

Journal für  
**Urologie und Urogynäkologie**

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Androgensubstitution beim Mann:**

**Hypogonadismus im Alter**

Zitzmann M, Nieschlag E

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2001; 8 (Sonderheft*

*1) (Ausgabe für Österreich), 21-30*

**Homepage:**

**[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)**

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

**Indexed in Scopus**

**Member of the**



**[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)**

**Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz**

**P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz**

# ANDROGENSUBSTITUTION BEIM MANN: HYPOGONADISMUS IM ALTER

## Summary

*Hypogonadism is a condition of testosterone (T) depletion requiring substitution therapy. However, there is no universally accepted definition of the disease as such; the extent to which the incidence and the symptoms of hypogonadism increase with advancing age are not completely investigated. Nevertheless, regardless of age, serum T levels below 12 nmol/l, accompanied by symptoms of androgen deficiency, are regarded as an indication for T substitution therapy, provided a prostate carcinoma has been excluded. Injectable T enanthate or cypionate provide serum T levels above the lower limit of normal for 2–3 weeks. Longer acting T esters, allowing injection intervals of 6 to 12 weeks, are currently*

*under clinical development (i.e. injectable testosterone undecanoate). While these esters will be most useful for substitution of younger hypogonadal men or for male contraception, in older men shorter acting preparations are preferable: they can be easily withdrawn if therapy needs to be quickly terminated due to unwanted effects (e.g. polycythemia) or interfering diseases (e.g. prostate carcinoma). Oral or transdermal T preparations are preferable in elderly men. Particularly transdermal T has the advantage of mimicking serum T levels of the physiological circadian rhythm. Future studies will reveal whether synthetic androgens with a prostatic effect lower than natural T, such as 7 $\alpha$ -methyl-19-nortestosterone (MENT), are of advantage in substituting aging hypogonadal men.*

transdermale Präparate angewandt werden. Besonders letztere zeichnen sich durch eine dem physiologischen Rhythmus ähnliche Pharmakokinetik aus. Zukünftige Studien werden zeigen, ob synthetische Androgene mit geringerem prostatotropem Effekt wie 7 $\alpha$ -methyl-19-Nortestosteron (MENT) einen Vorteil bei der Behandlung hypogonadaler Männer bieten.

## TESTOSTERONSPIEGEL DES ALTERNDEN MANNES

Die Seneszenz des Mannes als solche stellt keine Notwendigkeit einer Hormonsubstitution dar, der männliche Hypogonadismus dagegen ist eine Bedingung für eine Behandlung mit Testosteron. Da die Inzidenz des Hypogonadismus mit dem Alter zunimmt, taucht der Begriff „Andropause“ gelegentlich in Publikationen auf, auf die Menopause der Frau anspielend und andeutend, daß die Sezernierung gonadaler Steroide beim Mann ähnlich wie bei der Frau rasch und unwiderruflich sistiert. Tatsächlich kann eine rasche Abnahme der Androgenproduktion bei gesunden Männern nicht beobachtet werden, die Verarmung an Sexualhormonen ist vielmehr ein langsamer, zwischen verschiedenen Individuen sehr unterschiedlich ablaufender Prozeß, der durch vielfältige somatische, psychische und äußerliche Einflüsse moduliert wird [1].

Eine schwache, negative Korrelation von Testosteronspiegeln mit dem Alter wurde schon früher beobachtet [2–4]. Bei 300 gesun-

## ZUSAMMENFASSUNG

Der männliche Hypogonadismus ist ein Zustand des Testosteronmangels, der einer Substitutionstherapie bedarf. Eine allgemein akzeptierte Definition dieses Zustandes existiert jedoch nicht; auch kann bisher nicht endgültig beantwortet werden, wie stark das Krankheitsbild mit dem zunehmendem Alter assoziiert ist und wie es in seiner Ausprägung dadurch möglicherweise modifiziert wird. Allerdings werden, ungeachtet des Alters, Serumtestosteronspiegel unter 12 nmol/l mit Begleiterscheinungen des Androgenmangels als Indikation für eine Testosteronsubstitutionstherapie betrachtet; der Aus-

schluß eines Prostatakarzinoms stellt hierbei eine Vorbedingung dar. Das injizierbare Testosteron-*enanthat* erzeugt Serumspiegel, die für 2–3 Wochen über dem unteren Grenzbereich liegen. Länger wirkende Ester, die Injektionsintervalle zwischen 6 und 12 Wochen ermöglichen, sind in klinischer Entwicklung (z. B. injizierbares Testosteron-*undecanoat*). Diese Ester sind günstig für die Substitutionstherapie bei jüngeren Männern, für ältere Patienten sind jedoch kürzer wirkende Präparate sinnvoll, da sie im Falle des Auftretens von Kontraindikationen (Prostatakarzinome) oder Nebenwirkungen (Polyzythämien) schneller abgesetzt werden können. Daher sollten bei älteren Männern vorzugsweise orale oder

den Männern im Alter von 20–100 Jahren zeigten die Testosteronspiegel eine große interindividuelle Variabilität, mit zunehmendem Alter nahm der Anteil von Männern mit Testosteronwerten im subnormalen Bereich ( $< 12 \text{ nmol/l}$ ) jedoch deutlich zu. Solche niedrigen Werte werden bei Männern unter 40 nur in ca. 1 % der Fälle beschrieben, aber bei mehr als 20 % der Männer über 60 und mehr als 40 % der Männer über 80 [5]. Dies wird auch von longitudinalen Studien bestätigt [6]. Dies bedeutet aber auch, daß mehr als die Hälfte der Männer über 80 noch normale Testosteronwerte hat!

Die Auswirkungen erniedrigter Testosteronspiegel werden durch den altersabhängigen Anstieg der Spiegel von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) verstärkt: der Anteil an freiem Testosteron nimmt dadurch deutlich ab (Abb. 1). Wahrscheinlich ist eine verminderte Sekretion von Wachstumshormonen und Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), die die SHBG-Produktion in Hepatozyten inhibieren, dafür verantwortlich [5].

Während bisher Bezug auf gesunde Männer genommen wurde, ergibt sich bei der Betrachtung chronischer oder schwerer Erkrankungen ein anderes Bild: Lebensbedrohliche Zustände wie zerebrale oder myokardiale Ischämien bedeuten einen erhöhten Streßzustand für den Patienten. Die pulsatile Sekretion von luteinisierendem Hormon (LH), das die Testosteronproduktion in den Leydig-Zellen anregt, ist in diesen Fällen oft vermindert [7]. Auch inflammatorische Zytokine oder ein genereller Katabolismus

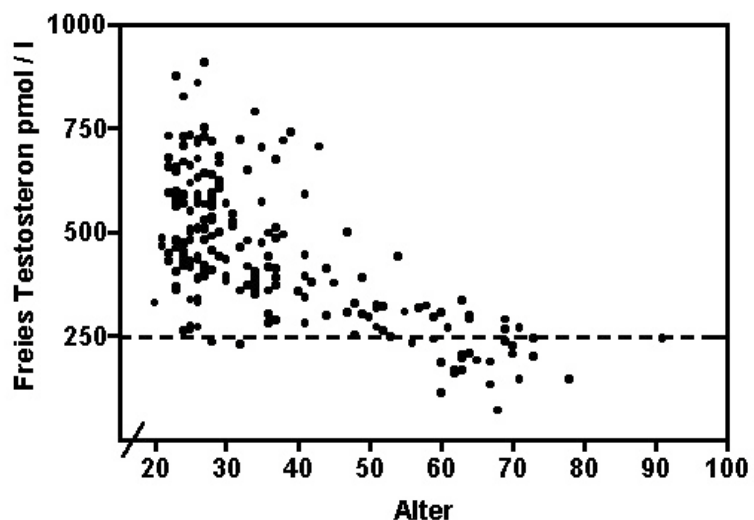
beeinflussen die gonadale Funktion negativ [8]. Ebenso ist bei chronischen Leber- und Nierenerkrankungen oft ein erniedrigter Testosteronspiegel zu beobachten [9, 10]. Medikamente können die Sekretion oder Aktivität von Androgenen einschränken: Opioide verändern die LH-Pulsatilität, Androgen-Rezeptoren können durch  $H_2$ -Blocker oder Spironolacton blockiert werden, der hepatische Steroidmetabolismus kann durch verschiedene Sedativa erhöht werden [11].

## DAS FORTSCHREITENDE ALTER UND SYMPTOME DES HYPOGONADISMUS

Der beeindruckende somatische Charakter des Hypogonadismus, der in jungen Jahren auftritt, ist

bei älteren Männern oft nicht vorhanden. Es ist möglich, daß die entsprechenden Beschwerden „normalen Alterungsprozessen“ oder anderen Erkrankungen, die mit dem zunehmenden Alter assoziiert sind, wie Diabetes mellitus oder Atherosklerose, zugeschrieben werden. Die Effekte dieser nosologischen Entitäten auf Libido und Erektionsfähigkeit sind wohl bekannt, jedoch tragen auch niedrige Testosteronwerte zu einer Aggravierung solcher Symptome bei [12]. Der psychotrope Aspekt der Androgenwirkung kommt hier ebenfalls zum Tragen: Ein Defizit kann sich in niedergedrückter Stimmung und allgemeiner Lustlosigkeit ausdrücken [13]. Auch können kognitive Funktionen und intellektuelle Aktivität beeinträchtigt sein [14]. Da Testosteron die Erythropoese stimuliert, kann sich der Hypogonadismus des älteren Mannes auch durch eine Anämie bemerkbar machen.

Abbildung 1: Serumspiegel des freien Testosterons (berechnet nach [28]) in Abhängigkeit vom Alter bei 208 gesunden Kontrollpersonen des Instituts für Reproduktionsmedizin (Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Deutschland). Die Korrelation ist hochsignifikant ( $r = -0,65$ ,  $R^2 = 43 \%$ ,  $p < 0,0001$ ).



Ein Androgenmangel repräsentiert zudem einen Risikofaktor für den Verlust von Knochenmasse und kann somit osteoporotisch bedingte Frakturen auslösen [15]. Ebenso kann ein Testosterondefizit den Verlust von Muskel- und die Zunahme der Fettmasse bedingen. Ein deutliches Zeichen des Hypogonadismus bei jüngeren Männern, eine stark verkleinerte Prostata, wird man bei älteren Patienten jedoch eher nicht antreffen.

## DIAGNOSESTELLUNG DES HYPOGONADISMUS

Eine sorgfältige Anamnese hinsichtlich der oben aufgeführten Symptome, des Lebensstils des Patienten und seiner Partnerschaft sowie eine genaue körperliche Untersuchung (die eine ultrasonographische Bildgebung der Testes und der Prostata einschließt) wird durch die Bestimmung der Sexualhormone im Serum vervollständigt. Ein einmalig bestimmter Testosteronwert aus einer zwischen 8 und 12 Uhr morgens gewonnenen Blutprobe ist als repräsentativ einzustufen. SHBG-Werte sind sehr hilfreich, wenn die Bioverfügbarkeit von Testosteron abgeschätzt werden soll (s.u.). Die Bestimmung der Gonadotropine LH und FSH ist für die Differenzierung zwischen primären und sekundären Ursachen des Hypogonadismus notwendig [16]. Selbstverständlich gehört auch die Bestimmung des Serum-PSA-Wertes zum Ausschluß eines Prostataprozesses und als Ausgangswert für die Verlaufskontrolle zur Diagnosestellung.

## THERAPEUTISCHE ZIELE DER TESTOSTERONSUBSTITUTION

Einem Patienten mit klinischen Zeichen eines Hypogonadismus und erniedrigten Testosteronwerten sollte, unabhängig vom Alter, eine Substitutionstherapie angeboten werden, nachdem die Kontraindikationen ausgeschlossen wurden. Das Ziel ist die allgemeine Verbesserung der Lebensqualität durch Beeinflussung von Schlüsselparametern wie körperlicher und geistiger Spannkraft, Stimmung und Sexualität [17]. Der positive Einfluß einer Testosteronsubstitution auf Fähigkeiten der räumlichen Wahrnehmung konnte auch durch bildgebende Verfahren des Gehirnstoffwechsels nachgewiesen werden [18]. Eine durch Anämie bedingte Minderbelastbarkeit wird durch die zugeführten Androgene deutlich gebessert. Die Knochendichte wird sich innerhalb von ca. 12–24 Monaten bei den meisten Patienten in den altersentsprechenden Normalbereich bewegen [19, 20]. Dabei ist zu beachten, daß ein Testosteronpräparat verwendet wird, das eine Aromatisierung zu Estrogenen ermöglicht, die eine signifikante Rolle im Knochenstoffwechsel spielen. Die Effekte einer Androgensubstitution auf den Lipidstoffwechsel sind nach wie vor umstritten. Wahrscheinlich halten sich negative (HDL-Senkung) und positive (LDL-Senkung, Lp(a)-Senkung) Effekte die Waage [21, 22].

## KONTRAINDIKATIONEN FÜR EINE TESTOSTERONSUBSTITUTION

Der Ausschluß folgender Kontraindikationen ist notwendig: ein anamnestisch bekanntes oder in Behandlung befindliches Prostatakarzinom, erhöhte PSA-Werte, die sich in Abklärung befinden oder ein aktueller Kinderwunsch (da eine externe Testosteronzufuhr die Spermatogenese supprimiert, sollten hier, wenn möglich, Gonadotropine verwendet werden [23]). Selbstverständlich stellt auch eine – derzeit unübliche – antiandrogene Therapie oder Gonadenentfernung bei Sexualstraftätern eine Kontraindikation dar.

Androgene scheinen eine wichtige Rolle in der Genese von malignen Prostataerkrankungen zu spielen; entsprechende Malignome werden praktisch nicht bei deutlich hypogonadalen Patienten oder solchen mit einem Mangel von 5 $\alpha$ -Reduktase (Metabolismus zu Dihydrotestosteron) gesehen. Eine Androgenablation wird genutzt, um das Wachstum von Prostatakarzinomen zu inhibieren, was darauf hinweist, daß die Karzinomzellen zumindest initial und teilweise von Androgenen abhängig sind. Dennoch gibt es keinen Hinweis darauf, daß eine Erhöhung des Testosteronspiegel für eine Induktion von Prostatakarzinomen verantwortlich wäre [24].

## ÜBERWACHUNG EINER TESTOSTERONSUBSTITUTIONSTHERAPIE

Ein regelmäßiges Monitoring ist sowohl bei jüngeren als auch älteren Männern nötig, um sicherzustellen, daß die Dosierung gut eingestellt und der Patient keinen unerwünschten Nebeneffekten ausgesetzt ist. Die Kontrolluntersuchungen umfassen mehrere Felder: das Verhalten und seelische Wohlbefinden, somatische Parameter und Laborwerte. Da Testosteron durch 5 $\alpha$ -Reduktion zu DHT und durch Aromatisierung zu Estradiol metabolisiert wird, muß die intrinsische Aktivität dieser Steroide ebenfalls mit in Betracht gezogen werden.

### Somatische Parameter

Die meisten hypogonadalen Patienten, die eine Testosteronsubstitution erhalten, berichten über die Notwendigkeit häufigerer Rasuren. Auch wird sich ein männliches Muster der Schamhaargrenze ausbilden. Muskelmasse und körperliche Kraft nehmen zu. Während die Magermasse des Körpers zunimmt, reduziert sich der Fettgehalt, so daß das Initialgewicht meist erhalten bleibt. Zusätzliches körperliches Training ist bei älteren Männern nötig, um einen physischen Kraftzuwachs zu erreichen [25]. Eine Gynäkomastie kann durch eine erhöhte Aromatisierungsrate zu Estrogenen verursacht werden, dies wird besonders bei Präparaten beobachtet, die zu hohen Spitzenspiegeln von Testosteron führen (injizierbare Ester von relativ kurzer Wirkdauer). In diesem Fall muß die Testosterondosis adjustiert wer-

den, was im allgemeinen über das Applikationsintervall und nicht die jeweilige Dosis geschieht.

### Sexualität, Verhalten, Stimmung

Eine adäquate Testosteronsubstitution wird zu erhöhter körperlicher und geistiger Aktivität führen, Aufmerksamkeit und Spannkraft nehmen zu. Entsprechend werden bei sinkenden Spiegeln zunehmende Lethargie, Inaktivität und niedergedrückte Stimmung beobachtet. Dies wird oft von Patienten beschrieben, die kurz vor der nächsten Applikation eines injizierbaren Präparates stehen, wenn das Intervall eher lang gewählt wurde. Eine deutliche Zunahme von Libido, sexuellen Phantasien und der Erektionsfrequenz sprechen für eine erfolgreiche Androgensubstitution [26, 27].

### Laborparameter

Bei der Beurteilung der Effektivität einer Substitutionstherapie muß das intrinsische pharmakokinetische Profil des jeweiligen Präparates beachtet werden. Der Zeitpunkt einer Probenentnahme ist hier genauso wichtig wie der verstrichene Zeitraum seit der letzten Applikation. Besonders wenn eine Injektionstherapie gewählt wurde, sollten eher Intervalle als Dosen modifiziert werden.

Erhöhte Serumspiegel von Estradiol können besonders bei kurzwirksamen injizierbaren Testosteronpräparaten durch Aromatisierung auftreten, so daß entsprechende Bestimmungen zumindest während der Einstellungsphase zu empfehlen

sind. Der Anteil des freien Testosterons kann routinemäßig aus dem Gesamttestosteron und den SHBG-Spiegeln berechnet werden. Dies ist zuverlässiger als die Nutzung vieler Meßmethoden und der aufwendigen Bestimmung durch Equilibriumdialyseverfahren bei gesunden Männern praktisch gleichwertig. In Fällen von chronischen Leber- oder Nierenerkrankungen muß zusätzlich der Albuminwert mit in die Berechnung eingehen [28].

Da Testosteron das erythropoetische System stimuliert, werden sich – Normalwerte für andere notwendige Faktoren vorausgesetzt – die Anzahl der roten Blutkörperchen und damit auch der Hämatokritwert erhöhen [29]. Supraphysiologische Testosteronspiegel können zu einer Polyzythämie führen, dies ist besonders bei älteren Patienten der Fall. Eine Dosisreduktion ist hier angebracht, um embolische oder thrombotische Zwischenfälle zu vermeiden [30]. Eine Substitutionstherapie, die sich an physiologischen Spiegeln orientiert, zeigt diesen Effekt mit wesentlich geringerer Wahrscheinlichkeit [29].

Die Standardparameter des hämostatischen Systems werden sich unter einer Testosteronsubstitution kaum ändern, wohl aber ist es möglich, daß günstige Veränderungen im fibrinolytischen System induziert werden (Verringerung von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-Typ 1-Spiegeln) [31, 32]. Hier besteht eine enge Beziehung zu Lipidwerten, die ohnehin wenigstens jährlich kontrolliert werden sollten.

Leptin als mögliche Verbindung zwischen Energiehaushalt und

gonadaler Achse wird häufig bei hypogonadalen Männern erhöht gemessen. Eine erfolgreiche Behandlung wird sich in reduzierten Spiegeln bei sich gleichzeitig verringernder Fettmasse widerspiegeln [33, 34].

Da die Knochendichte hypogonadaler Patienten unter einer Testosteronsubstitution zunimmt und in den altersentsprechenden Normbereich rückt, sollte dieser Parameter mittels geeigneter röntgenologischer (quantitative Computertomographie etc.) oder ultrasonographischer Verfahren (phalangeale Osteodensitometrie) gemessen werden [35]. Veränderungen werden innerhalb von 12–24 Monaten meßbar [19, 20, 35].

#### Die Prostata

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms und der benignen Prostatohyperplasie steigt mit zunehmendem Alter. Daher sollte jeder Patient, besonders im Alter von mehr als 45 Jahren, diesbezüglich sorgfältig untersucht werden. Eine rektale Palpation, die Bestimmung des PSA-Wertes und möglichst auch eine transrektale ultrasonographische Darstellung

des Organs geben einem erfahrenen Untersucher hier entscheidende Hinweise. Während der Therapie sollten diese Parameter wenigstens jährlich kontrolliert werden. Zusätzliche Informationen bezüglich funktioneller Parameter können durch Uroflowmetrie gewonnen werden.

Testosteron führt zu einer Prostatavergrößerung bei hypogonadalen Männern, jedoch nur bis zur altersentsprechenden Norm [20, 37]. Die Pathogenese der Prostatahyperplasie wird höchstwahrscheinlich durch 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron (DHT) vermittelt. Mehr als 90 % des in die Prostata gelangenden Testosterons wird zu DHT konvertiert. Dies ist ein prostataspezifischer Vorgang, der weitgehend losgelöst von Serumspiegeln abläuft [24]. Bei kastrierten Cynomolgusaffen führt die supraphysiologische Dosierung von DHT nicht zu übernormalem Volumenzuwachs oder histologischen Veränderungen [38]. Die Rolle von Estrogenen wird in bezug auf das Prostatawachstum noch kontrovers gesehen [38, 39]. Es gibt deutliche Hinweise, daß Androgenrezeptorpolymorphismen (z. B. die Länge

der Glutaminsäurereste im Rezeptormolekül, determiniert durch die CAG-repeats im Exon 1 des Androgenrezeptorgenes) die Androgensensitivität und auch das Wachstum von Prostataadenomen beeinflussen [40]. Zusammenfassend muß gesagt werden, daß es zur Zeit keine eindeutigen klinischen Daten gibt, die die Aktivierung eines subklinischen Prostatakarzinoms durch externe Testosteronzufuhr belegen [41].

---

#### ERSTREBENSWERTE BEHANDLUNGSPROFILE

---

Gegenwärtig sind pharmakokinetisch sehr unterschiedliche Testosteronpräparate im Handel. Die Applikation kann oral, durch intramuskuläre Injektionen, transdermal oder durch subkutane Implantation erfolgen. Neue Präparate befinden sich in der Entwicklung (Tabelle 1). Generell sollte ein Konsensus der WHO und der amerikanischen Gesundheitsbehörden den Weg vorgeben: „...das Hauptziel der Testosteronsubstitution sollte das Errei-

Tabelle 1: In Europa verfügbare Testosteronpräparate zur Substitution beim älteren Mann

Applikationsmodus	Handelsname	Substanz	Dosierung	Kosten / Jahr (EUR)
Transdermal	Testoderm	Testosteron	1 Membran / d (Skrotalhaut)	1387
	Androderm		2 Systeme / d (Nicht-Skrotalhaut)	958
	Androge <sup>l</sup> *		Ein Dosierpäckchen (Nicht-Scrotalhaut)	?
Intramuskulär	Testosteron-Depot 250 mg	Testosteronenanthat	Alle 2–3 Wochen	198–304
	Testoviron-Depot 250 mg		Alle 2–3 Wochen	250–382
Oral	Andriol	Testosteronundecanoat	2–4 Kps / d mit fetthaltiger Mahlzeit	619–1239

\* noch nicht in Deutschland und Österreich zugelassen

chen von Wirkprofilen sein, die der natürlichen Physiologie möglichst nahe kommen“ [42]. Dies bedeutet die Nachahmung des über den Tag variierenden Sekretionsmusters: die Testosteronspiegel sollten morgens am höchsten sein und bis zum Abend Tiefstwerte erreichen, die ca. 20 % niedriger liegen. Eine weitere Bedingung in der Behandlung besonders älterer Männer ist die Option, die Behandlung zügig zu beenden, falls unerwünschte Ereignisse auftreten.

## AUSWAHL DES GEEIGNETEN TESTOSTERONPRÄPARATES

### Nicht geeignete Substanzen

Nichtverestertes, oral verabreichtes Testosteron wird gut resorbiert, unterliegt aber einem deutlichen „first-pass“-Effekt [36, 43]. Veränderungen, die dies vermeiden sollten, betrafen die 17 $\alpha$ -Position, die entstehenden Substanzen sind jedoch hepatotoxisch und bei uns obsolet (17 $\alpha$ -Methyltestosteron, Fluoxymesteron). Allerdings sind sie außerhalb Europas noch gelegentlich erhältlich. Mesterolone unterliegt ebenfalls keiner schnellen Metabolisierung in der Leber, kann jedoch nicht zu Estrogenen aromatisiert werden. Damit fehlt eine wichtige Partialfunktion des Testosterons, besonders bezüglich des Knochenstoffwechsels [36].

### Orale Applikation

Das oral zugeführte Testosteronundecanoat wird wegen seiner langen aliphatischen Seitenkette über die Lymphwege resorbiert, daher wird der „first-pass“-Effekt

vermieden. Es besteht eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität bezüglich der erzielbaren Serumspiegel, was auch von der begleitenden Nahrungsaufnahme, die möglichst fettreich sein sollte, abhängt [36]. Da die oral zugeführte Substanz die hypophysäre Gonadotropinsekretion nicht deutlich inhibiert, ist sie zur Substitution bei noch erhaltener, subnormaler Testosteroneigenproduktion geeignet. Die Langzeitsicherheit ist hier gewährleistet [45]. Sublinguale oder transbuccale Applikationsformen wurden getestet, konnten bisher aber aufgrund nur kurzer Wirkdauer nicht überzeugen [46–48].

### Intramuskuläre Applikation

Die Veresterung des Testosteronmoleküls hat zu Substanzen geführt, die für eine Injektionstherapie geeignet sind; natives Testosteron hat nur eine Halbwertszeit von ca. 10 min. Gegenwärtig verfügbare Substanzen werden alle 2–3 Wochen intramuskulär injiziert und bewirken einen initialen Anstieg auf supra-physiologische Werte und können bis zur nächsten Applikation in subnormale Bereiche absinken. Diese Veränderungen werden nicht selten von Patienten als unangenehme Wechsel in Spannkraft, Sexualität und emotionaler Stabilität bemerkt [37]. Testosteronanthat wird im europäischen Gebiet häufig zur Substitution verwendet. Das optimale Injektionsintervall liegt bei einer Dosis von 250 mg zwischen 2–3 Wochen, allerdings werden gelegentlich Spitzen- und Nadirwerte über/unter dem Normalbereich beschrieben [36, 49]. Testosteronpropionat ist aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit weniger

geeignet, da die Injektionen alle 2–3 Tage vorgenommen werden müssen [36, 49]. Das in den USA verwendete Testosteroncyptionat und das Testosteroncylohexancarboxylat ähneln in der Pharmakokinetik dem Enanthatester [50–52]. Mischungen verschiedener Ester folgen keiner Kinetik nullter Ordnung, es hat sich gezeigt, daß die Spiegelfluktuationen sehr stark sind, so daß kein Vorteil gewährleistet ist [36].

Das als oral zugeführte Substanz bekannte Testosteronundecanoat (TU) wird gegenwärtig als gelöster Ester für eine Injektionstherapie getestet. Die Pharmakokinetik von 1000 mg TU, intramuskulär injiziert, erscheint günstig in bezug auf eine langanhaltende, gleichmäßige Wirkdauer. Das Applikationsintervall kann auf 10–12 Wochen verlängert werden, ohne daß starke Schwankungen der Testosteronspiegel auftreten [52, 54]. Die Substanz erscheint zur Substitutionstherapie jüngerer hypogonadaler Männer als sehr geeignet, das lange Wirkprofil könnte jedoch bei älteren Patienten die erwünschte schnelle Steuerbarkeit beeinträchtigen. Ähnliches gilt für das ebenfalls in Entwicklung befindliche Testosteronbucyclat, das eine noch längere Wirkdauer aufweist [55, 56]. Zu erwähnen sind hier noch injizierbare, metabolisierbare Mikrosphären mit Testosteronbeladung, die eine ähnliche Pharmakokinetik wie TU aufweisen. Die weitere Entwicklung scheint hier aufgrund von Stabilitätsproblemen der Substanz zu stagnieren [57].

### Subdermale Testosteronimplantate

Diese Modalität geht auf Versuche in den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts zurück. Die Wirkdauer beträgt je nach implantierter Wirkstoffmenge 4–6 Monate. Nicht selten treten Probleme mit Extrusionen oder Entzündungen auf. Dieses Verfahren wird in Großbritannien, Australien und Südafrika angewandt und erscheint für den älteren Mann aufgrund der oben geschilderten besonderen Anforderungen als nicht geeignet [58].

### Transdermale Testosteronapplikation

Hier führen die Applikationswege entweder durch die skrotale oder nichtskrotale Haut. Die zirkadiane Rhythmik der Testosteronsekretion kann hier gut nachgeahmt werden [59]. Die Präparate weisen aufgrund unterschiedlicher Absorptionsraten verschiedene Galeniken auf. Die transskrotale Resorption ist hier deutlich besser als die durch die nichtskrotale Epidermis.

Das skrotale Patch (Tabelle 1) wird täglich in den Morgenstunden appliziert, es sollte 22–24 Stunden getragen werden. Nach 2–4 Stunden erreichen die Testosteronspiegel im Serum die höchsten Werte, um dann kontinuierlich abzufallen. Dieses Wirkprofil ist der natürlichen Sekretion recht ähnlich. Die Möglichkeit der Selbstadministration und die gute Steuerbarkeit machen dieses Präparat für den älteren Mann vorteilhaft [59]. Allerdings müssen die Patienten die Skrotalhaut regelmäßig rasieren, damit das Patch gut haftet. Starkes Schwitzen

oder Duschen nach dem Sport können ebenfalls limitierende Faktoren darstellen.

Ein nichtskrotales System (Tabelle 1) ist ebenfalls verfügbar. Hier werden meist 2 Pflaster in den Abendstunden aufgeklebt, da die höchsten Spiegel im Serum nach ca. 8 Stunden erreicht werden [60]. Gewöhnlich werden als Applikationsorte der Bauch, der Rücken oder die Oberarme/-schenkel gewählt. Topische Irritationen und/oder allergische Reaktionen sind nicht selten und werden durch die beigefügten Resorptionsenhancer ausgelöst [61].

In den USA ist mittlerweile auch ein transdermales Testosterongel verfügbar, das ein dem skrotalen Pflaster ähnliches Wirkprofil aufweist [62]. Da ein relativ großer Hautbereich für die Applikation benötigt wird, ist die Gefahr der Kontamination von Kontaktpersonen nicht auszuschließen (Partnerin, Kinder). Dies wird durch den Fall eines kleinen Jungen belegt, der durch seinen Vater, der ein illegales Gel verwendete, hohe Testosteronspiegel erhielt und im Alter von 3 Jahren massive Androgenisierungserscheinungen aufwies [63].

Insgesamt gesehen ist die transdermale Testosteronsubstitutionstherapie bezüglich ihrer Effektivität mit den älteren Injektionstherapien vergleichbar, während gleichzeitig die pharmakokinetischen Profile den von der WHO dargelegten Anforderungen besser entsprechen [20, 25, 59, 64, 65].

### Ausblick: 7 $\alpha$ -Methyl-19-Nortestosteron (MENT)

Dieses synthetische Androgen unterliegt einer im Vergleich zum nativen Testosteron verminderten 5 $\alpha$ -Reduktion, daher wird erwartet, daß es geringere Auswirkungen auf die Prostata hat; dies konnte tierexperimentell bereits dargestellt werden [66, 67]. Bisher wurde die Substanz als Implantat getestet, andere Applikationswege (transdermal, Injektion) befinden sich in der Evaluation. Eine endgültige Stellungnahme bezüglich der Eignung für den älteren, hypogonadalen Mann kann daher nicht getroffen werden.

---

## DER RAT DES ARZTES UND DIE WAHL DES PATIENTEN

---

Bei der Betrachtung der speziellen Erfordernisse einer Testosteronsubstitution beim älteren Mann, wie dem Vorzug eines natürlichen Hormons, dem Erzielen physiologischer Serumspiegelprofile und einer guten Steuerbarkeit, stellen sich die transdermalen System als ideal dar, während hier orale und injizierbare Präparate eher eine zweite Wahl darstellen und Implantate ungeeignet sind. Letztendlich wird sich der Patient gemäß seiner Lebensgewohnheiten und persönlichen Vorlieben möglicherweise nicht nach dieser Rangfolge richten, er wird aber nur gut entscheiden können, wenn eine ausführliche und kompetente Beratung erfolgt.



**Literatur:**

1. Zitzmann M, Nieschlag E. Testosterone levels in healthy men and their relation to behavioural and physical characteristics: facts and constructs. *Eur J Endocrinol* (in press).
2. Nieschlag E, Lammers U, Freischem CW, Langer K, Wickings EJ. Reproductive functions in young fathers and grandfathers. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 676–81.
3. Vermeulen A, Deslypere JP. Testicular endocrine function in the ageing male. *Maturitas* 1985; 7: 273–9.
4. Schiavi RC, Schreiner-Engel P, White D, Mandeli J. The relationship between pituitary-gonadal function and sexual behavior in healthy aging men. *Psychosom Med* 1991; 53: 363–74.
5. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1821–6.
6. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3<sup>rd</sup>, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, Vellas B, Baumgartner RN, Garry PJ. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1996; 46: 410–3.
7. Dong Q, Hawker F, McWilliam D, Bangah M, Burger H, Handelsman DJ. Circulating immunoreactive inhibin and testosterone levels in men with critical illness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 399–404.
8. Handelsman DJ, Staraj S. Testicular size: the effects of aging, malnutrition, and illness. *J Androl* 1985; 6: 144–51.
9. Handelsman DJ, Dong Q. Hypothalamo-pituitary gonadal axis in chronic renal failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 145–61.
10. Handelsman DJ, Strasser S, McDonald JA, Conway AJ, McCaughan GW. Hypothalamic-pituitary-testicular function in end-stage non-alcoholic liver disease before and after liver transplantation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 331–7.
11. Handelsman DJ. Hypogonadismus und Infertilität bei systemischen Erkrankungen. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg). *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. zweite Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, 2000; 267–76.
12. Rolf C, Nieschlag E. Seneszenz. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg). *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. zweite Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, 2000; 465–77.
13. Burris AS, Banks SM, Carter CS, Davidson JM, Sherins RJ. A long-term, prospective study of the physiologic and behavioral effects of hormone replacement in untreated hypogonadal men. *J Androl* 1992; 13: 297–304.
14. Janowsky JS, Oviat SK, Orwoll ES. Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurosci* 1994; 108: 325–32.
15. Seeman E, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983; 75: 977–83.
16. Behre HM, Yeung CH, Holstein AF, Weinbauer GF, Gassner P, Nieschlag E. Diagnostik der Infertilität und des Hypogonadismus. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg). *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. zweite Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, 2000; 98–132.
17. Wang C, Alexander G, Berman N, Salehian B, Davidson T, McDonald V, Steiner B, Hull L, Callegari C, Swerdloff RS. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3578–83.
18. Zitzmann M, Weckesser M, Schober O, Nieschlag E. Testosterone-induced changes in cerebral glucose metabolism: association with visuo-spatial capability. (submitted).
19. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2386–90.
20. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, Hannoush P, Haddad G, Dlewati A, Santanna J, Loh L, Lenrow DA, Holmes JH, Kapoor SC, Atkinson LE, Strom BL. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2670–7.
21. Ozata M, Yildirimkaya M, Bulur M, Yilmaz K, Bolu E, Corakci A, Gundogan MA. Effects of gonadotropin and testosterone treatments on lipoprotein(a), high density lipoprotein particles, and other lipoprotein levels in male hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3372–8.
22. Sorva R, Kuusi T, Taskinen MR, Perheentupa J, Nikkila EA. Testosterone substitution increases the activity of lipoprotein lipase and hepatic lipase in hypogonadal males. *Atherosclerosis* 1988; 69: 191–7.
23. Zitzmann M, Nieschlag E. Hormone substitution in male hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol Suppl* 2000; 161: 73–88.
24. Frick J, Jungwirth A, Rován E. Androgens and the prostate. In: Nieschlag E, Behre HM (eds.), *Testosterone. Action, Deficiency, Substitution*. 2nd edition. Springer, Berlin, 1998; 260–91.
25. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow DA, Holmes JH, Dlewati A, Santana J, Rosen CJ, Strom BL. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2647–53.
26. Clopper RR, Voorhess ML, MacGillivray MH, Lee PA, Mills B. Psychosexual behavior in hypopituitary men: a controlled comparison of gonadotropin and testosterone replacement. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18: 149–61.
27. Morales A, Johnston B, Heaton JP, Lundie M. Testosterone supplementation for hypogonadal impotence: assessment of biochemical measures and therapeutic outcomes. *J Urol* 1997; 157: 849–54.
28. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666–72.
29. 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.
30. Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE. Outcomes of long term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3793–6.

31. Winkler UH. Effects of androgens on haemostasis. *Maturitas* 1996; 24: 147–55.
32. Adamkiewicz M, Zgliczynski S, Slowinska-Srzednicka J, Jeske W, Rabijewski M, Pietrzyk E, Srzednicki M, Sadowski Z. The relationship between plasma androgens, insulin, coagulation and fibrinolytic factors in men with coronary arteriosclerosis. *The Aging Male* 1998; 1: 270–9.
33. Jockenhövel F, Blum WF, Vogel E, Englaro P, Müller-Wieland D, Reinwein D, Rascher W, Krone W. Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2510–3.
34. Behre HM, Simoni M, Nieschlag E. Strong association between serum levels of leptin and testosterone in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 237–40.
35. Leifke E, Körner HC, Link TM, Behre HM, Peters PE, Nieschlag E. Effects of testosterone replacement therapy on cortical and trabecular bone mineral density, vertebral body area and paraspinous muscle area in hypogonadal men. *Eur J Endocrinol* 1998; 38: 51–8.
36. Nieschlag E, Behre HM. Pharmacology and clinical uses of testosterone. In: Nieschlag E, Behre HM (eds). *Testosterone. Action, Deficiency, Substitution*. 2nd edition. Springer, Berlin, 1998; 294–328.
37. Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 341–9.
38. Kamischke A, Weinbauer GF, Semjonow A, Lerchl A, Richter KD, Nieschlag E. Estradiol and high-dose dihydrotestosterone treatment causes changes in cynomolgus monkey prostate volume and histology identical to those caused by testosterone alone. *J Androl* 1999; 20: 601–10.
39. Shibata Y, Ito K, Suzuki K, Nakano K, Fukabori Y, Suzuki R, Kawabe Y, Honma S, Yamanaka H. Changes in the endocrine environment of the human prostate transition zone with aging: simultaneous quantitative analysis of prostatic sex steroids and comparison with human prostatic histological composition. *Prostate* 2000; 42: 45–55.
40. Mitsumori K, Terai A, Oka H, Segawa T, Ogura K, Yoshida O et al. Androgen receptor CAG repeat length polymorphism in benign prostatic hyperplasia (BPH): correlation with adenoma growth. *Prostate* 1999; 41: 253–7.
41. Schröder FH. The prostate and androgens: the risk of supplementation. In: Oddens B, Vermeulen A (eds). *Androgens and the aging male*. Parthenon Publishing Group, London, New York, 1996; 223–6.
42. World Health Organization, Nieschlag E, Wang C, Handelsman DJ, Swerdloff RS, Wu F, Einer-Jensen N, Waites G. Guidelines for the use of androgens. WHO, Geneva, 1992.
43. Gluud C, Bahnsen M, Bennett P, Dietrichson O, Henriksen JH, Johnsen SG, Svendsen LB, Brodthagen UA, Juhl E. Oral testosterone load related to liver function in men with alcoholic liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1993; 18: 391–6.
44. Nieschlag E, Mauss J, Coert A, Kicovic P. Plasma androgen levels in men after oral administration of testosterone or testosterone undecanoate. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1975; 79: 366–74.
45. Gooren LJ. A ten-year safety study of the oral androgen testosterone undecanoate. *J Androl* 1994; 15: 212–5.
46. Stuenkel CA, Dudley RE, Yen SS. Sublingual administration of testosterone-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complex simulates episodic androgen release in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1054–9.
47. Wang C, Eyre R, Clark D, Kleinberg C, Newman I, Veldhuis R. Sublingual testosterone replacement improves muscle mass and strength, decreases bone resorption and increases bone formation markers in hypogonadal men – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3654–62.
48. Dobs AS, Hoover DR, Chen MC, Allen R. Pharmacokinetic characteristics, efficacy, and safety of buccal testosterone in hypogonadal males: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 33–9.
49. Nieschlag E, Cüppers EJ, Wiegelmann W, Wickings EJ. Bioavailability and LH suppressing effect of different testosterone preparations in normal and hypogonadal men. *Horm Res* 1976; 7: 138–45.
50. Schulte-Beerbühl M, Nieschlag E. Comparison of testosterone, dihydrotestosterone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in serum after injection of testosterone enanthate and testosterone cypionate. *Fertil Steril* 1980; 33: 201–3.
51. Schürmeyer T, Nieschlag E. Comparative pharmacokinetics of testosterone enanthate and testosterone cyclohexanecarboxylate as assessed by serum and salivary testosterone levels in normal men. *Int J Androl* 1984; 7: 181–7.
52. Nankin HR. Hormone kinetics after intramuscular testosterone cypionate. *Fertil Steril* 1987; 47: 1004–9.
53. Wang LZ. The therapeutic effect of domestically produced testosterone undecanoate in Klinefelter syndrome. *New Drugs Market* 1991; 8: 28–32.
54. Nieschlag E, Büchter D, von Eckardstein S, Abshagen K, Behre HM. Repeated intramuscular injections of testosterone undecanoate for substitution therapy of hypogonadal men. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 757–63.
55. Weinbauer GF, Marshall GR, Nieschlag E. New injectable testosterone ester maintains serum testosterone of castrated monkeys in the normal range for four months. *Acta Endocrinol* 1986; 113: 128–32.
56. Behre HM, Baus S, Kliesch S, Keck C, Simoni M, Nieschlag E. Potential of testosterone buciclate for male contraception: endocrine differences between responders and nonresponders. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2394–403.
57. Bhasin S, Swerdloff RS, Steiner B, Peterson MA, Meridoles T, Galmirini M, Pandian MR, Goldberg R, Berman N. A biodegradable testosterone microcapsule formulation provides uniform eugonadal levels of testosterone for 10–11 weeks in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 74: 75–83.
58. Nieschlag E. If testosterone, which testosterone? Which androgen regimen should be used for supplementation in older men? Formulation, dosing and monitoring issues. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3443–5.

59. Atkinson LE, Chang YL, Snyder PJ. Long-term experience with testosterone replacement through scrotal skin. In: Nieschlag E, Behre HM (eds). Testosterone. Action, Deficiency, Substitution. 2nd edition. Springer, Berlin, 1998; 365–88.
60. Meikle AW, Wilson DE, Boike SC, Fairless AJ, Etheredge RC, Jorkarsky DK. A study to assess the bioequivalence of Androderm (2 x 2.5 mg patches) and a newly formulated testosterone transdermal system (1 x 5 mg patch). Endocrine Soc 79th Annual Meeting 1997; 215: 211–321.
61. Jordan WP. Allergy and topical irritation associated with transdermal testosterone administration: a comparison of scrotal and non-scrotal transdermal systems. Am J Contact Dermat 1997; 8: 108–13.
62. Wang C, Swedloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, Matsumoto AM, Weber T, Berman N. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. Testosterone Gel Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2839–53.
63. Yu YM, Punyasavatsu N, Elder D, D'Ercole AJ. Sexual development in a two-year-old boy induced by topical exposure to testosterone. Pediatrics 1999; 104: 23.
64. Meikle AW. A permeation-enhanced non-scrotal testosterone transdermal system for the treatment of male hypogonadism. In: Nieschlag E, Behre HM. (eds). Testosterone. Action, Deficiency, Substitution. 2nd edition. Springer, Berlin, 1998; 389–422.
65. Behre HM, von Eckardstein S, Kliesch S, Nieschlag E. Long-term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone over 7–10 years. Clin Endocrinol 1999; 50: 629–35.
66. Suvisaari J, Sundaram K, Noe G, Kumar N, Aguilera C, Tsong YY, Lahtenmaki P, Bardin CW. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 7-alpha-methyl-19-nortestosterone after intramuscular administration in healthy men. Hum Reprod 1997; 12: 967–73.
67. Cummings DE, Kumar N, Bardin CW, Sundaram K, Bremner WJ. Prostate-sparing effects in primates of the potent androgen 7alpha-methyl-19-nortestosterone: a potential alternative to testosterone for androgen replacement and male contraception. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 4212–9.

**Korrespondenzadresse:**  
*Dr. med. Michael Zitzmann  
Institut für Reproduktionsmedizin  
D-48149 Münster,  
Domagkstraße 11*

# 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](#)