Testosteron: neue Präparate – neue Daten

Der Hypogonadismus ist die häufigste Endokrinopathie des Mannes, wird aber immer noch oft übersehen und nicht behandelt. Neben den klassischen primären und sekundären Formen des Hypogonadismus spielt heute angesichts der steigenden Lebenserwartung und der Anforderungen an die Lebensqualität der Altershypogonadismus eine immer grössere Rolle in der Praxis. Alle Formen des Hypogonadismus können mit Testosteron behandelt werden.

EBERHARD NIESCHLAG

Die Symptome des Testosteronmangels sind klinisch und biochemisch einfach zu erfassen *(Tabelle 1)*. Bei sekundärem Hypogonadismus kann vorübergehend eine stimulierende Therapie mit GnRH oder Gonadotropinen durchgeführt werden, wenn Kinderwunsch besteht und die Spermatogenese entfaltet werden soll. Nach Eintritt der Vaterschaft wird wieder auf Testosteron umgestellt.

Alte Präparate

Die Substitution mit Testosteron (1) wird seit über 70 Jahren praktiziert und zählt zu den sichersten Therapien. Jedoch entsprachen die zur Verfügung stehenden Präparate *(Tabelle 2)* lange Zeit nicht den Anforderungen an eine optimale Substitution. So führt das in den Fünfzigerjahren eingeführte injizierbare Testosteronenanthat (Testeroni enantas, Testoviron® Depot) in den ersten Tagen nach der Injektion zu einem unphysiologisch hohen Serumspiegel, um dann nach 2 bis 3 Wochen, vor der nächsten Injektion, wieder in den subphysiologischen Bereich abzufallen. Der Patient empfindet dieses ständige Auf und Ab als unangenehm. Solange es keine anderen Präparate gab, musste dieser Nachteil hingenommen werden. Obwohl inzwischen bessere Präparate auf dem Markt sind, wird Testosteronenanthat weiterhin häufig verschrieben, da es die preiswerteste Form der Testosteronsubstitution darstellt.

Das seit Ende der Siebzigerjahre zur Verfügung stehende orale Testosteronundecanoat (Testeroni undecylas, Andriol® Testocaps) ist in seiner Resorbierbarkeit schlecht vorhersagbar und muss zur vollen Substitution 3-mal täglich in Kapselform mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Erst in den letzten Jahren wurden durch die Einführung transdermaler und neuer injizierbarer Präparate die von den Therapeuten geforderten physiologischen Testosteronserumspiegel erreicht.

Neue Präparate

Die ersten transdermalen Präparate, die auf das Skrotum (Testoderm TTS*) oder das Abdomen (Androderm®*) aufgetragen wurden, sind entweder wegen Unpraktikabilität oder zu starker Hautirritationen wieder vom Markt verschwunden. Neuerdings kam erneut ein Pflaster zur klinischen Anwendung, das kaum Hautirritationen verursacht und in 3 verschiedenen Grössen/Dosierungen zur Verfügung steht (Testopatch®).

Einen echten Durchbruch in der Anwendung bildeten die auf die Haut aufzutragenden Testosterongele, die entweder im Beutel (Androgel®, Testogel®, Testotop®*) oder in Tuben (Testim®*) angeboten werden. Ein weiteres Testosterongel kann mittels eines Dosierspenders feiner dosiert werden (Tostran®). Da die Haut des Skrotums besser resorbiert als das übrige Integument, konnte gezeigt werden, dass bei Auftragung von Testotop®* auf das Skrotum nur ein Fünftel der am übrigen Integument erforderlichen Gelmenge appliziert werden muss, um eine adäquate Substitution zu erreichen (2). Allerdings ist das Präparat für diese Applikationsform bisher nicht zugelassen.

Merksätze

- Alle Formen des männlichen Hypogonadismus können mit Testosteron behandelt werden.
- Die Wahl des Präparats sollte nach Aufklärung über die Vor- und Nachteile gemeinsam mit dem Patienten erfolgen.
- Bei der Indikation für eine Testosteronsubstitution und der Dosiswahl muss sehr sorgfältig vorgegangen werden.

Tabelle 1: Symptome des Hypogonadismus bei Knaben und Männern

Organ/Funktion	vor abgeschlossener Pubertät	nach abgeschlossener Pubertät
Behaarung	horizontale Pubes gerade Stirnhaargrenze mangelnder Bart	Verlust der sekundären Geschlechtsbehaarung
Stimme	fehlender Stimmbruch	–
Haut	kein Sebum, blass	Sebum ↓, Fältelung
Knochen	eunuchoider Hochwuchs, Anämie	Osteoporose, Anämie
Muskulatur	unterentwickelt	Atrophie
Penis	infantil	–
Hoden	klein	Volumen ↓, Konsistenz ↓
Libido und Potenz	nicht entwickelt	Verlust

Tabelle 2: Präparate zur Testosteronsubstitution in der Schweiz

Applikation	Substanz	Medikamente
intramuskulär	Testosteronenanthat 250 mg / 2–3 Wochen	Testoviron® Depot 250
	Testosteronundecanoat 1000 mg nach 6 Wochen, dann alle 12 Wochen	Nebido®
transdermal	Testosteron 50–125 mg in 5 g Gel täglich	Androgel® 25/50 mg Testogel® 25/50 mg Tostran® 20 mg
	Pflaster	Testopatch® 1,2/1,8/2,4 mg/24 h
oral	Testosteronundecanoat 3–4 Kapseln à 40 mg täglich	Andriol® Testocaps

Die neueste Entwicklung auf dem Sektor der transdermalen Testosteronpräparate bildet ein alkoholbasierter Spray, der in die Achselhöhle appliziert wird (Axiron®*). Hierbei handelt es sich um eine einfach applizierbare Testosteronverabreichung, die bei Frauen in niedriger Dosierung (3) bereits zugelassen ist (nicht in der Schweiz).

2004 wurde zunächst in Deutschland und inzwischen weltweit Testosteronundecanoat zur intramuskulären Injektion (Nebido®) eingeführt. 1000 mg in 4 ml öliger Lösung werden injiziert, die zweite Injektion folgt nach 6 und die dritte nach 12 Wochen. Danach dauert das Regelintervall 12 Wochen. Je nach den dann erreichten Testosteronserumspiegeln kann das Injektionsintervall auf bis zu 14 Wochen verlängert oder bis auf 10 Wochen verkürzt werden. Die supraphysiologischen Spitzenwerte, wie sie bei Testosteronenanthat beobachtet werden, treten hier nicht auf. Bei Einhaltung der Injektionsintervalle in der angegebenen Form werden stets Serumwerte im physiologischen Bereich erzielt (4, 5).

Therapiewahl

Die Wahl des Präparats sollte nach Aufklärung über die Vor- und Nachteile gemeinsam mit dem Patienten erfolgen. Jüngere Patienten neigen eher zur Wahl des intramuskulären Testosteronundecanoats, da im Schnitt nur 4 Injektionen pro Jahr erforderlich sind und der Patient sich in der Zwischenzeit nicht um die Substitution kümmern muss, während die Anwendung von Testosterongelen einen gewissen täglichen Aufwand mit sich bringt, den auf sich zu nehmen ältere Patienten eher bereit sind. Ausserdem empfehlen die Leitlinien zur Behandlung des Altershypogonadismus, dass zunächst mit einem kurz wirkenden transdermalen oder oralen Testosteronpräparat beim älteren Patienten begonnen wird und nach dem Ablauf eines nebenwirkungsfreien Jahrs auf ein Depotpräparat umgestellt werden kann (6).

Überwachung der Therapie

Beim älteren Patienten (über 45 Jahre) muss vor Therapiebeginn ein Prostatakarzinom durch digitale Untersuchung und PSA-Bestimmung ausgeschlossen werden. Diese Untersuchung sollte ein halbes und ein Jahr nach Therapiebeginn wiederholt werden und danach in jährlichen Abständen. Ein auffälliger Tastbefund oder ein erhöhtes PSA verlangen eine sofortige Abklärung und ein eventuelles Absetzen der Testosterontherapie. In denselben Abständen wird auch das rote Blutbild überprüft (Erythrozyten und Hämatokrit), da insbesondere bei älteren Patienten die Erythropoese stimuliert wird und bei Überschreiten der Normalwerte die Gefahr von Thrombose und Apoplex droht (7). Weiterhin dienen die in *Tabelle 3* angegebenen Parameter zur Überprüfung der Testosterontherapie, wobei vor allem auf die Knochendichte hingewiesen sei, die unter Testosteronsubstitution zunimmt und eine Osteoporose verhindern kann.

Grenzwerte als Indikation zur Substitution

Da sich die Indikation für eine Testosteronsubstitution aus der Diagnose Hypogonadismus ergibt, der durch klinische

Tabelle 3: Überwachung der Testosteronsubstitutionstherapie

Psychische und sexuelle Parameter
- allgemeines Wohlbefinden
- geistige und körperliche Aktivität
- Stimmung
- Libido
- Erektionen
- sexuelle Aktivität

Somatische Parameter
- Körperproportionen
- Körpergewicht
- Muskelmasse und Kraft
- Fettmasse und -verteilung
- Behaarung (Bart, Pubes, Stirnhaargrenze)
- Sebum
- Stimmbruch
- lokale Nebenwirkungen an der Applikationsstelle

Laborparameter
- Testosteron im Serum (SHBG, freies Testosteron, Testosteron im Speichel)
- Gonadotropine (LH, FSH)
- (DHT, Estradiol)
- Erythropoese (Hk, Erys, Hb)
- ggf. Leberenzyme, Lipidwerte, HbA_{1c}

Prostata/Samenblasen
- Ejakulatvolumen
- Prostatagrösse (Palpation und TRUS)
- PSA im Serum
- Uroflow

Knochen
- Knochendichte

Symptome und niedrige Testosteronwerte im Blut charakterisiert ist, ergibt sich die Frage, ab welchen Testosteronwerten mit einer Substitution begonnen werden soll. Bisher wurden starre Grenzen angegeben, die allerdings überraschenderweise in verschiedenen Ländern auf unterschiedlichem Niveau liegen (8). So wird als unterer Grenzwert, unterhalb dessen eine Substitution indiziert ist, in Deutschland 10 bis 12, in Spanien 9, in Grossbritannien 8 und in Frankreich 7,5 nmol/l angenommen. Eine eingehendere Untersuchung der Grenzwerte ergab, dass einzelne Symptome unterschiedliche Schwellenwerte haben und bereits unter 15 nmol/l ein Verlust von Libido und Antriebskraft beobachtet werden, aber erst unter 8 nmol/l eine erektile Dysfunktion eintritt (9) *(Abbildung)*. Die Einstellung der Ärzteschaft zu den verschiedenen Symptomen diktiert also die untere Normgrenze stärker als die Klagen des Patienten!

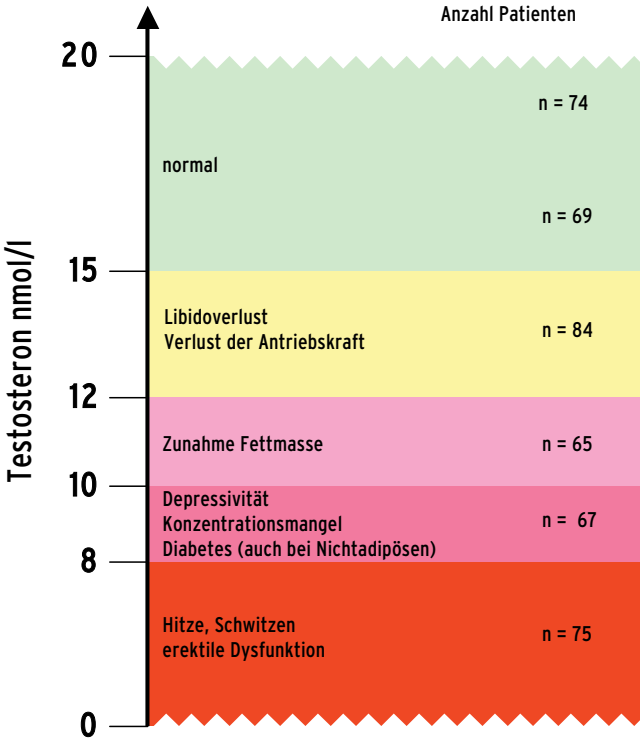

Abbildung: Schwellenwerte des Testosterons für das Auftreten der Symptome des Altershypogonadismus bei 434 Patienten des Instituts für Reproduktionsmedizin (9).

Androgenrezeptorpolymorphismus

Darüber hinaus spielt der Androgenrezeptorpolymorphismus eine Rolle bei der Transaktivierungsaktivität der Testosteroneffekte in den Zielorganen. Dies hat einen deutlichen Einfluss auf Wirkung und Nebenwirkungen einer Testosterontherapie (4). Auch die Körperzusammensetzung des einzelnen Patienten beeinflusst die Effektivität der Testosteronwirkung. So neigen adipöse Hypogonadale eher zu einer Polyzythämie als normalgewichtigte Hypogonadale. Bei der Dosierung des Testosterons werden die spezifischen Schwellenwerte für die einzelnen Symptome, der Polymorphismus des Androgenrezeptors und die Konstitution des Patienten in Zukunft eine grössere Rolle spielen, bei der optimalen Gewährleistung einer Substitution.

Metamorphose des Testosterons

In den letzten Jahren gewinnen die Zusammenhänge zwischen metabolischem Syndrom und Hypogonadismus immer mehr an Beachtung (10). So ist die Prävalenz von Hypogonadismus bei Männern mit einem metabolischen Syndrom erhöht, und Patienten mit Hypogonadismus tragen ein höheres Risiko für die Entwicklung des metabolischen Syndroms, eines Diabetes mellitus, eines Bluthochdrucks und einer Dyslipidämie. Durch den Testosteronabfall wird auch die erhöhe Inzidenz der erektilen Dysfunktion beim metabolischen Syndrom erklärt. Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass eine Testosterontherapie (bei nachgewiesenem Mangel!) die einzelnen Komponenten des metabolischen Syndroms günstig beeinflusst und somit immer häufiger Teil der therapeutischen Strategien beim metabolischen Syndrom wird (11).

Neuerdings konnte auch eine negative Assoziation von C-reaktiven Proteinen und Testosteron gefunden werden, was auf einen antiinflammatorischen Effekt des Testosterons hinweist (12). Als weiteres Beispiel der vielfältigen Funktionen des Testosterons seien auch Befunde aufgeführt, die erniedrigte Testosteronwerte im Blut als prädisponierend für kardiovaskuläre Erkrankungen betrachten (13) und eine Besserung der kardialen Situation bei sonst optimal behandelten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unter zusätzlicher Testosterongabe feststellten (14).

Inzwischen schreiben epidemiologische Studien dem Testosteron eine Rolle als Prädiktor für die Lebenserwartung schlechthin zu. Man konnte zeigen, dass die Höhe der Testosteronkonzentrationen im Blut mit der allgemeinen Lebenserwartung positiv korreliert (15, 16). Auch wenn sich aus dieser Rolle des Testosterons als Prädiktor für den Gesundheitszustand schlechthin noch keine therapeutischen Konsequenzen ergeben, zeigen sie doch, wie sich die Perzeption des Testosterons als reines «Sexualsteroid» zum für den Gesundheitszustand bedeutenden Universalhormon wandelt.

Indikation sorgfältig stellen!

Abschliessend sei betont, dass bei der Indikation für eine Testosteronsubstitution und der Dosiswahl sehr sorgfältig vorgegangen werden muss, wie eine jüngste Studie beweist (17). Hierbei wurden im Schnitt 75-jährige Patienten aufgrund von Immobilität (Gehstrecke um 100 Meter, weniger als 10 Stufen steigen können) und niedrigen Testosteronwerten für eine hoch dosierte Substitution ausgewählt. Da die Verumgruppe mehr kardiovaskuläre Ereignisse als die Plazebogruppe entwickelte, wurde die Studie abgebrochen.

Die Auswahl der Patienten widersprach allerdings den erwähnten internationalen Richtlinien (6), indem nicht auf Symptome des Hypogonadismus, sondern nur auf Immobilität geachtet wurde, obwohl andere schwere Krankheiten (wie Herzinsuffizienz) vorher optimal eingestellt oder kuriert sein sollen. Die Testosterondosierung soll so gewählt werden, dass die Serumwerte im unteren bis mittleren Normbereich liegen. Wären diese Kriterien bei der abgebrochenen Studie beachtet worden, wäre es wahrscheinlich nicht zu den Zwischenfällen gekommen, denn auch eine vor Kurzem veröffentlichte Metaanalyse von 51 Studien zur Testosteronbehandlung fand keine Erhöhung kardiovaskulärer Ereignisse unter dieser Therapie (7). ■

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Dr. h.c. Eberhard Nieschlag
Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie
Universitätsklinikum Münster
Dogmakstrasse 11, D-48129 Münster
E-Mail: Eberhard.Nieschlag@ukmuenster.de

Interessenkonflikte: keine deklariert

Die Zulassungsbestimmungen in der Schweiz wurden durch die Redaktion ergänzt; Medikamente, die mit einem * versehen sind, haben keine Swissmedic-Zulassung.

Literatur:

1. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (Hrsg.): Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. 3. Auflage, Springer Heidelberg 2009.
2. Kühnert B, Byrne M, Simoni M et al.: Testosterone substitution with a new transdermal, hydroalcoholic gel applied to scrotal or non-scrotal skin: a multicentre trial. Eur J Endocrinol 2005; 153: 317–326.
3. Davis S, Papalia MA, Norman RJ et al.: Safety and efficacy of a testosterone metered-dose transdermal spray for treating decreased sexual satisfaction in premenopausal women: a randomized trial. Ann Intern Med 2008; 148: 569–577.
4. Zitzmann M, Nieschlag E: Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3844–3853.
5. Saad F, Kamischke A, Yassin A et al.: More than eight years' hands-on experience with the novel long-acting parenteral testosterone undecanoate. Asian J Androl 2007; 9: 291–297.
6. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al.: Untersuchung, Behandlung und Überwachung des Altershypogonadismus (Late-onset Hypogonadismus) des Mannes: ISA-, ISSAM- und EAU-Empfehlungen. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie – Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology 2010; 7: 60–66.
7. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF et al.: Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 2560–2575.
8. Nieschlag E, Behre HM, Bouchard P et al.: Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. Hum Reprod Update 2004; 10: 409–419.
9. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E: Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4335–4343.
10. Haring R, Völzke H, Felix SB et al.: Prediction of metabolic syndrome by low serum testosterone levels in men: results from the study of health in Pomerania. Diabetes 2009; 58: 2027–2031.
11. Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L: Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. J Androl 2009; 30: 726–733.
12. Kupelian V, Chiu GR, Araujo AB et al.: Association of sex hormones and C-reactive protein levels in men. Clin Endocrinol 2010; 72: 527–533.
13. Jones TH: Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? Trends Endocrinol Metab 2010; 21: 496–503.
14. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F et al.: Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled randomized study. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 919–927.
15. Haring R, Völzke H, Steveling A et al.: Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20–79. Eur Heart J 2010, Epub ahead of print
16. Tivesten A, Vandenput L, Labrie F et al.: Low serum testosterone and estradiol predict mortality in elderly men. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2482–2488.
17. Basaria S, Coviello AD, Travison TG et al.: Adverse events associated with testosterone administration. N Engl J Med 2010; 363: 109–222.