

Testosteronmangel

Gesundheitsrisiko oder Befindlichkeitsstörung?

Bei einem erheblichen Anteil der Männer können erniedrigte Testosteronkonzentrationen als Folge verschiedener Erkrankungen vorliegen. Umgekehrt können die niedrigen Testosteronspiegel selbst Erkrankungen nach sich ziehen, welche oft rein symptomatisch behandelt werden. Eine Testosteronbestimmung sollte also in jedem Fall fester Bestandteil der Abklärung spezifischer Symptome wie Libidoverlust, erektiler Dysfunktion, Depressionen, Lethargie, Konzentrationsschwierigkeiten, Schlafstörungen und Reizbarkeit sein.

.....
TOBIAS JÄGER

Ob die im Durchschnitt geringere Lebenserwartung der Männer im Vergleich zu Frauen hauptsächlich durch soziokulturelle oder durch genetische Faktoren verursacht wird, bleibt bis heute unklar. Der männliche Hormonhaushalt als wichtige Einflussgrösse auf die Lebenserwartung rückt jedoch immer mehr in den wissenschaftlichen Fokus. Männer erleben mit zunehmendem Alter eine allmähliche und diskret verlaufende Veränderung der Konstitution – anders als Frauen durch die abrupte Einstellung der Ovarialfunktion in der Menopause (1) –, was von den Männern oft eher als natürliche Alterung denn als Zeichen einer Erkrankung eingeordnet wird.

Merksätze

- ❖ Bei Männern nimmt die Androgenfreisetzung ab dem 30. Lebensjahr kontinuierlich ab.
 - ❖ Das Mortalitätsrisiko bei Hypogonadismus (Testosteron < 2,5 ng/ml) ist doppelt so hoch wie bei Männern ohne Androgenmangel.
 - ❖ Eine Substitutionstherapie sollte über drei bis sechs Monate fortgesetzt werden.
 - ❖ Der subjektiv spürbare Therapieerfolg setzt häufig erst mit einer erheblichen zeitlichen Verzögerung ein.
-

Veränderungen der männlichen Hormone

Zwischenzeitlich konnte gezeigt werden, dass bei Männern die Androgenfreisetzung ab dem 30. Lebensjahr jährlich um etwa 1 bis 2 Prozent abnimmt (2–4), was zu klinischen Symptomen führen kann. Zudem verringert sich der Anteil des biologisch wirksamen Testosterons im Blut mit steigendem Alter, da ein zunehmender Anteil an das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) gebunden ist und dem Organismus dann für seine eigentliche Funktion nicht mehr zur Verfügung steht (5, 6).

Zum überwiegenden Teil handelt es sich beim im Erwachsenenalter diagnostizierten Hypogonadismus um eine erworbene Mangelerscheinung, die im Zusammenhang mit Adipositas, Lebensstilfaktoren oder Medikamenteneinnahme steht (7). Eine teils ernährungs- und teils verhaltensbedingte Zunahme des Bauchumfanges auf über 94 cm hat durch die Wirkung der im Fettgewebe produzierten Östrogene negative Auswirkungen auf den Hormonhaushalt. Chronische Erkrankungen wie das erworbene Immunschwächesyndrom (AIDS), die Sichelzellanämie, eine Leberzirrhose oder eine Niereninsuffizienz können ebenfalls einen Testosteronmangel nach sich ziehen (6–9).

Zu den regelmässig eingesetzten Arzneimitteln, welche einen negativen Effekt auf den Testosteronhaushalt haben können, zählen Ketoconazol, Glukokortikoide, Opioide, Spironolacton, Östrogene, Gestagene, GnRH-Analoga, Cimetidin, Phenytoin, Carbamazepin und Flutamid (2, 10). Die Arbeitsgruppe um Alberti konnte eine statistische Korrelation zwischen einem Androgenmangel und den Merkmalen eines metabolischen Syndroms nachweisen (11).

Häufige Symptome

Symptome eines Androgenmangels beim Mann sind Antriebsarmut bis hin zu depressiven Verstimmungen, Rückbildung der Muskulatur, Fettstoffwechselstörungen, Abnahme der Hautdicke, Rückgang von Libido und Potenz, teilweise mit Einschränkungen der Fertilität, sowie Verlust an Knochenmasse und Anämie durch Einschränkungen der Hämatopoese. Aufgrund der sehr unterschiedlichen und häufig unspezifischen Symptomatik wird der Hypogonadismus oft nicht diagnostiziert. Vielmehr wird eine symptomatische Therapie der Folgen des Testosteronmangels betrieben, ohne die eigentliche Ursache der Beschwerden zu kennen (12).

Hauptsymptom: Libidoverlust

Eine verringerte Libido wurde bei einer Umfrage unter 353 Ärzten als häufigstes Symptom eines Androgenmangels

Tabelle:

Testosteronkonzentrationen von Männern (n = 5735)

Alter	< 2,5 ng/ml		2,5 ng/ml ≤ x ≤ 3,5 ng/ml		> 3,5 ng/ml		Σ n
	n	%	n	%	n	%	
< 31	24	12	36	18	144	71	204
31–35	22	16	28	20	90	64	140
36–40	43	19	47	21	133	60	223
41–45	63	15	109	25	256	60	428
46–50	109	15	169	23	442	61	720
51–55	137	18	172	23	434	58	743
56–60	110	14	188	24	480	62	778
61–65	117	16	161	22	438	61	716
66–70	94	14	141	22	414	64	649
71–75	90	13	146	21	466	66	702
76–80	42	13	56	18	221	69	319
> 80	22	19	19	17	72	64	113
Σ	873	15	1272	22	3590	63	5735

angegeben. 71 Prozent der Ärzte gaben an, dass eine fehlende Libido oder ein geringes sexuelles Verlangen das Hauptsymptom eines Testosteronmangels darstelle, gefolgt von Erektionsstörungen (51%) und Müdigkeit (39%) (13). In einer Studie mit 434 Männern wurde ersichtlich, dass die Prävalenz der erektilen Dysfunktion erst bei Gesamttestosteronspiegeln unter 8 nmol/l (2,3 ng/ml) signifikant anstieg, während unspezifische Symptome wie reduzierte Libido oder nachlassende Vitalität bereits bei Gesamttestosteronwerten unter 15 nmol/l (4,32 ng/ml) signifikant zunahm (14).

Erhöhte Sterblichkeit

Dass es sich bei den Folgeerscheinungen eines Testosteronmangels keineswegs um eine Befindlichkeitsstörung handelt, belegt die Tatsache, dass das Mortalitätsrisiko für hypogonadale Männer (Gesamttestosteron <2,5 ng/ml) im Vergleich zu Männern ohne Mangelerscheinungen mehr als verdoppelt ist (OR: 2,24) (15).

Umgekehrt konnte von der schwedischen Arbeitsgruppe um Ohlsson gezeigt werden, dass ältere Männer bei Testosteronspiegeln > 550 ng/dl weniger häufig an kardiovaskulären Erkrankungen litten (OR: 0,7) (16). Bei niedrig normalen und hypogonadalen Testosteronspiegeln ergab sich eine Verdoppelung des Risikos, eine TIA (transient ischemic attack) oder einen Apoplex zu erleiden (17). Vigen et al. ermittelten in ihrer Publikation unter laufender Substitutionsbehandlung mit Testosteron bei Männern über 65 Jahre nach sechs Monaten Therapie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Erhebliche Mängel im Studiendesign lassen die Ergebnisse dieser Arbeit jedoch als wenig nachvollziehbar erscheinen (18). Die Vermutung, dass eine langfristige Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Männern das Risiko steigern könnte, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, konnte widerlegt werden (19).

Bei Beschwerden Testosteronspiegel bestimmen

Im Rahmen einer eigenen Untersuchung in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Mann und Gesundheit e.V. wurde rein zufällig ausgewählten Probanden eine Blutentnahme zur Bestimmung der Gesamttestosteronkonzentration im Serum angeboten. Hauptziel war hierbei, Männer aller Altersklassen für das Thema zu sensibilisieren. So erfolgte im Jahr 2012 eine Testosteronbestimmung bei 5735 Männern. Bei insgesamt 873 Probanden (15,2%) wurden hypogonadale Werte mit einer Gesamttestosteronkonzentration von unter 2,5 ng/ml ermittelt. Betrachtet man zusätzlich den «Graubereich» mit Testosteronkonzentrationen von unter 3,5 ng/ml, in welchem durchaus Symptome eines Testosteronmangelsyndroms auftreten können, steigt der Anteil der Männer mit erniedrigten Messwerten auf 37,4 Prozent (2145 Männer) (vgl. Tabelle).

Die mittlere Testosteronkonzentration über alle Altersklassen betrug 4,15 ng/ml (95%-Konfidenzintervall: 3,88–4,83 ng/ml), ohne dass sich hieraus ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Altersklassen errechnen lässt. Die Ergebnisse zeigen, dass bei mehr als jedem dritten Mann des Kollektivs teilweise erheblich erniedrigte Testosteronspiegel im Serum ermittelt wurden (20).

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass der Testosteronhaushalt einen teilweise entscheidenden Einfluss auf verschiedene Organsysteme des Mannes hat, sollte die Bestimmung dieses bedeutsamen Parameters im Rahmen der Abklärung entsprechender Beschwerden nicht in Vergessenheit geraten.

In einer britischen Untersuchung konnte bei 27 Prozent von 124 Männern mit erektiler Dysfunktion im mittleren Alter von 50 Jahren ein niedriger Testosteronspiegel bestimmt werden (22). Zudem haben Männer mit erniedrigtem Testosteronspiegel ein erhöhtes Frakturrisiko durch Osteoporose, wodurch sich eine erhebliche Morbidität, Mortalität und Behinderung ergeben kann (23). Die Ergebnisse der Querschnittstudie zum Hypogonadismus bei Männern (HIM) konnten belegen, dass etwa zwei Drittel aller Männer mit niedrigem Gesamttestosteronspiegel mindestens ein oder mehrere Symptome des Hypogonadismus aufwiesen (21).

Es darf aus den bereits bekannten Zusammenhängen und den in unserer Arbeit ermittelten Prävalenzzahlen zum Testosteronmangel gefolgert werden, dass ein Testosteronmangel in allen Altersklassen eine Ursache für Erkrankungen darstellt, welche symptomatisch behandelt werden, ohne die auslösende Ursache zu kennen. Hier muss in Zukunft Aufklärungsarbeit bei den Patienten, aber auch bei den Fachkollegen sämtlicher Fachdisziplinen geleistet werden, um bei der Diagnostik im Rahmen eines teilweise unspezifischen Beschwerdebildes auch an die Möglichkeit eines Hypogonadismus als potenzielle Ursache zu denken.

Insbesondere bei Vorliegen spezifischer Symptome wie Libidoverlust, erektiler Dysfunktion, Depression, Lethargie, Konzentrationsschwierigkeiten, Schlafstörungen, Reizbarkeit und depressiver Verstimmung sollte eine Bestimmung des Testosteronspiegels angeraten werden.

Das Therapieziel einer Substitutionsbehandlung bei nachgewiesenem Hypogonadismus stellt die möglichst konstante Einstellung des Gesamttestosteronspiegels in den physiologischen Normalbereich dar. Hierdurch kann die sexuelle Funk-

tion – insbesondere Libido und Erektion – verbessert werden (24, 25). Depressionen werden positiv beeinflusst (26), die fettfreie Körpermasse wird gesteigert, während der Körperfettanteil reduziert wird und die Knochenmineralisation steigt (27, 28).

Therapie bei Testosteronmangel

Für die Behandlung stehen verschiedene orale, transdermale oder injizierbare Präparate zur Verfügung. Durchgesetzt haben sich Testosterongele in unterschiedlichen Dosierungen zur täglichen transdermalen Anwendung und injizierbare Testosteronderivate, welche entweder alle zwei bis drei Wochen oder als Depot alle drei Monate intramuskulär appliziert werden. Orale oder sublinguale Darreichungsformen werden aufgrund ihrer schwachen androgenen Potenz, ihrer teilweise hepatotoxischen Wirkung und der geringen Patientenakzeptanz wenig eingesetzt.

Wird eine Substitutionsbehandlung eingeleitet, sollte diese über drei bis sechs Monate fortgesetzt werden. Der für den Mann subjektiv spürbare Therapieerfolg setzt häufig erst mit einer erheblichen zeitlichen Verzögerung ein. Hierüber muss der Patient aufgeklärt werden, damit die Erwartung nach Beginn der Therapie nicht enttäuscht wird. Die Aufklärung ist insbesondere bei Patienten mit begleitender Erektionsstörung von höchster Bedeutung, da hierbei oft ein schneller Therapieerfolg erwartet wird. Gerade in diesem Fall ist der positive Effekt einer Substitutionsbehandlung aber erst viele Monate nach Therapiestart zu erwarten, sodass zu Beginn der Therapie eine Kombination mit einem PDE-5-Inhibitor ratsam erscheint.

Die Therapie durch eine Substitutionsbehandlung dient keinesfalls nur der Verbesserung der Sexualfunktion, sondern sie kann einen wichtigen Beitrag leisten, teilweise ernsthafte Folgen des Androgenmangels zu verhindern. Nach den bislang verfügbaren Daten scheinen die Vorteile einer Substitutionsbehandlung bei nachgewiesenem Testosteronmangel gegenüber den möglichen Risiken zu überwiegen. ❖

Dipl. oec. med. PD Dr. med. Tobias Jäger

Fellow of the European Board of Urology (FEBU)

Facharzt für Urologie, Andrologie und Männergesundheit

UPK – Urologische Praxisklinik Essen

Rüttenscheider Stern 5

D-45130 Essen

E-Mail: kontakt@upk-essen.de

Interessenkonflikte: Der Autor ist als Referent und Berater im Auftrag der Firmen Jenapharm und Lilly tätig.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 15/2014. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

1. Araujo AB, Wittert GA: Endocrinology of the aging male. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 303–319.
2. Kaufmann JM, Vermeulen A: The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005; 26: 833–876.
3. Vermeulen A et al.: Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1821–1826.
4. Travison TG et al.: The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 549–555.
5. Wu FC et al., European Male Aging Study Group: Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2737–2745.
6. Kalyani RR et al.: Male hypogonadism in systemic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 333–348.
7. Svatberg J et al.: The associations of age, lifestyle factors and chronic disease with testosterone in men: the Tromsø Study. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 145–152.
8. Liu PY, Handelsman DJ: Androgen therapy in non-gonadal disease. In: Nieschlag E, Behre HM (eds.): *Testosterone – action, deficiency, substitution*. Cambridge University Press 2004; Cambridge: 445–495.
9. Dandona P, Rosenberger MT: A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 682–696.
10. Tenover JL: Male hormone replacement therapy including «andropause». *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 969–987.
11. Alberti KG et al.: Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645.
12. Hall SA et al.: Treatment of symptomatic androgen deficiency: results from the Boston Area Community Health Survey. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1070–1076.
13. Gooren LJ et al.: Diagnosing and treating testosterone deficiency in different parts of the world. Results from global market research. *Aging Male* 2007; 10: 173–181.
14. Zitzmann M et al.: Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4335–4343.
15. Haring R 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; 31 (12): 1494–1501.
16. Ohlsson C et al.: High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (16): 1674–1681.
17. Yeap BB et al.: Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (7): 2353–2359.
18. Vigen R et al.: Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 2013; 6: 310 (17): 1829–1836.
19. Raynaud JP et al.: Prostate-specific antigen (PSA) concentrations in hypogonadal men during 6 years of transdermal testosterone treatment. *BJU Int* 2013; 111 (6): 880–890.
20. Jäger T et al.: Der Testosteronmangel – ein unterschätztes Risiko für Männer. Die Ergebnisse einer Aufklärungskampagne weisen auf eine erhebliche Prävalenz des Hypogonadismus hin. *Urologe A* 2013; 52 (12): 1684–1689.
21. Mulligan T et al.: Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 762–769.
22. Somani B et al.: Screening for metabolic syndrome and testosterone deficiency in patients with erectile dysfunction: results from the first UK prospective study. *BJU Int* 2010; 106: 688–690.
23. Orwoll ES, Klein RF: Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995; 16: 87–116.
24. Isidori AM et al.: Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 381–394.
25. Bolona ER et al.: Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systemic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 20–28.
26. Zarrouf FA et al.: Testosterone and depression: systemic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract* 2009; 15: 289–305.
27. Isidori AM et al.: Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 280–293.
28. Tracz MJ et al.: Testosterone use in men and its effects on bone health. A systemic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2011–2016.