± 0,2	1,8 ± 0,2	[16]
54	73 ± 6	1 Pflaster / d	36	1,9 ± 1,4	2,2 ± 1,8 ^c	[23]

a, p < 0,01; b, p < 0,05; c, p < 0,005

Testosteron-Substitution beim late onset-Hypogonadismus keinesfalls als Standard und abgesichert anzusehen. Entsprechend ist der Indikationsstellung und dem Ausschluß von Kontraindikationen ebenso wie der Überwachung der Nebenwirkungen besondere Aufmerksamkeit zu widmen.

Die Indikation zur Therapie mit Testosteron in der Andropenie ist dann gegeben, wenn die Kombination einer nachgewiesenen erniedrigten Testosteron-Konzentration im Serum mit klinischen Zeichen eines Androgendefizits vorliegt und Kontraindikationen ausgeschlossen wurden. Ist nur das Serum-Testosteron erniedrigt, ohne daß klinische Charakteristika eines Androgendefizits zu finden sind, besteht regelmäßig kein Anlaß zu einer Testosteron-Therapie, da mangels Symptomen der Patient keinen Nutzen von der Therapie hat. Gleiches gilt für die umgekehrte Situation, dem Vorliegen klinischer Zeichen eines Androgenmangels bei normalen Testosteron-Werten. Es gibt keine Hinweise, daß bei normwertigem Testosteron die zusätzliche Gabe von Androgenen einen Nutzen bringt.

Nach eingehender Diagnostik kann bei einer Nutzen-Risiko-Abwägung von einem günstigen Effekt auf den Knochenstoffwechsel, die Muskelmasse und -kraft, die Vita sexualis und eine Androgenmangelanämie ausgegangen werden. Letztlich führt dies zu einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Zunahme der Knochenmasse, einer größeren Zufriedenheit mit der Sexualität und Steigerung der Lebensqualität. Ob auch langfristig Morbidität und Mortalität günstig beeinflusst werden, ist nicht bekannt. Dem gegenüber stehen die potentiell nachteiligen Effekte auf die Prostata, die durch die Einbindung des Patienten in regelmäßige Kontrolluntersuchungen überwacht werden können (Abb. 2).

Dementsprechend muß im Dialog mit dem Patienten für und wider auf dem Boden der erhobenen Befunde und des Hormonstatus abgewogen werden. Mitunter hilft ein 3–6-monatiger Therapieversuch mit Testosteron und anschließender Re-Evaluation der Beschwerden.

Fast alle Studien zur Testosteron-Therapie beim älteren Mann wurden mit Testosteron-Enanthat in der üblichen Dosierung von 200–250 mg intramuskulär alle 2–3 Wochen durchgeführt. Besonders praktikabel ist die Anwen-

dung des neuen Testosteron-Gels, das einmal täglich aufgetragen wird und den Patienten unabhängig von den intramuskulären Injektionen macht. Das Testosteron-Gel weist eine sehr gute Hautverträglichkeit auf und führt zu sehr ausgeglichenen Testosteron-Serumspiegeln, ganz im Gegensatz zu den injizierbaren Testosteron-Estern. In der Substitution bei klassischen Formen des Hypogonadismus hat sich das Testosteron-Gel als genauso effizient erwiesen wie das Standardpräparat Testosteron-Enanthat [45]. Ferner bietet das Testosteron-Gel den Vorteil, bei auftretenden Nebenwirkungen oder unklaren Prostata-Befunden die Therapie sofort beenden zu können, wohingegen nach intramuskulären Injektionen die Wirkdauer abgewartet werden muß.

Keinesfalls ist beim altersassoziierten Hypogonadismus des Mannes die Gabe von Östrogenen indiziert. Etliche Studien wiesen für die hochdosierte Östrogen-Therapie beim Mann ein erhöhte Mortalität auf. Ob niedrig dosierte Östrogene die Mortalität nicht steigern, ist nicht untersucht.

Literatur:

- Gray A, Berlin JA, McKinlay JB, Longcope C. An examination of research design effects on the association of testosterone and male aging: results of a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 671–84.
- Vermeulen A. Androgens and male senescence. In: Nieschlag E, Behre HM (eds). *Testosterone*. Springer Verlag, Berlin, 1990; 261–76.
- Feldman HA. Age trends in the levels of serum testosterone and other hormones in the middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 589–98.
- Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson JD, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy males. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724–31.
- Breuer B, Trugold S, Martucci C, Wallenstein S, Likourezos A, Libow LS, Zumoff B. Relationship of sex hormone levels to dependens in activities of daily living in the frail elderly. *Maturitas* 2001; 39: 147–59.
- Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Age Develop* 1999; 107: 123–36.
- Bross R, Javanbahkit M, Bhasin S. Anabolic interventions for aging-associated sarcopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3420–30.
- Lamberts SWJ, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1998; 278: 419–24.
- Rolf C, von Eckardstein S, Koken U, Nieschlag E. Testosterone substitution of hypogonadal men prevents the age-dependent increases in body mass index, body fat and leptin seen in healthy ageing men: results of a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 505–11.
- Bhasin S, Bagatell CJ, Bremner WJ, Plymate SR, Tenover JS, Korenman SG, Nieschlag E. Issues in testosterone replacement in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3435–48.
- Jackson JA, Kleerekoper M. Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiology, and prevention. *Medicine* 1990; 69: 137–52.
- Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3431–4.
- Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995; 16: 87–116.
- Bhasin S, Buckwalter JG. Testosterone supplementation in older men: a rationale idea whose time has not yet come. *J Androl* 2001; 22: 718–31.
- Carani C, Zini D, Baldini A, Della Casa L, Ghizzoni L, Marrama P. Effects of androgen treatment in impotent men with normal and low levels of free testosterone. *Arch Sex Behavior* 1990; 19: 223–34.
- Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE. Outcome of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3793–6.
- Jain P, Rademaker AW, McVary KT. Testosterone supplementation for erectile dysfunction: results of a meta-analysis. *J Urol* 2001; 164: 371–5.
- Yaffe K, Lui LY, Zmuda JM, Cauley J. Sex hormones and cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 707–12.
- Morales A, Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Ageing Male* 2002; 5: 74–86.
- Greenspan SL, Oppenheim DS, Klibanski A. Importance of gonadal steroids to bone mass in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Ann Intern Med* 1989; 110: 526–31.

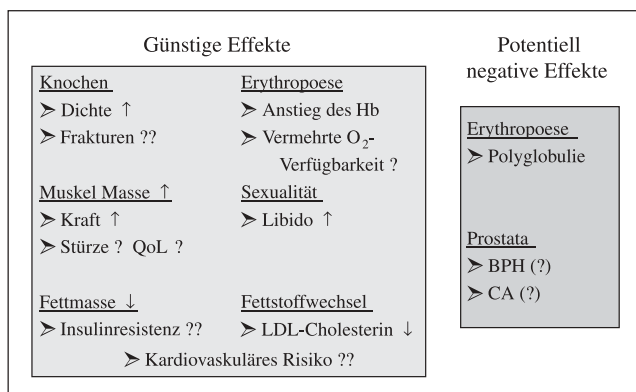


Abbildung 2: Überblick zu einer Nutzen-/Risikobilanz. Es sind günstige Effekte auf den Knochenstoffwechsel belegt, ob auch Frakturen verhindert werden, ist unklar. Die Muskelmasse und -kraft nimmt zu, ob dies auch zu einem funktionellen Benefit mit einer Zunahme der Lebensqualität (QoL, Quality of Life) oder reduzierten Stürzen bei Betagten führt, ist nicht untersucht. Das Fettgewebe wird reduziert, der Einfluß auf die Insulinresistenz ist ebenso unklar wie der Gesamteffekt auf das kardiovaskuläre System. Die eventuellen positiven Folgen der gesteigerten Sauerstofftransportkapazität sind unbekannt. Potentielle Risiken sind eine Polyglobulie und Erkrankungen der Prostata.

21. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4358–65.
22. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1173–7.
23. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, Dlewati A, Staley J, Santanna J, Kapoor SC, Attie MF, Haddad JG, Strom BL. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1966–72.
24. Bhasin S, Storer T, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, Bunnell TJ, Tricker R, Shirazi A, Casaburi R. The effects of supra-physiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med* 1996; 335: 1–7.
25. Young NR, Baker HWG, Liu G, Seeman E. Body composition and muscle strength in healthy men receiving testosterone enanthate for contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1028–32.
26. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Yarasheski KE, Clevenger B, Phillips J, Lee WP, Bunnell TJ, Casaburi R. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 407–13.
27. Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1092–8.
28. Morley JE, Perry HM, Kaiser FE, Kraenzle D, Jensen J, Houston K, Mattammal M. Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 149–52.
29. Urban RJ, Bodenbun YH, Gilkison C, Foxworth J, Coggan AR, Wolfe RR, Ferrando A. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol* 1995; 269: E820–E826.
30. Marin P, Holmäng S, Gustafsson C, Jönsson L, Kvist H, Elander A, Eldh J, Sjöström L, Holm G, Björntorp P. Androgen treatment of abdominally obese men. *Obes Res* 1993; 1: 245–51.
31. Zgliczynski S, Ossowski M, Slowinska-Srzednicka J, Brzezinska A, Zgliczynski G, Soszynski P, Chotkowska E, Srzednicki M, Sadowski Z. Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal elderly men. *Atherosclerosis* 1996; 121: 35–43.
32. Haffner SM, Shaten J, Stern MP, Smith GA, Kuller LH. Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 889–97.
33. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy NAT, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 2000; 23: 490–4.
34. Hak AE, Wittemann JC, De Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HAP. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3632–9.
35. 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: 1661–7.
36. Jockenhövel F, Vogel E, Reinhardt W, Reinwein D. Effects of various modes of androgen substitution therapy on erythropoiesis. *Eur J Med Res* 1997; 2: 293–8.
37. Janowsky DS, Oviatt SK, Orwoll ES. Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurosci* 1994; 108: 325–32.
38. Cherrier MM, Asthana S, Plymate SR, Baker L, Matsumoto AM, Peskind E, Raskind M, Brodtkin A, Bremner WB, Petrova A, LaTrendresse S, Craft S. Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology* 2001; 57: 80–8.
39. Alexander GM. Androgens and cognitive function. In: Bhasin S, Gabelnick HL, Spieler JM, Swerdloff RS, Wang C, Kelly C (eds). *Pharmacology, Biology, and Clinical Applications of Androgens*. John Wiley, New York, 1996; 169–77.
40. International Prostate Health Council Study Group. Estrogens and prostatic disease. *Prostate* 2000; 45: 87–100.
41. Signoretto S, Loda M. Estrogen receptor- β in prostate cancer: Brake Pedal or Accelerator? *Am J Pathol* 2001; 159: 13–6.
42. Slater S, Oliver RTD. Testosterone: its role in development of prostate cancer and potential risk from use as a hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 2000; 17: 431–9.
43. Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 341–9.
44. Wright E, Fang J, Metter EJ, Partin AW, Landis P, Chan DW, Carter HB. Prostate specific antigen predicts the long-term risk of prostate enlargement: results from the Baltimore longitudinal study of aging. *J Urol* 2002; 167: 2484–7.
45. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham GR, Dobs AS, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, Weber T, Longstreth JA, Berman N. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4500–10.
46. Vermeulen A, Rubens R, Verdonck L. Testosterone secretion and metabolism in male senescence. *J Clin Endocr* 1972; 34: 730–5.

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](#)