

13 Altershypogonadismus

Hermann M. Behre

13.1 Definition

Neben den lange etablierten klassischen Hypogonadismus-Formen – dem primären Hypogonadismus bei Störungen im Bereich der Hoden und dem sekundären Hypogonadismus bei Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse – hat sich in den letzten Jahren der sogenannte Altershypogonadismus, auch Late-onset-Hypogonadismus (LOH) genannt, als Krankheitsentität etabliert (Wu et al. 2010). Aus Sicht des Autors sollte von einem Altershypogonadismus im eigentlichen Sinne nur gesprochen werden, wenn ein primärer oder sekundärer Hypogonadismus als Ursache des Testosteronmangels ausgeschlossen ist, selbst wenn sich dieser erst im höheren Alter manifestiert, z. B. bei einem Patienten mit einem Prolaktinom.

13.2 Pathophysiologie

Es ist gut dokumentiert, dass die weitaus meisten Männer im höheren Alter vollkommen normale Testosteron-Serumspiegel aufweisen. Aufgrund von verschiedenen Begleiterkrankungen oder einer entsprechenden Begleitmedikation kann es jedoch zu einem signifikanten Abfall der Serumspiegel des Testosterons und zu klinischen Zeichen und Symptomen eines Hypogonadismus kommen. Ein typisches und mittlerweile sehr gut charakterisiertes klinisches Beispiel ist der häufige Hypogonadismus bei einem Altersdiabetes (Jones et al. 2011).

Das Charakteristikum des Altershypogonadismus ist in Abgrenzung ein Testosteronmangel, der mit fortschreitendem Alter einhergeht, nicht eine Folge einer anderen Erkrankung oder Medikation ist und gleichzeitig zu den typischen klinischen Symptomen und Zeichen des Hypogonadismus führt.



Der alleinige Nachweis eines verminderten Testosteronspiegels im Serum reicht ebenso wenig für die Diagnose des Altershypogonadismus aus, wie der alleinige Nachweis klinischer Symptome (Wang et al. 2010).

Pathophysiologisch sind beim Altershypogonadismus häufig sowohl die GnRH-Sekretion des Hypothalamus, die Gonadotropinsekretion aus der Hypophyse und die Testosteronsekretion der testikulären Leydig-Zellen beeinträchtigt.

Dass der Altershypogonadismus ein klinisch relevantes Krankheitsbild mit erhöhter Morbidität und auch Mortalität ist, ist durch eine Vielzahl von guten wissenschaftlichen Studien belegt.

13.3 Häufigkeit

Die frühen Studien zur Häufigkeit des Altershypogonadismus beruhten auf erniedrigten Testosteron-Serumspiegeln und nicht auf der Kombination der niedrigen Serumkonzentration des Testosterons mit klinischen Symptomen und Zeichen des Hypogonadismus. Schätzungen zur Prävalenz des Altershypogonadismus, die allein auf Laborwerten beruhen, führten aus Sicht des Autors zu einer deutlichen Überschätzung der Prävalenz des Altershypogonadismus.

Eine der umfangreichsten aktuellen Studien zum Altershypogonadismus, die 3369 Männer im Alter zwischen 40 und 79 Jahren in acht europäischen Studienzentren einschloss, zeigte eine Gesamtprävalenz des Altershypogonadismus von 2,1% (Wu et al. 2010). Die Prävalenz stieg mit den Altersdekaden deutlich an und erreicht in der Altersgruppe von 70–79 Jahre 5,1%.

13.4 Diagnostik



Eine umfassende ärztliche Untersuchung ist unbedingte Voraussetzung für die Diagnose eines Altershypogonadismus.

So kann z.B. akutes Fieber eine hochsignifikante, temporäre Verminderung der Testosteronspiegel bewirken, ebenso exzessiver Dauersport. Aber auch chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Lungenerkrankungen, entzündliche Gelenkerkrankungen, Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen, AIDS, Hämochromatose und viele onkologische Erkrankungen können beim älteren Mann zu einer deutlichen Verminderung der Testosteronspiegel führen. Diese Erkrankungen müssen selbstverständlich primär adäquat diagnostiziert und suffizient therapiert werden.

Ebenso sind die auch beim älteren Mann nicht selten vorkommenden Formen eines sekundären Hypogonadismus z.B. durch ein Mikro- oder Makroprolaktinom durch entsprechende endokrine Diagnostik mit Bestimmung der hypothalamischen, hypophysären und testikulären Funktionen und durch entsprechende bildgebende Verfahren, wie der Kernspintomographie der Hypothalamus-/Hypophysenregion, auszuschließen (Behre et al. 2009).

13.4.1 Klinische Diagnostik



Bei der klinischen Diagnostik sollte der betreuende Arzt systematisch nach den Symptomen eines Androgenmangels fragen, da die Symptome oft nicht spontan geäußert werden. Dies gilt insbesondere für das häufigste und charakteristische Symptom des Altershypogonadismus, den Libidomangel.

Da Testosteronwirkungen für fast alle Organfunktionen des Mannes relevant sind, sollten entsprechende Symptome und klinische Zeichen des Hypogonadismus systematisch evaluiert werden. Häufig gehören zu den Manifestationen des Altershypogonadismus zusätzlich zur verminderten Libido eine erektile Dysfunktion, eine verminderte Muskelmasse und Muskelkraft, vermehrtes Körperfett, besonders im viszeralen Bereich, eine verminderte Knochendichte, verminderte Vitalität und Antrieb, Müdigkeit und depressive Verstimmungen (Wang et al. 2010; Wu et al. 2010).

Keines der oben genannten Symptome oder klinischen Zeichen ist beweisend für die Diagnose eines Testosteronmangels, sodass wie oben beschrieben unbedingt andere Ursachen für die entsprechenden Symptome ausgeschlossen werden müssen und der gleichzeitige Nachweis signifikant verminderter Testosteronspiegel im Serum laborchemisch erforderlich ist.

13.4.2 Labordiagnostik des Altershypogonadismus

Bei der korrekten Labordiagnostik ist unbedingt zu beachten, dass sowohl der jüngere als auch der ältere Mann eine zirkadiane Rhythmik der Testosteronserumspiegel aufweist, wobei die morgendlichen Testosteronspiegel deutlich höher als die spät-abendlichen sind. Die entsprechenden Normbereiche für die Testosteronassays beruhen in den meisten Fällen auf den morgendlichen Werten des gesunden Mannes. Darum wird für eine korrekte Diagnostik unbedingt eine Blutabnahme zwischen 07:00 und 11:00 Uhr empfohlen. Da die Serumkonzentrationen des Testosterons stark vom Schlafrhythmus abhängig sind, sollte die entsprechende Diagnostik z. B. nicht nach nächtlicher Arbeit im Schichtdienst und auch nicht bei deutlichem Schlafmangel durchgeführt werden.



Aufgrund der klinisch relevanten intraindividuellen Variation der Testosteron-Serumspiegel sollte die Diagnostik im Gegensatz zu früheren Empfehlungen an mindestens zwei unterschiedlichen Untersuchungstagen vorgenommen werden.

Die laborchemische Diagnose Testosteronmangel beruht primär auf der Serumkonzentration des Gesamttestosterons. Es ist zwar heute sehr gut nachgewiesen, dass verschiedene klinische Symptome bei unterschiedlichen Schwellenwerten des Gesamttestosterons signifikant häufiger auftreten, dennoch wird allgemein bei einer Serumkonzentration des Testosterons unter 8 nmol/l bei entsprechenden klinischen Symptomen oder klinischen Zeichen und bei Ausschluss von Kontraindikationen eine Therapie mit Testosteron empfohlen (Wang et al. 2010). Bei Werten über 12 nmol/l

beruhen die klinischen Symptome meist auf anderen Ursachen bzw. können ggf. allein durch Modifikationen des Lebensstils behoben werden, sodass eine Testosterontherapie nach heutigem Stand nicht empfohlen wird (s. Abb. 1).

Wiederholt bestätigte Serumtestosteronspiegel zwischen 8 und 12 nmol/l sollten Anlass sein, zusätzlich das freie bzw. biologisch aktive Testosteron im Serum zu bestimmen. Hierfür stehen genaue, aber aufwändige Labormethoden zur Verfügung. In der Praxis kann das freie Testosteron hinreichend genau mittels einer im Internet frei verfügbaren Formel (www.issam.ch) nach Bestimmung des Gesamttestosterons, des SHBG und gegebenenfalls des Albumins berechnet werden. Serumkonzentrationen des freien Testosterons unter 180 pmol/l bei vorhandenen klinischen Symptomen sind eine Indikation für eine Testosterontherapie (Wang et al. 2010).

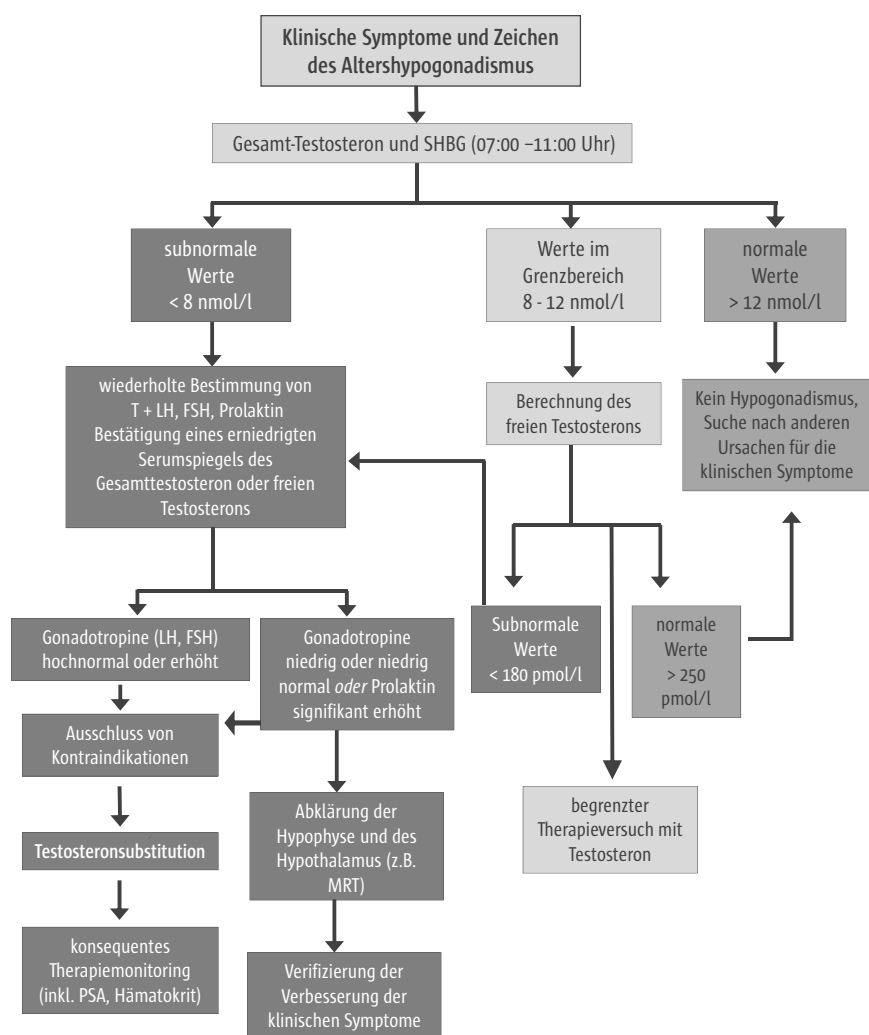


Abb. 1 Algorithmus zur Diagnostik, Therapieindikation und Monitoring beim Altershypogonadismus

Gegebenenfalls kann bei Serumkonzentrationen des Gesamttestosterons im Bereich zwischen 8 und 12 nmol/l bzw. des freien Testosterons zwischen 180 und 250 pmol/l im Serum bzw. bei stärker schwankenden Werten ein zeitlich begrenzter Therapieversuch mit Testosteron initiiert werden (s. Abb. 1). Je nach vorherrschender klinischer Symptomatik sollte dieser Therapieversuch über mehrere Wochen vorgenommen werden, in den meisten Fällen jedoch mindestens über drei Monate. Es muss jedoch beachtet werden, dass z.B. Verbesserungen der Knochendichte gerätetechnisch oft erst nach einem Jahr Therapie mit ausreichender Sicherheit nachweisbar sind. Verbesserung der Libido und der erektilen Funktion können jedoch schon nach wenigen Wochen für den Patienten feststellbar sein.

13.5 Kontraindikationen der Testosterontherapie

Eine hormonelle Therapie des Altershypogonadismus mit Testosteron kommt nur infrage, wenn andere behandelbare Ursachen des klinischen Testosterondefizits ausgeschlossen sind. Weiterhin müssen die absoluten und relativen Kontraindikationen einer Testosterongabe beachtet werden (Wang et al. 2010, Bhasin et al. 2010).



Hierbei müssen zwingend als absolute Kontraindikationen ein bestehendes Prostata- oder Mammakarzinom beim Mann ausgeschlossen werden.

Eine relative Kontraindikation besteht bei Männern, die ein hohes Risiko haben, ein Prostatakarzinom zu entwickeln und bei denen aufgrund eines benignen Prostata-syndroms eine Harnabflussstörung besteht (Wang et al. 2010). Als weitere Kontraindikationen einer Testosterontherapie sind ein erhöhter Hämatokrit ($> 52\%$), eine unbehandelte obstruktive Schlafapnoe und eine unbehandelte schwere Herzinsuffizienz auszuschließen. Weitere zu beachtende Kontraindikationen bestehen für spezifische Testosteronpräparate und müssten individuell ausgeschlossen werden.

13.6 Wahl der Testosteronpräparate



Grundsätzlich sollten für die Therapie Präparate eingesetzt werden, die das natürliche Testosteron in der Blutbahn erhöhen und somit zu einer ausreichenden Wirkung an den jeweiligen Testosteron-abhängigen Organen führen.

Chemisch modifizierte Testosteronmoleküle, wie z.B. das 17α -Methyltestosteron oder auch sogenannte anabole Steroide sind für die Therapie aufgrund von ausgeprägten Nebenwirkungen nicht geeignet und zum Teil kontraindiziert.

Für die Testosterontherapie stehen heute in Deutschland verschiedene Präparate zur Verfügung, die in Tabelle 1 aufgeführt sind. Der behandelnde Arzt sollte mit dem Patienten die verschiedenen Vor- und Nachteile der jeweiligen Präparate besprechen. Voraussetzung für die Entscheidungsfindung ist, dass der behandelnde Arzt über die

Tab. 1 Testosteron-Präparate zur Therapie des Altershypogonadismus

Applikations- art	Präparatenamen	übliche Dosierung unter Dauertherapie (individuelle Anpassungen nach Testosteron- Serumspiegeln und Wirkung)
oral	Andriol Testocaps 40 mg Kapseln	3 Kapseln à 40 mg Testosteronundecanoat täglich (2 Kapseln morgens, 1 Kapsel abends)
intramuskulär	Nebido 1.000 mg Injektionslösung	1 intramuskuläre Injektion à 1.000 mg Testosteronundecanoat alle 10–14 Wochen
	Testoviron-Depot-250, Testosteron-Depot Jenapharm, Testosteron Depot 250 mg EIFELFANGO, Testosteron-Depot GALEN, Testosteron Depot-Rotexmedica	1 intramuskuläre Injektion à 250 mg Testosteronenantat alle 2–3 Wochen
transdermal	Androtop Gel 25 mg/–50 mg	1 Beutel (5 g Gel = 50 mg Testosteron) täglich
	Testim 50 mg Gel	1 Tube (5 g Gel = 50 mg Testosteron) täglich
	Testotop Gel 62,5 mg/125 mg	1 Beutel (2,5 g Gel = 62,5 mg Testosteron) täglich
	Testogel 25 mg/–50 mg Gel im Beutel	1 Beutel (5 g Gel = 50 mg Testosteron) täglich
	Tostran 2% Gel	2–4 g Gel (40–80 mg Testosteron) täglich
	Testopatch 1,2 mg/24 h/–1,8 mg/24 h/ –2,4 mg/24 h transdermales Pflaster	2 Pflaster 2,4 mg/24 h (30 mg Testosteron) alle 48 h

Pharmakokinetik und pharmakologischen Besonderheiten der Präparate grundlegende Kenntnisse hat (Behre et al. 2004).

Vergleichende Studien zu den verschiedenen Testosteronpräparaten liegen beim Altershypogonadismus nur unzureichend vor, sodass die Wahl des Präparates primär eine individuelle Entscheidung des Patienten nach entsprechender Aufklärung durch den Arzt ist. Allgemein wird jedoch bei einem Altershypogonadismus empfohlen, dass zunächst die Therapie mit einem kurzwirksamen Präparat begonnen wird, um bei dem Auftreten möglicher Nebenwirkungen die Option auf eine schnelle Therapiebeendigung zu haben (Wang et al. 2010). Bei guter Wirkung und nichtvorhandener Nebenwirkungen kann die Therapie unverändert fortgeführt, aber auch durchaus auf langwirksame Testosteronpräparate umgestellt werden.

13.7 Therapieüberwachung

In den ersten Wochen nach Therapiebeginn sollte durch entsprechende Bestimmungen der Serumspiegel des Testosterons eine optimale Einstellung des Patienten mit Altershypogonadismus erreicht werden. Der hierfür relevante Zeitpunkt der Blutabnahme hängt von dem verwendeten Testosteronpräparat ab (Behre et al. 2004).

Grundsätzlich sollten Serumspiegel des Testosterons oberhalb des Normbereichs aufgrund potenzieller Nebenwirkungen vermieden werden. Therapieziel ist die Einstellung auf Testosteronserumkonzentrationen im mittleren bis niedrignormalen Referenzbereich für erwachsene Männer (Wang et al. 2010).

Zwar gibt es keine überzeugenden Hinweise, dass die Testosterongabe bei Altershypogonadismus ein Prostatakarzinom induziert (Isbarn et al. 2009), es ist jedoch möglich, dass durch die Normalisierung der Serumspiegel des Testosterons ein zuvor un-erkannt gebliebenes Prostatakarzinom klinisch evident wird.



Daher wird empfohlen, vor Beginn der Therapie des Altershypogonadismus mit Testosteron, nach drei bis sechs Monaten, und nach zwölf Monaten eine digital-rektale Untersuchung der Prostata durchzuführen und die PSA-Serumspiegel zu bestimmen. Die Untersuchungen sollten danach in jährlichen Abständen fortgeführt werden.

Ebenfalls vor Therapiebeginn, nach 3–6 Monaten und nach 12 Monaten, danach jährlich, sollte auch der Hämatokrit bestimmt werden. Wenn dieser auf Werte über 52–55% ansteigt, ist ggf. eine Dosisreduktion oder Umstellung auf ein anderes Testosteronpräparat anzuraten.

Weitere Parameter zum Monitoring der Testosteron-Therapie beim Altershypogonadismus hängen von der individuellen Therapieindikation und den klinischen Symptomen und Zeichen und weiteren Ko-Morbiditäten des betroffenen Patienten ab. So sollten zum Beispiel bei einem Patienten mit Altershypogonadismus und einer ausgeprägten Osteoporose vor Therapiebeginn und dann jährlich entsprechende Untersuchungen der Knochendichte mittels DEXA durchgeführt werden.

Literatur

- Behre HM, Nieschlag E, Partsch CJ, Wieacker P, Simoni M (2009) Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (Hrsg.) Andrologie – Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. 175–198. Springer-Verlag, Heidelberg
- Behre HM, Wang C, Handelsman DJ, Nieschlag E (2004) Pharmacology of testosterone preparations. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg.) Testosterone – action, deficiency, substitution. 3rd edition. 405–444. Cambridge University Press, Cambridge
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM; Task Force Endocrine Society (2010) Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 95, 2536–2559
- Isbarn H, Pinthus JH, Marks LS, Montorsi F, Morales A, Morgentaler A, Schulman C (2009) Testosterone and prostate cancer: revisiting old paradigms. Eur Urol 56, 48–56
- Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, Moncada I, Morales AM, Volterrani M, Yellowlees A, Howell JD, Channer KS; TIMES2 Investigators (2011) Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). Diabetes Care 34, 828–837
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufmann JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FCW (2010) Untersuchung, Behandlung und Überwachung des Altershypogonadismus (Late-onset hypogonadism) des Mannes: ISA-, ISSAM-, EAU-, EAA und ASA-Empfehlungen. J Reproduktionsmed Endokrinol 7, 60–66
- Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F, Huhtaniemi IT, EMAS Group (2010) Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N Engl J Med. 363, 123–135