



Dr. med. Robert Schmidt
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie, Angiologie
und Innere Medizin, Notfallzentrum, München Klinik
Neuperlach



Prof. Dr. med. Klaus-Dieter Palitzsch
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie, Angiologie
und Innere Medizin, Notfallzentrum, München Klinik
Neuperlach

Nützlich, aber nicht ohne Risiken

Testosteronsubstitution im Alter – das Für und Wider

Bei älteren Männern mit erniedrigtem Serumtestosteron kann ein Anheben des Testosteronspiegels Vorteile bringen. Da mögliche Risiken aufgrund der aktuellen Studien aber nach wie vor nicht genau abzuschätzen sind, muss die Indikationsstellung weiter individuell erfolgen.

— Der Alterungsprozess beinhaltet eine Vielzahl physiologischer, psychologischer und sozialer Veränderungen. Quer- und Längsschnittstudien zeigen, dass u. a. Testosteron mit zunehmendem Alter abfällt [1]. Bei diesem Altershypogonadismus (late-onset hypogonadism – LOH oder altersassoziiertes Testosteronmangel-Syndrom) kommt es durch den veränderten Androgenstoffwechsel zu einer Abnahme der zirkulierenden, freien Testosteronkonzentration in Kombination mit einem großen Spektrum spezifischer sowie unspezifischer Symptome [2] (**Tab. 1**). Diese können allerdings auch physiologischerweise mit dem Altern einhergehen.

Die spezifischen Zeichen sind eher bei jungen Männern klinisch relevant, die unspezifischen dagegen bei älteren Männern. Letztere können auch Bestandteil eines bei einem großen Teil der geriatrischen Patienten vorliegenden und multifaktoriell bedingten „Frailty-Syndroms“ (Gebrechlichkeit) sein. Dazu gehört auch eine chronische altersbedingte herabgesetzte Belastbarkeit bei vermindertem Kraftzustand. Eine eingeschränkte Physis geht oft mit schlechterer Lebensqualität, erhöhter Hospitali-

sierungsrate und Sterblichkeit einher. 35–40% der > 65-Jährigen haben eine eingeschränkte Beweglichkeit – Tendenz steigend [3].

Zirkadiane Rhythmik

Die Leydig-Zellen des Hodens produzieren unter luteinisierendem Hormon (LH)-Stimulation Testosteron. Dieser Vorgang unterliegt einer zirkadianen Rhythmik. So sind morgens 20% höhere Testosteronspiegel als im Tagesmittel messbar. Testosteron (T) wird über Aromatase (v. a. im Fettgewebe) zu 17β -Östradiol (dies erklärt die Entstehung einer Gynäkomastie bei Adipositas sowie die antiresorptive Wirkung auf den Knochen) und andererseits über 5α -Reduktase in androgenabhängigen

Ein aktiver Lebensstil und körperliche Leistungsfähigkeit sind vielen Männern auch im Alter wichtig.

Zielgeweben wie der Prostata und der Haut zu Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt. Die T-Wirkung erfolgt am Zielorgan. T und DHT binden an denselben Androgenrezeptor, wobei DHT 10-fach stärker wirksam ist und wesentlich langsamer vom Rezeptor dissoziiert. DHT ist das potenteste menschliche Androgen.

Bereits ab 40 Jahren weniger Testosteron

Eine Abnahme der Testosteronkonzentration im Serum kann schon ab dem 40. oder gar 30. Lebensjahr eintreten [4]. Meist ist aber von einem klinisch relevant veränderten Androgenstoffwechsel erst ab dem 60. Lebensjahr auszugehen. Dieser beruht auf einer verringerten Testosteronclearance und Hodenfunktion sowie einer verminderten Ansprechrates auf Androgene in der Peripherie.

Unter epidemiologischen Gesichtspunkten kann bei 7% der 40- bis 60-jährigen und bei 21% der 60- bis 80-jährigen Männer mit einem Testosteronman-



Tab. 1 Klinische Zeichen für ein Androgendefizit (AD)

Spezifisch	Unspezifisch
Erektile Dysfunktion, Libidoverlust	Motivationsverlust, Lustlosigkeit
Unvollständige Sexualentwicklung	Depression
Brustschmerz, Gynäkomastie	Konzentrationsstörungen, Gedächtnisverlust
Verlust (fehlende) Sekundärbehaarung	Schlafstörungen
Kleines Hodenvolumen (< 5 ml)	Milde Anämie
Infertilität	Vermehrte Körperfettmasse, erhöhter BMI
Verminderte Knochendichte, Frakturen bei inadäquatem Trauma	Verminderte Leistungsfähigkeit
Flushsymptomatik, Schwitzen	Reduzierte Muskelkraft

Mod. nach [2]

Tab. 2 Testosteronsubstitutionstherapie – vereinfachte Entscheidungsfindung

Testosteron > 12 nmol/l	Keine Substitution empfohlen
Testosteron 8–12 nmol/l	Bei typischer Symptomatik, wenn keine weiteren Ursachen für einen Testosteronmangel erkennbar sind und keine Kontraindikationen für die Therapie bestehen: Substitutionsversuch gerechtfertigt
Testosteron < 8 nmol/l	Substitution empfohlen

Mod. nach [2]

gel (Testosteron < 12 nmol/l) gerechnet werden [5]. Gemäß Ergebnissen der „European Male Aging Study – EMAS“ wird in der Altersgruppe der 40- bis 79-jährigen Männer eine Prävalenz eines LOH (Kardinalsymptome und Testosteronmangel) von 2,1% angenommen [6].

Diagnostik des Androgenmangels

Aus diagnostischer Sicht definiert sich ein Androgenmangel einerseits über die bereits dargestellten Symptome und klinischen Zeichen (bei älteren Männern andere klinische Wichtung als bei jungen Männern, s.o.) und andererseits über den labortechnisch nachgewiesenen Testosteronmangel. Ein Testosteronmangel gilt als gesichert, wenn die Serumkonzentration des Gesamttestosterons auf < 350 ng/dl (12 nmol/l) fällt bzw. das freie Testosteron bei < 220 pmol/l (64 pg/ml) liegt. Nur ca. 50% des Testosterons ist bioverfügbar. Der Rest ist an Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) und Albumin gebunden.

Der freie Androgenindex (FAI) wird aus Gesamttestosteron und SHBG be-

rechnet. Ein normaler FAI liegt bei 50–70%. Bei Werten < 30% liegt ein deutlicher Testosteronmangel vor.

Die Messung des freien Testosterons wird nicht in der Routinediagnostik angeboten. Die Testosteronbestimmung sollte zwischen 7:00 und 11:00 Uhr erfolgen. Bei pathologischen Werten wird eine Kontrolle an einem anderen Tag und die weitere Abklärung (Bestimmung von LH, FSH und Prolaktin) empfohlen.

Es gilt zu beachten, dass chronische Erkrankungen wie COPD, Adipositas, Diabetes mellitus, HIV und obstruktive Schlafapnoe zu falsch erniedrigten T-Werten führen können. Insbesondere ein schwerer Testosteronmangel (< 8 nmol/l) kann weitreichende negative Einflüsse auf das kardiovaskuläre Risikoprofil, metabolische Parameter und die Lebensqualität haben [7].

Männer wollen ihr Leben auch im Alter noch aktiv gestalten

Im Hinblick auf eine steigende Lebenserwartung kommt es immer häufiger vor, dass Männer auch jenseits des 60. Le-

bensjahres ihr Leben weiter aktiv gestalten wollen und Einschränkungen, die früher als „Alterungserscheinungen“ abgetan wurden, zunehmend weniger akzeptieren. Die durchaus unterschiedlichen Beweggründe und Erwartungen, aber auch die möglichen Komorbiditäten, erfordern einen sowohl individuellen als auch pragmatischen Ansatz in der Testosteronersatztherapie, um Symptome zu lindern oder zu beheben.

Sollte ein älterer Mann mit beispielsweise leichter Anämie und progredient herabgesetzter körperlicher Leistungsfähigkeit bei sonst guter Gesundheit einen Testosteronmangel aufweisen, gibt es keinen Grund (vorausgesetzt es bestehen keine Kontraindikationen), diesem eine wirksame Therapiemöglichkeit vorzuenthalten.

Sinnvolle Ansatzpunkte für eine Testosterontherapie bei älteren Männern sind also vorrangig die Verbesserung der Körperzusammensetzung (Gesamttestosteron korreliert negativ mit dem Bauchumfang, größerer Anteil an fettfreier Masse bei höherem T), der Muskelkraft, der physischen Ausdauer sowie der Stimmungslage und eher nachrangig der Sexualfunktion, wobei auch hier die Gewichtung interindividuell abweichen kann. Das alleinige Anheben des Testosteronspiegels kann bei älteren Männern das Problem einer erektilen Dysfunktion nicht bessern [8].

Begleitend zur Therapie sollten eine möglichst ausgewogene, gesunde Ernährung, körperliche Bewegung und die Vermeidung bzw. Reduzierung von Alkohol und Nikotin die körperliche und seelische Fitness unterstützen.

Während ein Testosteronersatz bei jungen Männern mit bestätigtem primärem oder sekundärem Hypogonadismus und klinischen Zeichen des Androgenmangels obligat ist, sollte beim LOH vor Therapiebeginn eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen [2, 9]. In Bezug auf die zuvor genannte Diagnostik wird aktuell die in **Tab. 2** dargestellte Vorgehensweise empfohlen.

Wie Testosteron substituieren?

Im klinischen Alltag haben sich v.a. transdermale Systeme (Gel) bewährt.

Tab. 3 **Verfügbare Präparate für die Testosteronsubstitution**

Applikationsweg/Präparat	Dosierung	Intervall	Bemerkung
Transdermal Gel (z. B. Testogel®, Androtop®) Sprühlösung (Axiron) Pflaster (Testopatch TTS)	25–100 mg 30–120 mg 1,2–1,4 mg	1 × täglich 1 × täglich 1 × täglich	<ul style="list-style-type: none"> • meist Mittel der Wahl zum Therapiebeginn • Transferegefahr durch Haut-zu-Haut-Kontakt mit Kindern oder Frauen • selten Hautirritationen
Buccal Testosterontabletten	30 mg	2 × täglich	<ul style="list-style-type: none"> • Schleimhautirritationen • klinisch mittlerweile eher wenig Bedeutung
Intramuskulär Testosteron enantat (Testoviron) Testosteron undecanoat (Nebido®)	250 mg 1.000 mg	alle 3–4 Wochen 2. Dosis nach 6 Wochen, dann alle 10–14 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • CAVE Antikoagulation • nicht empfohlen: stark schwankende Spiegel, nach Injektion unphysiologisch hoch
Oral Testosteron undecanoat (Testocaps)	3–4 × 40 mg	1 × täglich	<ul style="list-style-type: none"> • schlechte Bioverfügbarkeit • klinisch mittlerweile eher wenig Bedeutung
Subcutan Testosteron Pellets	4 × 200 mg	alle 4–6 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgische Implantation nötig • Dislokationsgefahr

Mod. nach [2]

Die Therapieform (Tab. 3) sollte in Absprache mit dem Patienten gewählt und dessen individuelle Bedürfnisse und evtl. Komorbiditäten sollten berücksichtigt werden. Das Therapieziel bei älteren Männern ist ein Serumtestosteron von 300–500 ng/dl (entspricht dem niedrigen normalen Bereich für gesunde junge Männer). Eine Therapiekontrolle sollte initial nach 3, 6 und 12 Monaten und danach jährlich erfolgen. Die jährliche urologische Verlaufskontrolle ist obligat.

Vor Therapiebeginn sind Anamnese (Wohlbefinden, Libido, sexuelle Aktivität, körperliche Leistungsfähigkeit), klinische Untersuchung hinsichtlich der Substitutionswirkung und der potenziellen Nebenwirkungen, Laborkontrollen (Blutbild, Leberwerte, PSA) sowie eine digitale rektale Untersuchung (DRU) der Prostata durchzuführen. In der Überwachung der Substitutionstherapie sollten immer T-Talspiegel unmittelbar vor der nächsten geplanten Gabe gemessen werden. Kurzwirksame Präparate sind besser steuerbar und erleichtern die Reaktion auf im Therapieverlauf auftretende Nebenwirkungen oder Kontraindikationen.

Mögliche Nebenwirkungen

Zu potenziellen Nebenwirkungen der Testosteronsubstitution zählen ein Anstieg des Hämatokrits, Akne, androgenetisches Effluvium, Gynäkomastie

(durch Aromatisierung zu Östrogen), Exazerbation eines subklinischen Prostata- oder Mammakarzinoms (beim Mann) sowie Verschlechterung einer Schlafapnoe.

Kontraindikationen

Eine Testosteronsubstitution ist bei metastasiertem Prostata- und Mammakarzinom absolut kontraindiziert. Der Therapiebeginn ist auch bei suspektem Prostatabefund sowie ungeklärter PSA-Erhöhung (> 4 ng/ml), benigner Prostatahyperplasie mit Obstruktion und Miktionsymptomen (Lower Urinary Tract Symptoms – LUTS), Hämatokrit > 50% und Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III–IV kontraindiziert.

Einige Studien haben den Fokus auf die kardiovaskuläre Sicherheit einer Testosteronsubstitutionstherapie gelegt und diesbezüglich insbesondere bei > 65-jährigen Patienten mit Herzerkrankung einen möglichen Anstieg des kardiovaskulären Risikos postuliert [10]. Insgesamt konnte ein solcher Zusammenhang bisher jedoch nicht bestätigt werden [11].

→ Literatur: springermedizin.de/mmw

→ Title and Keywords: Testosterone substitution in elderly patients – the pros and cons
Endocrinology / testosterone / elderly patients / prostate cancer / sexual function / testosterone replacement therapy

→ Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Klaus-Dieter Palitzsch
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie,
Angiologie und Innere Medizin,
Notfallzentrum,
München Klinik Neuperlach
Oskar-Maria-Graf-Ring 51
D-81737 München
E-Mail: klaus-dieter.palitzsch@muenchen-klinik.de

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Gemäß Leitlinien besteht keine generelle Empfehlung für einen Testosteronersatz bei älteren Männern. Nur Patienten mit klinischen Zeichen eines Androgenmangels und nachgewiesenem Testosteronmangel sollten – unter Berücksichtigung der individuellen klinischen Situation und der Bedürfnisse – eine Testosteronersatztherapie erhalten.
2. Vor Therapiebeginn sollte eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen. Darüber hinaus sind regelmäßige Therapiekontrollen und eine Re-Evaluation von Wirkung, Nebenwirkungen und Risiken wichtig.
3. Bezüglich des eindeutigen klinischen Nutzens oder Nachteils der Testosteronsubstitution hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils besteht aktuell keine konsistente Evidenz.

Literatur

- 1 Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1997; 278: 419–424
- 2 Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR et al.: Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 1715–1744
- 3 Bhasin S. The Brave New World of Function-Promoting Anabolic Therapies: Testosterone and Frailty. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 509–511
- 4 Wylie K, Rees M, Hackett G et al.: Androgens, health and sexuality in women and men. *Maturitas* 2010; 67: 275–289
- 5 Vermeulen A, Kaufman JM. Ageing of the Hypothalamo-Pituitary- Testicular Axis in Men. *Horm Res* 1995; 43: 25–28
- 6 Lee DM, O'Neill TW, Pye SR et al.: The European Male Ageing Study (EMAS): design, methods and recruitment. *Int J Androl* 2009; 32: 11–24
- 7 Ruige JB, Ouwens DM, Kaufman J-M. Beneficial and Adverse Effects of Testosterone on the Cardiovascular System in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4300–4310
- 8 Mikhail N. Does Testosterone Have a Role in Erectile Function? *Am J Med* 2006; 119: 373–382
- 9 Dimopoulou C, Ceausu I, Depypere H et al.: EMAS position statement: Testosterone replacement therapy in the aging male. *Maturitas* 2016; 84: 94–99
- 10 Vigen R. Association of Testosterone Therapy With Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke in Men With Low Testosterone Levels. *JAMA* 2013; 310: 1829
- 11 Goodman N, Guay A, Dandona P et al.: For the AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Position Statement On The Association Of Testosterone And Cardiovascular Risk. *Endocr Pract* 2015; 21: 1066–1073