

Männlicher Hypogonadismus im Vormarsch

Aktuelle Aspekte der Androgen-Substitution

Die aktuelle ätiopathogenetische Einteilung des Hypogonadismus kennt über dreissig Formen, geordnet nach endokrinologischen, genetischen und klinischen Aspekten. Die weitaus grösste Zahl an Patienten ist aber dem Altershypogonadismus zuzuordnen – Kenntnisse über Diagnose und aktuelle Therapieaspekte sind unerlässlich.

Jede Unterfunktion der Hoden wird als Hypogonadismus bezeichnet. Dazu gehören auch verminderte Produktion endokriner und parakriner Hormone zur männlichen Sexualdifferenzierung in utero, reduzierte Produktion reifer Spermien, verminderte Steroidsynthese zur sexuellen Reifung und Virilisierung wie aber auch die reduzierte Produktion nicht-steroidaler Hormone wie Aktivin und Inhibin B zur dynamischen Regulation der Hypophyse und des Hypothalamus. Die durchaus vereinfachende Unterteilung in primären testikulären und sekundären hypothalamisch-hypophysären Hypogonadismus hat sich in der Praxis bewährt.

Mit zunehmendem Alter nimmt beim Mann die Testosteronproduktion ab. Spiegelbildlich steigt die SHBG Konzentration im gleichen Ausmass. Folgt man den heute gültigen Definitionen des Androgenmangels, so zählen nach der longitudinalen Baltimorestudie 20% der Männer über 60 Jahre und 30% der Männer über 70 Jahre zu dieser Gruppe. Neue Prävalenzstudien errechnen gar 37.8% bei den über 45-Jährigen.

Obschon der Altershypogonadismus und der Hypogonadismus junger Männer sehr ähnliche Symptome aufweisen, ist die Pathogenese doch verschieden: dem sehr häufigen Late Onset Hypogonadism (LOH) liegt eine hypothalamische Dysregulation in Kombination mit einer Leydigzellinsuffizienz zugrunde. Damit entspricht der LOH eigentlich einem gemischten Hypogonadismus und rechtfertigt durchaus die Zuordnung in eine eigenständige Form.

Die klinische Symptomatik umfasst Veränderungen der Körperzusammensetzung, Abnahme der Muskelkraft und der Sexualfunktionen, Osteoporose, Anämie und vegetative Beschwerden. Lange Zeit hat sich die andrologische Endokrinologie mit der laborchemischen Definition des LOH schwer getan (was sich auch in der abenteuerlichen Vielfalt der Namensgebung niedergeschlagen hat). Morgendliche Testosteronwerte unter 8 nmol/l gelten heute aber definitiv als vermindert, während Werte zwischen 8-12 nmol/l als grenzwertig eingestuft werden.

CAG –Triplet im Androgenrezeptor und Testosteron – Metabolismus – unser Schicksal?

Erst die vom lipophilen „Pro-Hormon“ Testosteron induzierte intrazelluläre Transkription und Metabolisierung in Östradiol als auch Dihydrotestosteron (DHT) haben eigentliche anabole und zahlrei-



Dr. med. Christian Sigg
Zürich

che andere Wirkungen. Im Exon A des X-chromosomalen Androgenrezeptors (AR) liegt eine polymorphe Sequenz, deren variable Wiederholungen von CAG-Triplets die Transkriptionsstärke definieren. Je mehr Wiederholungen vorliegen, desto geringer ist die Aktivität. Dies – zusammen mit der individuellen Metabolisierung in aktive Hormonsubstanzen – erklärt die unterschiedliche Wirkung der gleichen Hormonspiegel bei verschiedenen Patienten und muss bei der Beurteilung eines Therapieerfolgs zwingend berücksichtigt werden. Eine routinemässige Bestimmung des CAG-Triplets im AR wäre damit zwar sehr wünschenswert und hilfreich, hat sich aber in der Praxis noch nicht durchgesetzt.

Positive und negative Effekte einer Androgen Hormonersatztherapie

Es sind heute in der Literatur zahlreiche teils auch gross angelegte und über Jahre dauernde Studien zum Effekt einer Testosteronsubstitution beim älteren Mann publiziert - günstige Effekte zeigen sich dabei auf:

- ▶ Knochen
- ▶ Muskelmasse
- ▶ Fettmasse
- ▶ Fettstoffwechsel
- ▶ Sexualität
- ▶ Erythropoese

Die aktuelle Androgen-Forschung geht zudem davon aus, dass eine keineswegs zu unterschätzende positive Wirkung auch auf Endothelien und kardiale Funktionen vorhanden ist.

Potentielle negative Effekte bestehen in Form von Akne, Gynäkomastie, Priapismus (extrem selten), bei Disposition von Schlafapnoe und Polyglobulie und einer geringen HDL-Senkung.

Indikationen der Androgen-Anwendung

Als gesichert gelten heute:

- ▶ der primäre und sekundäre Hypogonadismus
- ▶ LOH
- ▶ Pubertätsinduktion
- ▶ Hochwuchs bei Jungen
- ▶ Transsexualität

Wahrscheinliche und unsichere Indikationen sind:

- ▶ primäre und sekundäre Osteoporose des Mannes

- ▶ Gewichtsverlust bei konsumierenden Erkrankungen
- ▶ Kontrazeption des Mannes
- ▶ Aplastische und renale Anämie
- ▶ Hereditäres Angiödem
- ▶ Mikropenis beim Neugeborenen

Androgen Anwendungen verbieten sich eindeutig:

- ▶ als Therapie der Erektile Dysfunktion ohne Testosteronmangel
- ▶ bei der idiopathischen Infertilität
- ▶ und vor allem zur Leistungssteigerung im Sport.

Neben Testosteron ist auch der Einsatz von Anabolika nicht nur aus ethischen Gründen zu verurteilen, sondern auch wegen gravierender Nebenwirkungen durch teils verunreinigte Substanzen.

Optionen der Androgen Therapie

Testosteronspiegel variieren in verschiedenen Lebensphasen und die Androgen Therapie muss individuell auf das Lebensalter, die Bedürfnisse und die reproduktiven Aspekte adaptiert werden. Heute stehen eine Reihe von Präparaten und Applikationsformen zur Verfügung:

Die enorme Leistungsfähigkeit der Leber im Abbau zirkulierender Androgene führt dazu, dass oral verabreichte Testosterone einen nur sehr kurzen und klinisch nicht wirksamen Anstieg des Serumtestosterons bewirken (die Halbwertszeit des freien Testosterons im Serum beträgt 10 Minuten). Deshalb werden in der Androgen Behandlung entweder andere Applikationswege (i.m., s.c., transdermal, sublingual und nasal) gewählt oder modifizierte Androgene eingesetzt. Rektale und konjunktivale Anwendungen haben sich aus naheliegenden Gründen nicht durchgesetzt.

Zu den modifizierten Androgenen gehört Mesterolone, das oral aufgenommen und durch eine Methylgruppe vom Abbau in der Leber geschützt wird. Da es jedoch weder zu DHT noch zu Östradiol umgewandelt werden kann, weist es nicht das volle Wirkungsspektrum auf und ist heute – ausser in der Bodybuilding-Szene – weitgehend verschwunden. Im Gegensatz dazu wird Testosteron-Undecanoat - in Position 17 β verestert – immer noch verschrieben. Allerdings leidet diese Applikationsform unter einer beachtlichen inter- und intraindividuellen Variabilität und ist deshalb in der Praxis nicht mehr geeignet.

Das in den USA gebräuchliche bukkale reine Testosteron (Striant®) erzielt gute Serumspiegel und in zwei Drittel der Fälle auch akzeptable DHT und Östradiolwerte. Alle bisherigen Studien klammerten aber die möglichen Probleme der Nahrungsaufnahme, Trinken, Zähneputzen und Kaugummi schlicht aus.

T-Enanthat (in der Schweiz Testoviron) als injizierbares Steroid weist einen raschen Anstieg innerhalb von 24 Stunden und eine Halbwertszeit von 4 Tagen auf. Dieses Sägezahnprofil macht die Anwendung schwierig und die Männer verspüren die zunächst unphysiologisch hohe, dann rasch abfallende Konzentration als unangenehm.

T-Undecanoat als intramuskuläre Injektion (Nebido®) führt bei einer Dosis von 1000 mg unter Vermeidung unphysiologischer Spitzenwerte für 6-12 Wochen zur Normalisierung der Testosteronspiegel. Die terminale Halbwertszeit liegt bei rund zwei Monaten. T-Undecanoat sollte zunächst in einer „loading dose“ im 6-Wochen Intervall verabreicht werden, erst später – basierend auf den individuell gemessenen Testosteronspiegel – in Abständen bis zu 12 Wochen.

Seit 2000 gibt es eine Reihe von Präparaten für die transdermale Anwendung (AndroGel®, Testogel®, Testim®, Tostran®) Von

allen verfügbaren Darreichungsformen weist das Gel die besten Eigenschaften auf. Nach zwei bis drei täglichen Anwendungen von 50 g Testosteron in alkoholischem Gel (es werden 10% resorbiert und unterliegen nicht dem First-Pass-Effekt) ist die Aufsättigung erreicht und später bleiben die Spiegel gleichmässig im Normbereich. Mit dieser Anwendungsform gelingt es zudem die zirkadiane Tagesrhythmik zu berücksichtigen und gleichzeitig sind die zwingenden Postulate nach der Verwendung reinen Testosterons wie der Steuerbarkeit der Behandlung erfüllt. Die Compliance liegt zwischen 93-96 % (zum Vergleich: die frühere Pflasteranwendung brachte es auf eine 65% Anwendungsrate)

Die modernste Entwicklung stellt die Applikation in Form eines Nasenspray (Natesto Auxilium®) dar: mit dieser 2014 durch die FDA zugelassenen Methode kann mit einer Dosierung von 5 mg Testosteron (im Vergleich: transdermal 50 mg) bereits nach 20 Minuten normale Hormonspiegel gemessen werden. Allerdings besteht noch keine Zulassung in der EU.

Kontraindikationen

Nach Abschluss grösserer Studien gelten heute nur noch das manifeste Prostatakarzinom, ein unklarer Prostatabefund sowie das seltene Östrogen-Rezeptor-positive Mammakarzinom des Mannes als Kontraindikation. Zu den relativen Kontraindikationen sind das unbehandelte Schlafapnoe-Syndrom und die Polyglobulie zu zählen, während die Gynäkomastie und die benigne Prostatahyperplasie keinen Grund darstellen, auf einen Hormonersatz bei LOH zu verzichten.

DHT

Präparate mit reinem DHT sind in Frankreich und Belgien im Handel (Andractim®). Obschon das Gel rasch hohe DHT Werte erzielt, fehlen die Umwandlung in Östradiol und damit der osteoanabole Effekt des Testosterons. Abgesehen von speziellen seltenen Indikationen wie Mikropenis oder fehlender Larynxentwicklung in der Pubertät hat DHT damit keinen Platz in der Androgen Therapie und ist zur Substitution des LOH ungeeignet.

Genauso hatten – gewissermassen umgekehrt – die heute historischen Skrotalpflaster zwar einen guten Effekt auf die Testosteronserumspiegel, bewirkten jedoch wegen der exzessiven Aktivität der 5 α Reduktase ausgerechnet in der Skrotalhaut einen Anstieg des DHT auf das Fünffache. Wegen nicht auszuschliessender Negativeffekte auf das Prostatawachstum (und aus praktischen Gründen) ist diese Anwendungsform ausgeschlossen.

Östrogensubstitution beim Mann

Entgegen den Erwartungen finden sich nur geringe Konzentrationsabnahmen von Östradiol im Alter. Vermutlich wird dies durch eine verstärkte Aromataseaktivität ermöglicht. Allerdings sinken die Werte des freien Östradiols doch auch mit der Zunahme des SHBG beim LOH ab. Einen eigentlichen isolierten Östradiolmangel bei normalem Testosteron infolge angeborener Aromatasestörung ist weltweit aber erst bei 14 Männern beschrieben und damit klinisch bedeutungslos.

Heute gilt es, vor einer Östrogentherapie bei Männern eindringlich zu warnen: alle klinischen Studien zeigen erhöhte kardiovaskuläre Mortalität, meist auf der Basis thromboembolischer Ereignisse. Da es völlig unklar ist, ob ältere Männer überhaupt einen Östrogenmangel erleiden, sind die eventuellen positiven Effekte auf Lipidstoffwechsel durch negative Einflüsse wie Gynäkomastie, Impotenz,

Infertilität und Prostataerkrankungen mehr als aufgehoben. Für die Funktionen zahlreicher Organe beim Mann ist ein ausgewogenes Verhältnis von Androgenen und Östrogenen entscheidend. Ein möglicher Bedarf sollte damit im Rahmen einer Behandlung des LOH durch Testosteron ausgeglichen werden, was schliesslich durch Metabolisierung das Östrogen – Testosteron – Verhältnis normalisieren kann.

DHEA-Substitutionstherapie

Obwohl die Adrenopause viel früher als die eigentliche Andropause auftritt und das frei erhältliche DHEA vor allem in den USA breiteste Verwendung findet, sind nur wenige Studien zu seinen Effekten verfügbar. IGF-1 soll deutlich ansteigen, das Immunsystem positiv reagieren und bei Frauen die Knochendichte leicht zunehmen. Aufgrund der zahlreichen guten Rückmeldungen der Patienten und der bekannterweise fehlenden negativen Auswirkungen bleibt es den betroffenen Männern überlassen, ob sie diese „Substitution“ durchführen wollen.

Wachstumshormon und IGF-1

Wie eingangs beschrieben, ist der Testosteronabfall nicht die einzige endokrine Änderung in der Seneszenz. Rekombinantes WH und IGF-1 finden vor allem in den USA breite inoffizielle Anwendung zur Erhaltung der Körpergestalt. Unter Berücksichtigung der möglichen Risiken wie erhöhte Inzidenz von Dickdarm- polypen, Kolonkarzinomen und Prostatakrebs, ist heute eine WH-Substitution bei älteren Männern (mit physiologisch verminderten Spiegeln) nicht angezeigt.

Melatonin

Die abendliche Einnahme von Melatonin verbessert nachgewiesenermassen die Schlafqualität älterer Menschen – Hinweise für die häufig diskutierte Tumoprävention allerdings fehlen bis heute in klinischen Studien.

Dr. med. Christian Sigg

Leitender Arzt des Andrologie Zentrum Zürich
Regensbergstrasse 91, 8050 Zürich
dr.sigg@hispeed.ch

✚ **Interessenkonflikt:** Consulting: Bayer; Merck; Cederberg; MSD; MuP Mattern. Lecture honoraria: Bayer; Merck; Organon; MSD; MuP Mattern

Take-Home Message

- ◆ Bis zu 30% der Männer über 50 Jahren haben zu tiefe Testosteronspiegel (LOH)
- ◆ Die Symptome sind abhängig von der Testosteronverminderung, das Leitsymptom ist der Libido Verlust
- ◆ Der LOH führt zu psychischen (Libido, Sexualität, mentale Leistungen, depressive Verstimmungen) wie eben auch organischen Störungen (verstärktes Metabolisches Syndrom, Erektile Dysfunktion, Osteoporose, Insulinresistenz)
- ◆ Der Hormonersatz wird erfolgreich bei geringer Verminderung transdermal, bei ausgeprägt tiefen Werten durch Injektionen, vorgenommen
- ◆ In grossen Studien konnte die Gefahr einer Prostata-Karzinominduktion durch Testosteron-Ersatzbehandlung definitiv ausgeschlossen werden
- ◆ Der Einsatz weiterer Hormone beim LOH wie IGF-1, Wachstumshormon oder Östradiol ist obsolet