

**Der hypogonadale ältere
Mann in der urologischen
Praxis**

Kratzik C, Dlouhy EM

Lunglmayr G, Schatzl G

Blickpunkt der Mann 2005; 3 (2)

10-15

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

Der hypogonadale ältere Mann in der urologischen Praxis

Ch. Kratzik¹, E. M. Dlouhy², G. Schatzl¹, G. Lunglmayr²

Der Altershypogonadismus des Mannes ist durch einen partiellen Testosteronmangel (< 12 nmol/l) charakterisiert. Potentielle Zusammenhänge zwischen Klinik und Testosteronspiegel sind z. T. noch nicht klar umrissen. Ältere Männer mit Testosteronkonzentrationen < 12 nmol/l werden als hypogonadal bezeichnet. Zu den möglichen Auswirkungen des Androgendefizits auf die Zielorgane zählen unter anderem die Stammfett-sucht, Sarkopenie, Libido und Erektionsstörungen, sowie eine Reihe von psychischen und physischen Symptomen, die allerdings mit den generellen Alterssymptomen überlappen können.

Bei Testosteronwerten < 8,0 nmol/l ist eine Testosteronersatzbehandlung unabhängig vom Alter indiziert. Für Männer mit grenzwertigem Hypogonadismus (Testosteronspiegel zwischen 8,0 und 12,0 nmol/l) konnte das Nutzen/Risikoprofil für die Testosteronersatzbehandlung bis heute in prospektiv kontrollierten Studien noch nicht klar definiert werden. Eine Testosteronbehandlung über einen Zeitraum von 6 Monaten erscheint gerechtfertigt, um einen potentiellen Benefit zu erkennen. Bei den Risiken steht das Prostatakarzinom im Vordergrund. Urologische Untersuchungen vor und in regelmäßigen Abständen während der Therapie, welche zumindest einen Rektalbefund, eine PSA-Bestimmung und fakultativ eine transrektale Sonographie enthalten sollen, sind essentiell, um die Aktivierung eines Prostatakarzinoms rechtzeitig zu erkennen.

The „Late Onset Hypogonadism“ (LOH) of the aging male is characterized by partial testosterone deficiency (< 12 nmol/l). Possible associations between circulating testosterone and symptomatology have not been completely elaborated yet. Visceral obesity, sarcopenia, loss of libido and sexual function as well as psychological and physiological symptoms may be related to testosterone deficiency. However, these symptoms may overlap with the unspecific symptoms due to aging.

*Supplementation with testosterone is indicated in aging men presenting with circulating testosterone levels < 8.0 nmol/l. Treatment with testosterone is not indicated in men with testosterone levels > 12.0 nmol/l. The benefit/risk ration of administration of testosterone in men with testosterone levels ranging between 12.0 and 8.0 nmol/l has not been clarified by prospectiv controlled clinical trials. Treatment limited to a period of 6 months seems to be justified to assess possible benefits. Aging men are at high risk for prostate cancer and have to be monitored by DRE, PSA and eventually transrectal sonography pre-treatment and at regular intervals thereafter to recognize possible activation of prostate cancer. **Blickpunkt DER MANN 2005; 3 (2): 10–15.***

Mit der kontinuierlichen Zunahme der Früherkennungsuntersuchungen des Prostatakarzinoms werden immer mehr Männer ab dem 50. Lebensjahr urologisch begutachtet. Die Wahrscheinlichkeit, daß dabei ein Altershypogonadismus entdeckt wird, nimmt daher ständig zu. Aus diesem Grund werden das Testosterondefizit des älteren Mannes, dessen Auswirkungen auf die Zielorgane und die Indikationsstellung zur Testosterontherapie auch für den praktizierenden Urologen immer vordergründiger.

Morales und Lunenfeld definieren den Altershypogonadismus des Mannes („Late-Onset Hypogonadism“ – LOH) als ein biochemisches Syndrom im fortgeschrittenen Lebensalter, welches durch einen Androgenmangel mit oder ohne verminderte genomische Sensitivität für Androgene gekennzeichnet ist. Das Syndrom kann multiple Organfunktionen und dadurch das „aktive Altern“ des Mannes beeinflussen [1, 2]. Die Indikationsstellung zur Testosterontherapie konnte bis heute im Detail allerdings noch nicht klar umrissen werden.

Testosteron beim älteren Mann

Aus longitudinalen Studien geht hervor, daß die Testosteronbiosynthese beim älteren Mann kontinuierlich abnimmt, wobei der Beginn, die Geschwindigkeit und das Ausmaß individuell sehr variabel sind [3–5]. Nicht

jeder ältere Mann entwickelt ein Testosterondefizit. Bei 15 % von > 80jährigen Männern konnten noch Testosteronspiegel > 20 nmol/l gemessen werden. Bisher haben noch keine Marker in die Routine Eingang gefunden, mit deren Hilfe die Entwicklung eines Androgendefizits im Alter vorhergesagt werden könnte [6].

An der Entstehung des Altershypogonadismus sind Veränderungen im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Testis-(HPT)-Achse, der allgemeine Gesundheitszustand, Medikamente und Lebensstilfaktoren beteiligt. Die Pulsamplituden des luteinisierenden Hormons (LH) nehmen ab. LH und Testosteron werden asynchron freigesetzt, sodaß niedrige Testosteronspiegel nicht obligat mit einem reflektorischen LH-Anstieg verbunden sind. Im Hoden geht die Anzahl der Leydigzellen und deren Stimulierbarkeit durch Gonadotropine zurück [7].

Extragenitale Faktoren wirken sich auf die Androgenität oft stärker aus als die altersbedingten Veränderungen im Bereich der HPT-Achse selbst [8]. Chronische Erkrankungen (Depression, respiratorische und kardiovaskuläre Insuffizienz, Atherosklerose, Hypertonie, Leberschäden, Diabetes, Neuropathien etc.) können das zirkulierende Testosteron um rund 10–15 %, akute Erkrankungen (Operationen, Infektionen, Myokardinfarkt etc.) um bis zu 30 % senken. Die Adipositas wirkt sich gravierend aus (≈ 25 %). Die Rolle des Nikotins, der Streßfaktoren und der physischen Aktivität wird diskutiert [5, 7].

In der MMAS (Massachusetts Male Aging Study) wurde ein durchschnittlicher Abfall des Gesamttestosterons um 1,6 % jährlich und des freien Testosterons (fT) um 2–3 % festgestellt. Das luteinisierende Hormon und das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) stei-

Von der ¹Urologischen Klinik der Medizinischen Universität Wien und der ²Abteilung für Urologie und Karl-Landsteiner-Institut für Andrologie im NÖ-Landesklinikum Weinviertel-Mistelbach
Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Lunglmayr, A. ö. Krankenhaus Mistelbach/Zaya, Abteilung für Urologie, A-2130 Mistelbach, Liechtensteinstraße 67; E-Mail: aertzliche-dir@khmistelbach.at

gen an [8]. Nachdem Testosteron im Plasma mit hoher Affinität an SHBG gebunden wird, reduziert der altersbedingte Anstieg des zirkulierenden SHBG die bioverfügbare Testosteronfraktion (fT + Albumin-T) und erklärt den stärkeren Abfall des freien Testosterons, welches als ein genauere Index für die Androgenität im Alter angesehen wird [9]. Die Produktion von Dehydroepiandrosteron (DHEA) in der Nebenniere – einem biologisch schwach wirksamen Androgen – nimmt im Alter deutlicher ab als Testosteron. Die klinische Bedeutung dieses Phänomens und allfällig daraus resultierende therapeutische Konsequenzen sind nicht eindeutig geklärt.

Hormonanalytik

Die Blutproben für Hormonalanalysen werden in den Morgenstunden (8⁰⁰–10⁰⁰ Uhr) abgenommen. Testosteron weist eine zirkadiane Rhythmik auf. Im Alter nehmen die morgendlichen Testosteronspitzen ab. Die Messung des Testosterons im späteren Tagesverlauf ergibt geringere Differenzen im Vergleich zu jüngeren Männern. Bei grenzwertigem Testosteronspiegel wird die Messung zwei bis vier Wochen später wiederholt. Die Verwendung gleicher Assays ist wegen der Inter-assay-Varianzen obligat [10]. Die Messung des Testosterons im Speichel ist nicht standardisiert und daher gegenwärtig nicht empfehlenswert.

Für die Bestimmung von Gesamttestosteron und SHBG sind kommerzielle Assays geeignet. Die Bestimmung von bioverfügbarem, d. h. nicht an SHBG gebundenem Testosteron erfordert eine NH₄-Sulfat-Fällung. Für freies Testosteron ist die Äquilibriumdialyse notwendig. Diese Methoden sind für die Routine zu aufwendig und werden nur in wenigen speziellen Laboratorien durchgeführt. Analog-Radio-Immunoassays für freies Testosteron sind ungenau [11].

Freies oder bioverfügbares Testosteron kann aus dem Gesamttestosteron und SHBG nach dem Massenwirkungsgesetz berechnet werden. Die kalkulierten Werte korrelieren hochsignifikant mit direkt gemessenen Werten [12, 13]. Der freie Testosteronindex wurde für den Mann bisher nicht validiert. Von TSH- und Prolaktinmessungen sind nur bei deutlicher Hypoandrogenität weitere Aussagen zu erwarten. Bestimmungen des DHEA, DHEA-S, Wachstumshormon sind routinemäßig nicht angezeigt. Der Wert dynamischer Stimulationstests der HPT-Achse, wie der Belastungstest mit GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormon) oder HCG (Human Chorion Gonadotropin), ist gering.

Prävalenz des Altershypogonadismus

Heterogene Studienpopulationen, differente Methoden in der Hormonanalytik und fehlende altersadjustierte Referenzwerte limitieren die Aussagekraft der bisher vorliegenden Studien. Die ISSAM (International Society of the Study of the Aging Male) [1] legte den Grenzwert bei 11,0 nmol/l (275 ng/dl), die Konsensusgruppe der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Endokrinologie, Dermatologie und Andrologie [14] bei 12 nmol/l (300 ng/dl) fest. Angaben über die Prävalenz schwanken zwischen 20 % und 30 %; die Ab-

senkung des Grenzwertes auf 8,7 nmol/l senkt die Prävalenz auf rund 8 % [15]. Sehr häufig bewegen sich die Testosteronspiegel älterer Männer nur geringfügig unterhalb des Grenzwertes. Dafür wurde auch der Begriff „partielles Androgendefizit des älteren Mannes“ verwendet. Wird freies Testosteron (0,225 nmol/l) anstelle von Gesamttestosteron verwendet, steigt die Prävalenz des Altershypogonadismus auf ≈ 50 % [12, 13].

Klinische Auswirkungen des Testosteronmangels

Die Zusammenhänge zwischen Alter, Symptomen und Testosteronspiegel sind komplex und noch nicht klar umrissen. Ein Testosterondefizit kann nur streng mit einer Osteopenie (Osteoporose), Sarkopenie und Abnahme der Sexualfunktion assoziiert werden [16]. Libido und die spontanen nächtlichen Erektionen nehmen ab, im Schwellkörper sinkt die NO-Biosynthese und die Relaxierbarkeit der glatten Muskulatur [17].

Die Symptome können in physische, psychische und sexuelle gegliedert werden [18, 19]. Vasomotorische Instabilität, Schlafstörungen, depressive Verstimmung, Libido- und Erektionsverlust, Leistungsknick, kognitive Dysfunktionen, Abnahme intellektueller Fähigkeiten, Aggressivität, Konzentrationsschwäche und Nervosität können durch einen Testosteronmangel hervorgerufen werden. Im fortgeschrittenen Alter überlappen allerdings diese Symptome mit den generellen Altersbeschwerden, bedingt durch multiple Involutionenprozesse und häufige Begleitmorbidität. Die angeführten Symptome sind auch bei älteren Männern ohne Androgenverlust zu beobachten. Im Rahmen dieses multifaktoriellen Geschehens ist der Androgenmangel oft nur eine von mehreren Komponenten, die zu einer Einschränkung der psychischen und physischen Gesundheit führen. Bis heute konnte nicht bewiesen werden, daß der Testosteronmangel bei Männern mit LOH für einen schlechten Gesundheitszustand verantwortlich ist.

Um kausale Zusammenhänge zwischen Symptomen und Testosterondefizit zu erfassen, wurden Fragebögen entwickelt, von denen der ADAM-Score [20] und die AMS-Rating-Scale eingehend überprüft wurden [18]. Die Sensitivität und Spezifität der Tests ist akzeptabel. Die Fragebögen sind allerdings nur teilweise standardisiert und finden in die Routine nur langsam Eingang. Eines der vordergründigen Probleme liegt darin, daß die Kenntnisse, welcher Testosteronwert im Plasma mit der jeweiligen Symptomatik assoziiert werden kann, noch äußerst lückenhaft sind.

Stellenwert der Testosteronersatzbehandlung

Indikationen und Kontraindikationen

Die Testosterontherapie wird bei ausgeprägtem Androgendefizit und damit in Zusammenhang stehender klinischer Symptomatik in jedem Alter empfohlen [21]. Die Indikation und das Nutzen-/Risikoprofil der Testosterontherapie bei Männern mit grenzwertigem Hypogonadismus konnten durch prospektive kontrollierte Studien bis heute noch nicht klar umrissen werden [1, 22, 23]. Definitive Leitlinien fehlen. Die Indikation orientiert sich daher in erster Linie nach der subjektivi-

ven, klinischen Einschätzung durch den Therapeuten nach entsprechender Aufklärung des Patienten. Über die besten Ansprechraten wurde bei Männern mit Libidostörungen berichtet. Bisher ist nicht erwiesen, ob Männer mit grenzwertigem Hypogonadismus und depressiver Verstimmung (Dysthymie) von der Therapie profitieren.

Die Testosterontherapie ist bei einem manifesten Prostatakarzinom, beim virilen Mammakarzinom, bei hochgradiger BPO (Benign Prostate Obstruction) und schwerer kardialer Dekompensation absolut kontraindiziert. Polyglobulie, Schlafapnoe, Leberschäden und eine leichte subvesikale Obstruktion bedingt durch eine gutartige Prostatahyperplasie zählen zu den relativen Kontraindikationen. Neuerdings wird über die Testosteronbehandlung von hypandrogenen, radikal prostatektomierten Männern mit nicht meßbarem PSA diskutiert [24]. Die derzeitige Datenlage erlaubt noch keine Einschätzung des Risikos.

Zielsetzungen

Von der Anhebung der Testosteronspiegel aus dem hypogonadalen in den eugonadalen Bereich werden positive Wirkungen auf das Wohlbefinden, die Sexualität, Lebensqualität, Sarkopenie, Osteopenie und die kognitiven Funktionen erwartet [25–28]. Diese Zielsetzungen sind allerdings im Kontext mit der generellen Morbidität und negativen Lebensstilfaktoren zu sehen. Daher ist die Testosteronersatzbehandlung bei älteren Männern Teil eines generellen Gesundheitsmanagements. Angesichts potentiell gravierender Auswirkungen bestehender Begleiterkrankungen, Lebensstilfaktoren und medikamentöser Behandlungen auf die Androgenität ist in diese – sofern möglich – korrigierend einzugreifen.

Applikationsformen und Dosierung

Geeignete Testosteronpräparate stellen physiologische Konzentrationen des Testosterons und dessen Metaboliten bereit und setzen Testosteron dem physiologischen Sekretionsmuster entsprechend frei. Eine gute Verträglichkeit, komfortable Applikationsmethoden und niedrige Kosten werden gefordert [29]. Um die Aromatisierbarkeit zu Estrogenen, welche hauptsächlich im Fettgewebe stattfindet, zu gewährleisten, wird in erster Linie reines Testosteron verwendet. Estrogene spielen eine wichtige Rolle in ZNS, Gefäßendothel und Knochen. Applikationsformen, wie z. B. die skrotalen Patches, welche das 5-alpha-Dihydrotestosteron stark erhöhen, sind im Zusammenhang mit einem potentiell erhöhten Prostatakrebsrisiko kritisch zu bewerten.

Derzeit werden die genannten Voraussetzungen am ehesten von den Andriol-Testocaps (oral), dem Testo-Gel (topisch), Testosteronundecanoat-Depot (i. m.) und Testosteron-Implantaten erfüllt. Die Resorption und Bioverfügbarkeit von Andriol-Testocaps wird durch Einnahme während einer fettreichen Mahlzeit erhöht. Eine Dosierung von 2 × 40 mg täglich wird empfohlen. Testo-Gel ist ein hydroalkoholisches Gel, welches 5 g oder 10 g nicht konjugiertes Testosteron enthält. Das Präparat wird 1 × täglich topisch appliziert.

Testosteronundecanoat in öliger Lösung (Nebido®) gewährleistet in einer Dosierung von 1000 mg relativ

konstante Testosteronspiegel über 12 Wochen. Testosteron-Implantate bestehen aus kristallinem nativem Testosteron (200 mg pro Pellet): 600–800 mg werden in Abständen von 4–5 Monaten in die Bauchdecke via Inzision und Trokar implantiert. Bei der Testosterontherapie älterer Männer mit LOH werden kürzer wirkende Präparate im Hinblick auf einen potentiellen PSA-Anstieg, welcher einen sofortigen Abbruch der Therapie erfordert, bevorzugt.

T-Enanthat wird trotz nachteiliger Kinetik wegen der niedrigen Kosten noch immer relativ häufig eingesetzt. Im Anschluß an die i.m.-Injektion können supra-physiologische Testosteronwerte auftreten. Die Halbwertszeit beträgt 4,5 Tage. Niedrigere Dosen in kürzeren Intervallen werden empfohlen, um den „Roller-Coaster“-Effekt zu reduzieren. Die Probleme der Stabilität und konstanten Freisetzung der Mikrokapseln und sublingualen Applikationsformen sind noch nicht zufriedenstellend gelöst. 19-Nortestosteron (MENT), welches nicht zu 5-alpha-DHT metabolisiert werden kann, ist für die Routine derzeit noch nicht verfügbar [30].

DHEA stellt keine Alternative zu Testosteron dar. Dem Androgen werden neurosteroidale Wirkungen und eine Erhöhung des generellen Wohlbefindens zugeschrieben. Bis heute liegen keine entsprechend kontrollierten Studien vor, um eine rationale Basis für die Behandlung mit DHEA zu erstellen.

Ziel der Testosteronbehandlung ist die konstante Anhebung der Plasmaspiegel aus dem hypogonadalen in den eugonadalen Bereich. Supraphysiologische Spiegel erhöhen das Risiko für Schlafapnoe, Hepatotoxizität und Gynäkomastie. Stark schwankende Spiegel werden vom Patienten als störend empfunden („Roller-Coaster“-Effekt).

Auf individuelle Schwellenwerte für Testosteron bei hypogonadalen Männern wurde hingewiesen [31]. Ob und in welchem Ausmaß das Alter den Androgenbedarf der Zielorgane beeinflusst, ist nicht genau bekannt. Störungen des Metabolismus und Androgenakkumulation sowie Veränderungen im Bereich der Rezeptoren kommen in Frage. Blutspiegel sind nur indirekte Parameter für die Androgenität. Eingehende Kenntnisse über Subtypen von Androgenrezeptoren, Co-Aktivatoren und -Initiatoren könnten theoretisch neue Möglichkeiten eröffnen, individuell orientierte Dosierungsschemata und selektive Androgen-Rezeptor-Modulatoren zu entwickeln.

Nutzen der Testosteronersatzbehandlung

Bei ausgeprägter Hypandrogenität behebt die Testosterontherapie die Mangelerscheinungen und verbessert u. a. Befindlichkeit, Sexualität, Knochendichte und Sarkopenie. Der Nutzen der Testosteronbehandlung bei älteren Männern mit grenzwertigem Hypogonadismus wird derzeit noch kritisch diskutiert [28, 32]. Obwohl die Testosterontherapie in den USA weit verbreitet ist [33], liegen bis heute wenige kontrollierte Studien vor [34]. Kleine Stichproben, unterschiedliche Selektionskriterien und Ausgangswerte des Testosterons, kurze Behandlungsperioden sowie nicht einheitliche Dosierungen, Applikationsformen und Studienendpunkte limitieren die Aussagen (Tab. 1).

Tabelle 1: Testosteronbehandlung älterer Männer (randomisierte klinische Studien) (Standardabweichungen in Klammer). Mod. nach [7].

Erstautor, Jahr	N	Alter	T basal (nmol/l)	Dauer (Monate)	Therapie	Effekt
Marin 1992 [63]	23	52 (2)	16,0 (1,2)	8	TU (80 mg 2 ×/T)	Viszerales Fett ↓, Insulinresistenz ↓
Tenover 1992 [64]	13	68 (5)	11,6 (0,4)	3	TE (100 mg/W)	LBM ↑
Janowsky 1994 [65]	56	67 (5)	12,8 (0,6)	3	TD (15 mg/T)	Spatiale kognitive Funktionen ↑
Sih 1997 [66]	32	65 (1)	10,2 (0,9)	12	TC (20 mg/W)	Muskelkraft, Erinnerungsvermögen ↑
Clague 1999 [67]	14	68 (2)	11,3 (0,6)	12		Muskulatur unverändert
Snyder 1999 [21]	108	73 (1)	12,7 (0,4)	36	TD (4–6 mg/T)	Knochendichte bei niedrigem Ausgangswert ↑, LBM ↑, Muskel unverändert, viszerales Fett ↓
Reddy 2000 [68]	22	73	14,2 (0,8)	2	TE (200 mg × 4)	Lebensqualität unverändert
Cherrier 2001 [69]	25	65 (2)	20 (1,7)	1,5	TE (100 mg/W)	verbale und spatiale kognitive Funktionen ↑
Kenny 2001 [70]	67	76 (1)	13,5 (1,2)	12	TD (2 × 2,5 ng)	BMD ↑, LBM ↑, viszerales Fett ↓
Munzer 2001 [71]	64	71 (1)	15,3 (0,8)	6	TE (100 mg/2 W)	subkutanes Fett ↓
Simon 2001 [72]	18	53 (4)	8,2 (0,3)	3	TD (125 mg/T)	Insulinresistenz verbessert
Blackman 2002 [73]	74	72 (1)	14,2 (0,7)	6	TE (100 mg/2 W)	LBM ↑, Muskulatur unverändert
Ferrano 2002 [74]	12	68,3	12,6	6	TE (2 ×/W)	LBM ↑, Muskelmasse ↑, 17–28 nmol-Nadir
Schroeder 2003 [75]	31	70 (1)	12,5 (0,8)	3	Oxymetholon	LBM ↑, Fettmasse ↓
Wittert 2003 [76]	76	69 (1)	12,7 (0,7)	12	TU (160 mg/T)	LBM ↑, Fettmasse ↓, Muskelkraft unverändert

Zusammenhänge zwischen exogenem Testosteron, kardiovaskulärem Risiko, koronarer Herzkrankheit und Mortalität werden postuliert. Ein positiver Einfluß auf die ischämische Kardiomyopathie wurde beschrieben [7]. Die Knochendichte steigt unter aromatisierbaren Androgenen bei Testosteronausgangswerten < 10 nmol/l an. Der Nachweis einer Wirkung auf die Frakturaten steht allerdings aus. Die Muskelmasse ist ein unabhängiger Prädiktor für die Knochendichte, so daß Auswirkungen der Testosterontherapie zusätzlich auch über die Verbesserung der Muskelkraft erklärbar sind [35]. In Studien mit relativ kurzen Beobachtungszeiten und Surrogatparametern konnte eine Zunahme der Muskelmasse gefunden werden. Aussagen über die Langzeiteffekte sind noch ausständig.

Die Libido reagiert auf exogene Androgene bei niedrigen Testosteronausgangswerten. Vorteile der Monotherapie mit Testosteron werden bei neurovaskulärer Impotenz in Frage gestellt [36, 37]. Hingegen ist erwiesen, daß exogenes Testosteron die Ansprechrate auf PDE-5-Hemmer bei partiellem Androgendefizit erhöht [38, 39]. Potentielle Zusammenhänge zwischen exogenem Testosteron, kognitiven Funktionen und depressiven Zustandsbildern bedürfen weiterer Untersuchungen.

Risikoprofil

Im Vordergrund der potentiellen Risikofaktoren der Testosterontherapie beim älteren Mann steht das Prostatakarzinom [40, 41]. Das manifeste Prostatakarzinom wird in seinem Wachstum durch Testosteron gefördert. Ansichten, ob die Anhebung des Testosteronspiegels aus dem hypogonadalen in den eugonadalen Bereich die Entwicklung eines Prostatakarzinoms beschleunigt, sind noch kontroversiell. Rund 60 % der Männer im 7. Lebensdezennium haben ein präklinisches Karzinom [42]. Bisher konnten keine Zusammenhänge zwischen Testosteronspiegel und Inzidenz des Prostatakarzinoms gefunden werden [43–46]. Erwiesen ist, daß Männer mit niedrigeren Testosteronwerten häufiger Karzinome mit einem hohen Gleason-Score entwickeln [47, 48].

Ein manifestes Prostatakarzinom muß vor Beginn einer Testosteronbehandlung ausgeschlossen werden. Dabei ist zu beachten, daß das PSA nicht absolut zuverlässig ist. Prostatakarzinome mit hohem Gleason-Score können auch bei PSA-Werten < 2,0 ng/ml vorliegen [49]. Niedrige Testosteronspiegel schränken außerdem die prädiktive Wertigkeit des PSA ein [50]. Derzeit besteht keine eindeutige Empfehlung, vor der Testosterontherapie eine Prostatabiopsie durchzuführen.

Unter exogenem Testosteron wurden Anstiege des PSA beschrieben, die sich jedoch unterhalb von 3,0 ng/ml bewegten [51, 52]. Bei 1,1 % von 461 Männern, die wegen eines Hypogonadismus über einen Zeitraum von 6–36 Monaten Testosteron erhielten, wurde während der Behandlung ein Prostatakarzinom diagnostiziert [53]. Über eine ähnlich niedrige Inzidenz berichtete Carruthers anhand von 1000 mit Testosteron substituierten Männern [54]. Beide Studien waren nicht prospektiv kontrolliert.

Derzeit bestehen keine konkreten Hinweise dafür, daß der natürliche Verlauf der BPH durch die Testosteronbehandlung signifikant beeinflusst wird [55–58]. Das Wachstum der Prostata und das absolute Prostata-volumen unter Androgensubstitutionstherapie sind von Polymorphismen des Androgenrezeptor-Gens abhängig [59].

Therapiekontrollen

Angesichts der Spekulationen, daß die Erhöhung des zirkulierenden Testosterons die Progression vom okkulten zum klinischen Karzinom beschleunigen könnte, sind strikte Prostatakontrollen unter der Testosteronbehandlung erforderlich [60, 61]. Die Bestimmung des PSA und die rektale Palpation der Prostata sind im ersten Behandlungsjahr vierteljährlich und danach mindestens einmal jährlich erforderlich [25]. Die urologische Untersuchung sollte weiters einen IPSS-Score, eine Restharnmessung, eine Uroflowmetrie und fakultative transrektale Sonographie beinhalten. Weitere potentielle Nebenwirkungen der Testosteronbehand-

lung sind Hepatotoxizität, Schlafapnoe, Hautreaktionen und Anstieg des Hämatokrits. Regelmäßige Laborkontrollen (Testosteron, PSA, Hk, Hb, Leberbefunde, Lipidstatus) sind durchzuführen. Messungen der Knochendichte werden in 2-jährigen Intervallen empfohlen.

Schlußfolgerungen

Die Prävalenz des Altershypogonadismus des Mannes wird zwischen 20 % und 50 % angegeben. Zumeist besteht ein grenzwertiger Hypogonadismus, wobei sich die Testosteronspiegel im subnormalen Bereich bewegen. Die für einen Androgenmangel typische Symptomatik überlappt beim älteren Mann mit den generellen Altersbeschwerden.

Eine Testosteronersatzbehandlung ist bei Männern mit ausgeprägtem Testosteronmangel und einschlägigen Beschwerden in jedem Alter indiziert, sofern kein manifestes Prostatakarzinom, kein viriles Mammakarzinom und keine hochgradige benigne subvesikale Obstruktion vorliegt. Von der Anhebung der Testosteronspiegel in den eugonadalen Bereich wird erwartet, daß die negativen Auswirkungen des Testosteronmangels beseitigt werden. Die Wirksamkeit der Testosterontherapie bei sehr niedrigen Ausgangswerten ist erwiesen. Das Nutzen-/Risikoprofil bei grenzwerten Ausgangswerten konnte allerdings bis heute durch prospektiv kontrollierte Studien nicht eindeutig belegt werden [62]. Daher sind derzeit keine generell akzeptierten Leitlinien für die Testosterontherapie bei Männern mit LOH verfügbar. Testosteronwerte < 8,0 nmol/l erfordern eine Substitution. Bei Konzentrationen > 12,0 nmol/l ist eine Substitution nicht erforderlich. Bei Symptomen, welche mit einem Androgenverlust in Zusammenhang stehen können, und Testosteronwerten zwischen 12,0 nmol/l und 8,0 nmol/l kann ein Behandlungsversuch über 6 Monate empfohlen werden, um festzustellen, ob der Patient von der Testosteronsupplementierung profitiert.

Literatur:

- Morales A. Andropause (or symptomatic late onset hypogonadism): facts, fiction and controversies. *Aging Male* 2004; 7: 297–303.
- Rieder A. PADAM im Kontext von Public Health. *Blickpunkt Der Mann* 2003; 1: 26–33.
- Gooren L. The age related decline of androgen levels in men: clinically significant? *J Urol* 1996; 78: 763–8.
- Kaufman JM, Vermeulen A. Declining gonadal function in elderly men. *Baillières Clin Endocrinol Metabol* 1997; 11: 289–309.
- Vermeulen A, Kaufman JM. Diagnosis of hypogonadism in the aging male. *Aging Male* 2002; 5: 170–6.
- Häkönen K. The polymorphic androgen receptor gene CAG repeat, pituitary testicular function and andropausal symptoms in ageing men. *Int J Androl* 2003; 26: 187–94.
- Allen CA, Mc Lachlan RI. Age related changes in testosterone and the role of replacement therapy in older men. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 653–70.
- Feldman HA, Longcope Ch, Derby CA, Johannes CB, Aroujo AB, Coviello AD, Bremner WJ, McKinley JB. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 78: 589–98.
- Derby CA, Morales K, Mohr BA, Longcope C, McKinley JB. Does body composition predict rate of change in hormones over time? The Massachusetts Male Aging Study. *Gerontological Society of America, Boston, USA*.
- Nieschlag E, Behre HM (eds). *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. Springer Verlag, Heidelberg, 1992.
- Rosner W. An extraordinarily inaccurate assay for free testosterone is still with us. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2903.
- Morley JE, Patrick F, Perry HM. Evaluation of assays available to measure free testosterone. *Metabolism* 2002; 51: 554–9.
- Vermeulen A. Reflections concerning biochemical parameters of androgenicity. *Aging Male* 2004; 7: 280–9.
- Weidner W; Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Der alternde Mann“ der Deutschen Gesellschaft für Andrologie, der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und der Deutschen Gesellschaft für Urologie. *Urologie aktuell: Der alternde Mann*. *Urologe A* 2000; 39: 576–7.
- Tenover JS. Declining testicular function in aging men. *Int J Impot Res* 2003; 15 (Suppl 5): 53–8.
- Report of national institute on aging advisory panel on testosterone replacement in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 80: 6411–4.
- Lewis RW, Mills TM. Effect of androgens on penile tissue. *Endocrine* 2004; 23: 101–5.
- Heinemann LAJ, Saad F, Heinemann K, Thai DM. Can results of the Aging Males Symptoms (AMS) Scale predict those of screening scales for androgen deficiency? *Aging Male* 2004; 7: 211–8.
- Kratzick CW, Reiter WJ, Riedl AM, Lunglmayr G, Brandstätter N, Rücklinger E, Metka M, Huber J. Hormone profiles, body mass index and aging male symptoms: results of the Androx Vienna Municipality Study. *Aging Male* 2004; 7: 188–96.
- Tankredi A, Reginster JY, Schleich F, Pre G, Maassen P, Luyckx F, Legros JJ. Interest of the androgen deficiency in aging males (ADAM) questionnaire for the identification of hypogonadism in elderly community-dwelling male volunteers. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 335–60.
- Snyder PJ. Effects of age on testicular function and consequences of testosterone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2369–72.
- Basaria S, Dobs AS. Hypogonadism and androgen replacement therapy in elderly men. *Am J Med* 2001; 110: 563–72.
- Krause W. Testosteronsubstitution beim alternden Mann. Welche Fragen sind beantwortet? *Urologe* 2004; 43: 1097–100.
- Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2004; 172: 920–2.
- Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment and monitoring of late onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J Androl* 2005; 28: 125–7.
- Gooren LJ, Bunck MC. Androgen replacement treatment: present and future. *Drugs* 2004; 64: 1861–91.
- Jockenhövel F. Testosterone therapy – what, when and to whom. *Aging Male* 2004; 7: 319–24.
- Loughlin KR. Testosterone replacement therapy: a rush to judgement? *J Urol* 2004; 172: 827–8.
- WHO Guidelines for the use of androgens in men. *World Health Organization, Geneva*, 1992.
- Sundaram K. MENT, a new candidate for hormone replacement therapy with reduced effect on prostate growth. *Aging Male* 1998; 1 (Suppl 1): 18 (Abstract 035).
- Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ. Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3813–7.
- Vermeulen A. Androgen Replacement Therapy in the aging male – a critical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 6: 2380–4.
- Lawrence D. US Panel urges caution of testosterone therapy. Large scale trials of efficacy and safety are needed before widespread use can be recommended. *Lancet* 2003; 362: 1725.
- Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 101–45.
- Proctor DN, Melton LJ, Khosla S, Crowson KS, O'Connor MK, Riggs BL. Reintive influence of physical activity, muscle mass and strength on bone density. *Osteoporos Int* 2000; 11: 944–52.

36. Ahn HS, Park CM, Lee SW. The clinical relevance of sex hormone levels and sexual activity in the ageing male. *BJU Int* 2002; 89: 526–30.
37. Tsujimura A, Matsumiya K, Matsuoka Y, Takahashi T, Koga M, Iwasa A, Takeyama M, Okuyama A. Bioavailable testosterone with age and erectile dysfunction. *J Urol* 2003; 170: 2345–7.
38. Aversa A, Isidori AM, Spera G, Lenzi A, Fabri A. Androgens improve cavernous vasodilatation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 632–8.
39. Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004; 172: 658–63.
40. Ebert T. Clinical experiences with testosterone therapy: prostate safety. *Aging Male* 2004; 7: 304–11.
41. Schultheiss D, Machtens S, Jonas U. Testosterone therapy in the ageing male: what about the prostate? *Andrologie* 2004; 36: 355–65.
42. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Heilbrun LK, Pontes JE, Crissman JD. Age and racial distribution of prostatic neoplasia. *Eur Urol* 1996; 30: 138–44.
43. Carter BH, Pearson JD, Jeffrey Metter E, Chan DW, Andres A, Fozard JL, Rosner W, Walsh PC. Longitudinal evaluation of serum androgen levels in men with and without prostate cancer. *Prostate* 1995; 27: 25–31.
44. Mohr BY, Feldman HA, Kalish LA, Longcope C, McKinlay JB. Are serum hormones associated with the risk of prostate cancer? Prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Urology* 2001; 5: 930–5.
45. Shanefelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 847–53.
46. Slater S, Oliver RDT. Testosterone. Its role in development of prostate cancer and potential risk from use as hormone replacement therapy. *Drugs & Aging* 2000; 17: 431–9.
47. Hoffman MA, Dewolf WC, Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol* 2000; 163: 824–7.
48. Schatzl G, Madersbacher S, Thurnidl T, Waldmüller J, Kramer G, Haitel A, Marberger M. High grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate* 2001; 47: 52–8.
49. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < 4.0 ng/ml. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239–46.
50. Morgentaler A, Bruning CO, Dewolf WC. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *J Am Med Assoc* 1996; 18: 1904–6.
51. Cooper CS, Perry PJ, Sparks AET, McIndoe JH, Yates WR, Williams RD. Effect of exogenous testosterone on prostate volume and serum prostate specific antigen levels in healthy young men. *J Urol* 1998; 159: 441–3.
52. Guay AT, Perez JB, Vereb M. Testosterone treatment in hypogonadal men: Prostate specific antigen levels and risks of prostate cancer. *Endocr Pract* 2000; 6: 132–8.
53. Morgentaler A. Testosterone and the Prostate. Is there really a risk? 56. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Wiesbaden, September 2004.
54. Carruthers M. HRT for the aging male—a clinical study in 1,000 men. *Aging Male* 1998; 1 (Suppl 1): 34 (Abstract 067).
55. Behre HM, Bohmayer J, Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age matched controls. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 341–9.
56. Behre HM. Testosterone therapy effects on prostate and bone. *Aging Male* 2000; 3: 196–202.
57. Holmäng S, Marin P, Linstaedt G, Hedelin H. Effect of long term oral testosterone undecanoate treatment on prostate volume and serum prostatic specific antigen concentration in eugonadal middle aged men. *Prostate* 1993; 23: 99–106.
58. Meikle AW, Arver S, Dobs AS, Asofsson J, Sanders SW, Middleton RG. Prostate size in hypogonadal men treated with a no scrotal permeation enhanced testosterone transdermal system. *Urology* 1997; 49: 191–6.
59. Zitzman M, Depenbusch J, Gromoll J, Nieschlag E. Prostate volume and growth in testosterone-substituted hypogonadal men are dependent on the CAG repeat polymorphism and of the androgen receptor gene: a longitudinal pharmacokinetic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 85: 2049–6.
60. Bhasin S, Singh AB, Mac RP, Carter B, Lee MI, Cunningham GR. Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan. *J Androl* 2003; 24: 299–311.
61. Roden AL, Morgentaler A. Risks of testosterone replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004; 350: 482–92.
62. Hayes FJ. Editorial: Testosterone – fountain of youth or drug of abuse. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3020–3.
63. Marin P, Holmang S, Johnson I, Sjostrom L, Kvist H, Holm G, Lindstedt G, Bjorntorp P. The effect of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle aged obese men. *Int J Obesity Rel Metabol Dis* 1992; 16: 991–7.
64. Tenover JL. Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1092–8.
65. Janowsky JS, Oviatt SK, Orwoll ES. Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurosci* 1994; 108: 325–32.
66. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrik P, Ross C. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12 – month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1661–7.
67. Clague JE, WI FC, Horan MA. Difficulties in measuring the effect of testosterone replacement therapy on muscle function in older men. *Int J Androl* 1999; 22: 261–5.
68. Reddy P, White CM, Dunn AB, Moyna NM, Thompson PD. The effect of testosterone on health quality of life in elderly males—a pilot study. *J Clin Pharmacol Ther* 2000; 25: 421–6.
69. Cherrier MM, Asthana S, Plymate S, Baker L, Matsumoto AM, Peskind E, Raskind MA, Brodtkin K, Bremner W, Petrova A, LaTendresse S, Craft S. Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology* 2000; 57: 80–8.
70. Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Marcello KM, Raisz LG. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M266–M277.
71. Munzer T, Harman SM, Hees P, Shapiro E, Christmas C, Bellantoni MF, Stevens TE, O'Connor KG, Pabst KM, St. Clair C, Sorkin JD, Backman MR. Effects of GH and/or sex steroid administration on abdominal subcutaneous and visceral fat in healthy aged women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3604–10.
72. Simon D, Charles MA, Labloul N, Nahoul K, Oppert JM, Gouhault-Heilman M, Lemort N, Thibuk N, Joubalkau B, Eschwege E. Androgen therapy improves insulin sensitivity and decreases leptin level in healthy adult men with low plasma total testosterone: A 3-month randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2001; 24: 2149–51.
73. Blackman MR, Sorkin JD, Munzer T, Bellantoni MF, Busby-Whitehead J, Stevens TE, Jayme J, O'Connor KG, Christmas C, Tobin JD, Stewart KJ, Cottrell E, Stelair C, Pabst KM, Harman SM. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2282–92.
74. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Yecke CW, Gilkison C, Jiang J, Achacosa A, Lieberman SA, Tipton K, Wolfe RR, Urban RJ. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E601–E602.
75. Schroeder ET, Singh A, Bhasin S, Storer TW, Azen C, Davidson T, Martinez C, Sinha-hikim I, Jaque SV, Terk M, Sattler FR. Effects of an oral androgen on muscle and metabolism in older, community-dwelling men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 294: E120–E128.
76. Wittert GA, Chapman LM, Haren MT, Mackintosh S, Coates P, Morley JE. Oral testosterone supplementation increases muscle and decreases fat mass in healthy elderly males with low-normal gonadal status. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 618–25.

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](#)