



Prim. Univ.-Doz. Dr. Eugen Plas, FEBU

Urologische Abteilung, Hanusch Krankenhaus, Heinrich Collinstraße 30, 1140 Wien, eugen.plas@wgkk.at

Niedriges Testosteron – was tun ?

Testosteron ist ein wesentliches Hormon und ubiquitär in Stoffwechselprozessen eingebunden – dies ist hinlänglich bekannt. Dadurch, dass es aber in allen Altersabschnitten eine Rolle spielt, sollte ein Mangel an Testosteron erkannt und entsprechend therapiert werden. Im Folgenden wird versucht, einen Überblick über dieses Hormon und seine Wirkorte sowie Symptomatik und Therapie bei Testosteronmangel darzustellen.

Testosteron ist ein Steroidhormon, das – basierend auf Cholesterin – zu 95% im Hoden produziert wird, die restlichen 5% werden in den Nebennieren generiert. Es hat eine kurze Halbwertszeit von etwa 12 Minuten und ist ubiquitär im Organismus an Stoffwechselprozessen beteiligt. Der Name Testosteron wurde von Ernst Laqueur um 1920 als eine Mischung aus Testis und Steroidhormon erfunden. Täglich werden ca. 6–8mg synthetisiert, wobei 4–5mg/die testikulär und 2–3mg/die adrenal generiert werden. Die Metabolisierung erfolgt über Aromatase in 17 β -Östradiol sowie durch die 5 α -Reduktase in Dihydrotestosteron (DHT). Über die Blutbahn gelangt Testosteron in androgenabhängige Zellen und bindet intrazellulär entweder direkt an den Androgenrezeptor oder wird durch die 5 α -Reduktase zu dem biologisch noch wirksameren DHT metabolisiert, das seine Wirkung ebenfalls über den Androgenrezeptor entfaltet. Der Hormon-Rezeptor-Komplex gelangt in den Zellkern und bindet an spezifische Hormone Response Elemente androgenregulierter Gene. In weiterer Folge kontrolliert dieser Komplex die Aktivität und spezifische Zellantwort dieser Gene. Die Ausschüttung von Testosteron unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit hohen Serumspiegeln am Morgen sowie einem deutlichen Abfall der Serumwerte am frühen Abend. Im Alterungsprozess kommt es zu einer Nivellierung dieser Rhythmik, wie in Abbildung 1 dargestellt. Diese zirkadiane Rhythmik ist besonders bei der Abklärung junger Männer mit Verdacht auf Hypogonadismus wichtig, da die Laborkontrolle nachmittags oder abendlich hier zu falsch negativen Werten führt.

Die Steuerung der Ausschüttung von Testosteron basiert auf der sogenannten hypothalamo-hypophysär-gonadalen Achse. Hier wird durch die pulsatile Ausschüttung von GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon) im Hypothalamus die Hypophyse zur Sekretion von LH (luteotropes Hormon) und FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) stimuliert. LH wirkt in weiterer Folge im Hoden direkt an der Leydigischen Zwischenzelle, während FSH für die Spermiogenese relevant ist und über einen Rückkopplungsmechanismus der intratubulär gelegenen Sertoli-Zelle die Spermatogenese steuert. Aus diesem Grund unterscheidet man beim Hypogonadismus drei verschiedenen Formen, den

primären, sekundären oder tertiären Hypogonadismus (Abbildung 2).

Die Unterscheidung zwischen den primären, sekundären und tertiären Formen (siehe Tab. 1) ist besonders wichtig, da sowohl der sekundäre als auch der tertiäre Hypogonadismus beim Kinderwunschpatienten medikamentös sehr gut behandelt werden können. Neben einer erfolgreichen Therapie der hypogonadalen Symptomatik kommt es gleichzeitig auch zu einer Normalisierung der Testosteronproduktion und Restitution der Spermatogenese. Hingegen ist auch beim primären Hypogonadismus unter entsprechender Therapie zwar eine Normalisierung der Symptomatik zu erreichen, die Sper-

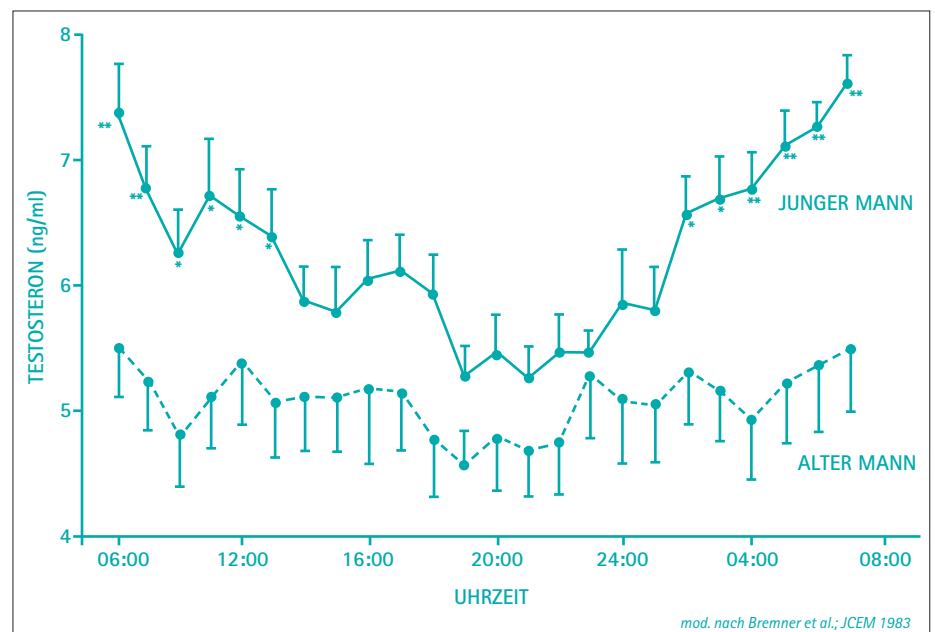


Abb. 1: Änderung der zirkadianen Rhythmik der Serum-Testosteronspiegel im Alterungsprozess

	Primär	Sekundär	Tertiär
LH	Erhöht	Untere Norm – erniedrigt	Untere Norm – erniedrigt
FSH	Erhöht	Untere Norm – erniedrigt	Untere Norm – erniedrigt
Testosteron	Erniedrigt	Erniedrigt	Erniedrigt
Restitution der Spermatogenese	Keine	Möglich	Möglich

Tab. 1: Einteilung Hypogonadismus (American Academy of Clinical Endocrinology)

matogenese kann jedoch nicht restituiert werden. Deshalb muss die Indikation zur alleinigen Testosterontherapie beim adulten Mann streng gestellt werden, da durch eine alleinige Testosteronsubstitution die Spermatogenese supprimiert wird und rund 95% der kaukasischen Bevölkerung azoosperm (keine Samenzellen im Ejakulat) werden.

Welche Beschwerden berichten Männer mit Hypogonadismus?

Die Symptomatik des Hypogonadismus ist mannigfaltig und reicht von einer Abnahme der allgemeinen Leistungsfähigkeit, Abnahme der Muskelkraft, Zunahme des Körperfettes, Konzentrations-schwierigkeiten, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Schlafstörungen, Dysphorie, Depression, Schweißausbrüchen, Libidoverlust bzw.

Erktionsstörungen bis hin zur Osteoporose sowie Verschlechterung eines Metabolisches Syndroms. Dieses heterogene Beschwerdebild macht es umso diffiziler, jene Männer zu erfassen, die bei den genannten Beschwerden auch einen Testosteronmangel aufweisen. Alleine die Klinik würde bei vielen Männern mit zunehmendem Alter einen Hypogonadismus vermuten lassen. Die Inzidenz beträgt bei 20- bis 39-Jährigen etwa 1%, bei 40- bis 59-Jährigen 7–10%, bei 60- bis 80-Jährigen 20–25% und bei den über 80-Jährigen 35–45% (Abbildung 3).

Gerade beim jungen Adulten stehen seltene hereditäre Erkrankungen im Vordergrund, die mit einem primären Hypogonadismus assoziiert sind, wie z.B. der Mb. Klinefelter, Androgen-Rezeptor-Defekte, testikuläre Feminisierung, Pseudohermaphroditismus (Reifenstein Syndrom), 5α-Reduktase-Mangel oder die Myotone Dystrophie. Es können aber auch ein Kryptorchismus bzw. ein „vanishing testis syndrome“ sowie Traumata, Mumps-Orchitis bzw. Strahlen- und/oder Chemotherapie zu einem primären Hypogon-

adismus führen. Häufig findet man beim adulten Mann mit Kinderwunsch ein histologisch nachweisbares Sertoli-Cell-Only-Syndrom. Im Gegensatz dazu sind bei einem hereditären sekundären oder tertiären Hypogonadismus ein

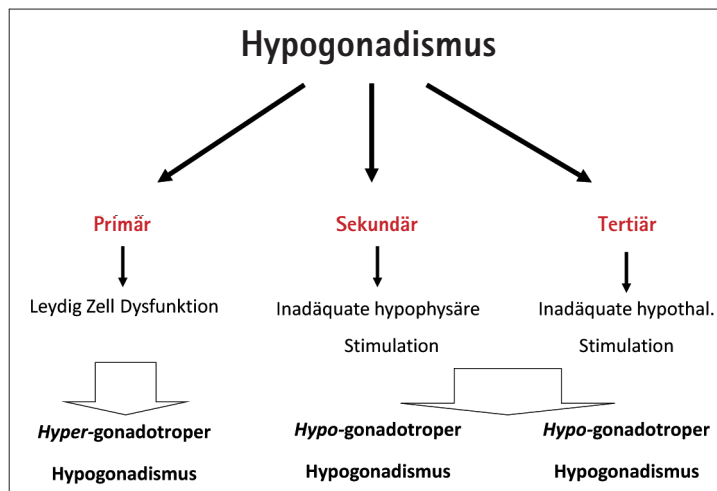


Abb. 2: Differenzierung des Hypogonadismus

Kallmann-Syndrom sowie selten das Prader-Willi- oder Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrom ursächlich. Diese Formen können auch beim fertilen Eunuchen sowie bei hypophysären Erkrankungen als auch Hämochromatosen auftreten.

Der verzögert auftretende Hypogonadismus im Alterungsprozess kann in der Regel nicht in einen primären oder sekundären unterschieden

werden, da es sich – durch Änderung der zentralen pulsatilem Sekretion bzw. von testikulärer Perfusion und Funktion – in der Regel um eine Mischform aus primärem und sekundärem Hypogonadismus handelt. Entscheidend beim sogenannten Late-onset-Hypogonadismus (LOH) ist somit nicht nur der Testosteronwert oder die hypophysäre Achse, sondern die assoziierte Symptomatik, da auch bei Normalwerten ein LOH vorliegen kann. Gerade im Alterungsprozess wurden in den letzten Jahren zahlreiche falsche Begriffe (ADAM; PADAM; Andropause) verwendet.

Man definiert heute den sogenannten verzögert auftretenden Hypogonadismus (LOH) als Syndrom, bei dem Männer unter hypogonadalen Beschwerden leiden bei gleichzeitig erniedrigten Testosteronwerten. Diese Definition ist international von mehreren Gesellschaften (ISA, ISSAM, EAU, EAA, ASA) anerkannt und sollte auch bei uns verwendet werden.

Die Beschwerden des Hypogonadismus sind unspezifisch und somit nicht eindeutig zuordenbar. Gerade im Alterungsprozess sollten andere Erkrankungen wie Anämie, Diabetes mellitus, Hypertonie, Fettstoffwechselveränderungen oder Schilddrüsenerkrankungen ausgeschlossen werden – so ist etwa Diabetes mellitus in beinahe 50% mit einem Hypogonadismus assoziiert. In einer skandinavischen Langzeitstudie an über 700 Männern, die bei Studienbeginn normale Testosteronwerte sowie keine metabolischen Erkrankungen aufwiesen, wurden dieselben Männer 11 Jahre nachher nochmals nachuntersucht. Es zeigte sich ein

Metabolisches Syndrom bei 20%, weiters waren 9% Diabetiker. Die Inzidenz eines Hypogonadismus lag nun bei Männern ohne Metabolischem Syndrom oder Diabetes mellitus bei 20%, hingegen wiesen beinahe 45% jener mit Metabolischem Syndrom bzw. Diabetes mellitus einen Testosteronmangel auf. Mehrfach konnten Untersuchungen innerhalb der letzten Jahre nachweisen, dass mit steigender Zahl an Risikofaktoren das Risiko, einen symptomatischen Hypogonadismus zu entwickeln, deutlich erhöht ist. Im Rahmen der Abklärung eines symptomatischen Hypogonadismus sollten nicht nur hormonelle Aspekte berücksichtigt, sondern auch oben genannte Probleme ausgeschlossen werden.

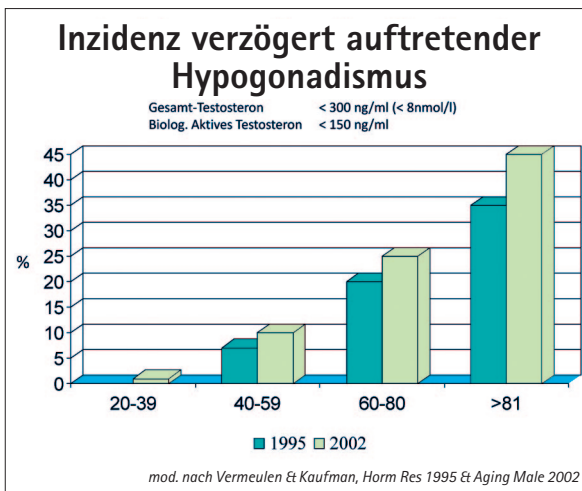


Abb. 3

Testosteronmangel – welche Therapie?

Grundsätzlich ist – wie bei jeder hormonellen Untersuchung – ein pathologischer Hormonwert vor Einleitung einer Therapie durch eine Kontrolle zu verifizieren. Nach Differenzierung eines primären, sekundären oder tertiären Hypogonadismus ist eine entsprechende Therapie indiziert. Beim adulten Mann muss bei der Entscheidung auch der potentielle Kinderwunsch berücksichtigt und besprochen werden. Die alleinige Substitution mit Testosteron führt beinahe in allen Fällen zwar zu einer Besserung der hypogonadalen Symptomatik, jedoch auch zur Azoospermie. Beim primären Hypogonadismus ist aufgrund der testikulären Funktionsstörung eine Stimulation der Spermatogenese nicht möglich, weshalb in diesen Fällen eine Therapie mit Testosteron indiziert ist. Bei Kinderwunsch sollte vor einer Testosterontherapie der Versuch einer Gewinnung von Spermien aus dem Ejakulat oder bei relativer bzw. absoluter Azoospermie direkt aus dem Hoden operativ erfolgen. In Kooperation mit reproduktionsmedizinischen Behandlungsmöglichkeiten (in vitro Fertilisation (ivF); intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)) kann auch bei diesen hochgradigen Fertilitätsstörungen ein genetisch eigenes Kind gezeugt werden. Durch die Therapie mit Testosteron würde die Spermatogenese deutlich bis vollständig zum Sistieren kommen und den Wunsch nach einem genetisch eigenen Nachkommen wesentlich erschweren.

Beim sekundären oder tertiären Hypogonadismus mit Kinderwunsch ist eine zentrale Stimulation mit GnRH-Analoga sowie rekombinantem FSH und HCG indiziert. In diesen Fällen ist unter der Therapie neben einer Normalisierung der hypogonadalen Symptomatik auch mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Restitution der Spermatogenese auszugehen, wobei eine komplette Normalisierung der Spermogrammparameter zumeist nicht erreicht wird. Es wurde jedoch bei diesen Patienten mehrfach berichtet, dass die Fertilitäts- und Schwangerschaftsraten sowie die sogenannte „Baby-take-home-Rate“ auch bei einge-

schränkten Spermogrammen hoch sind.

Ist der Kinderwunsch kein Thema, so ist eine Therapie mit Testosteron indiziert. Hierzu gibt es klare Therapie- sowie Nachsorgeempfehlungen, die berücksichtigt und eingehalten werden sollten. Vor der Applikation von Testosteron sind neben den Laborkontrollen unbedingt auch eine rektale Untersuchung und eine PSA-Bestimmung erforderlich. Gerade hypogonadale Männer weisen je nach Studie bis zu 33% ein Prostatakarzinom auf. Grundsätzlich gibt es derzeit in Österreich drei gängige Therapeutika, die beim Hypogonadismus rezeptiert werden können: die oral zu verabreichenden Andriol Testocaps® (Kapseln zu 40 mg), das transdermal zu applizierende Testogel® (Beutel zu 50 mg Gel) sowie das intramuskulär zu injizierende Nebido® (1.000 mg/4ml Injektionslösung). Gemäß den internationalen Empfehlungen sind zur Initiierung der Therapie kurzwirksame Therapeutika (Andriol Testocaps®; Testogel®) zu verwenden. Nach vierwöchiger Therapie ist eine Laborkontrolle unter Bestimmung des Gesamt-Testosterons durchzuführen – entsprechend dem Resultat ist eine Dosisadaptation sinnvoll. Die Therapiedauer sollte in jedem Fall zumindest drei Monate betragen – danach sollten sowohl Symptomatik als auch Laborwerte beurteilt werden. Bei klinischer sowie serologischer Besserung sollte auf das Depotpräparat (Nebido®) gewechselt werden. Hierbei ist besonders zu beachten, dass nach erster tief intramuskulärer Injektion eine neuerliche Injektion zunächst nach 6 Wochen und erst dann alle 10-12 Wochen erfolgen sollte.

Die Nebenwirkungen der Testosterontherapie sind Flüssigkeitszunahme, Blutbildveränderungen, Schlafapnoe, Gynäkomastie und Fettstoffwechselstörungen. Aufgrund einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik unter der Therapie sind diese potentiellen Probleme nur selten Grund dafür, die Therapie abzusetzen. Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes sind jedoch erforderlich, da Patienten eine Polyglobulie entwickeln können. Sonstige Nebenwirkungen sind selten, sodass die Therapie sehr gut toleriert wird.

Kontraindikationen für eine Testosterontherapie sind derzeit noch ein bestehendes Mamma- oder Prostatakarzinom, wobei in Studien auch bei symptomatischen Patienten mit Prostatakarzinom Testosteron substituiert wurde. Dies ist derzeit allerdings experimentell und sollte nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden. Einen Zusammenhang des Prostatakarzinoms mit Hormonen – insbesondere Testosteron – wurde auch in rezenten Untersuchungen der Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group nicht berichtet. Gleichzeitig konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorstadium bzw. -grad und Testosteron nachgewiesen werden.

Zusammenfassung

Mangel an Testosteron kann in allen Lebensabschnitten auftreten und zahlreiche genetische oder akquirierte Ursachen haben. Es gilt anhand der gestörten hypothalamo-hypophysären-gonadalen Achse eine Unterscheidung in primären, sekundären oder tertiären Hypogonadismus zu treffen. Bei entsprechender Symptomatik sowie serologischem Testosteronmangel ist eine Therapie sinnvoll und indiziert. Grundlage für jede Hormontherapie sollte aber die wiederholte Testosteronbestimmung sein, bevor eine Therapie begonnen wird. Nach entsprechender Untersuchung inklusive digitaler Kontrolle der Prostata und PSA-Bestimmung stehen verschiedene Therapieformen zur Verfügung, die bei symptomatischen Männern zu einer deutlichen Besserung führen. Gerade beim adulten hypogonadalen Mann darf jedoch nicht auf die Problematik des Kinderwunsches vergessen werden. Die Lifestyletherapie mit Testosteron ist nicht indiziert. Wichtig sind unter der Therapie regelmäßige Kontrollen, welche entsprechend der Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Urologie (www.uroweb.org) heruntergeladen werden können. Verbesserungen von Symptomatik und Serumwerten sind durch eine Testosterontherapie beim Hypogonadismus mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erreichen, Daten zur Lebensverlängerung durch Testosteron sind nicht vorhanden. ◆