

Andropause?

Symptome, Diagnostik und Therapien des Mannes

Die Menopausensprechstunden machens vor mit ihren Präventionstherapien; interdisziplinär arbeitende Praxisärzte ziehen inzwischen auch Männer in den «besten Männerjahren» an: Die Andropause will erkannt, Hormonmangelsymptome und Begleiterscheinungen sollen behandelt werden. Geht es hier rein um Antiaging-Massnahmen oder um medizinische Prinzipien? Dr. med. Christian Sigg, Dermatologe und Androloge mit Praxis in Zürich, gab Auskunft zu Symptomen, Diagnostik und Therapien.

INTERVIEW MIT CHRISTIAN SIGG



Dr. med. Christian Sigg,
FMH Dermatologie und Venerologie,
Präsident Schweizerische Gesellschaft
für Andrologie, Zürich

Die Menopause der Frau ist seit Jahrzehnten ein zentrales interdisziplinäres Thema in der Medizin; die Andropause des Mannes «ruhte» lange Zeit «im Verborgenen». Erst seitdem die Antiaging-Medizin bis ins hohe Alter Fitness verspricht, ist das Thema Andropause verstärkt ins ärztliche und öffentliche Interesse gerückt. Zu befürchten ist aber, dass die medizinischen Entwicklungen in der Andrologie unter diesen modernen Modeströmungen leiden werden.

Gynäkologie: Herr Dr. Sigg, was ist eigentlich Andropause und gibt es sie überhaupt?

Dr. med. Christian Sigg: Der Begriff «Andropause» ist semantisch völlig verunglückt. Das Wort «Andropause» ist griechischen Ursprungs und steht für andro = Mann und pausis = das Ende. Also heisst Andropause «das Ende des Mannes». Leider hat sich dieser Ausdruck in der Nomenklatur durchgesetzt. Die Ursache liegt wohl darin, dass versucht wurde, dieses Phänomen auch sprachlich zu erfassen und einzukreisen. Es gibt weitere Ausdrücke wie das PADAM (Partial Androgen Deficiency of the Aging Male, partielles Androgendefizit) oder PEDAM (Partial Endocrine Deficiency of the Aging Male, partielles endokrines Defizit) des alternden Mannes. Daneben gibt es die Ausdrücke «Geripause», was übersetzt «Tod dem Alter» bedeuten würde, oder «Klimakterium virile», die so genannten «Wechseljahre des Mannes». Die Andropause wäre dann also das Pendant zur Menopause der Frau. Die Meno-

pause bedeutet aber nur das «Ende der Menstruation» und bezeichnet einen zeitlich begrenzten, rapiden Abfall der Hormone und dann das Weiterexistieren in einem anderen Lebensabschnitt. Das gibt es beim Mann nicht. Denn bei ihm sinkt das Testosteron individuell in unterschiedlichem Masse und zeitlich äusserst langsam, das heisst um zirka ein Prozent jährlich nach dem 50. Lebensalter. Es kann auch früher beginnen, beispielsweise mit dem 40. Lebensjahr.

Wie ist dieser Prozess zu verstehen? Welche weiteren Faktoren spielen begleitend eine Rolle?

Sigg: Die Testosteronsekretion sinkt ab diesem Zeitpunkt, während die Sekretion des SHBG (Sexhormon binding globulin) zunimmt. Dazu kommt, dass im Alter die Pulsatilität des luteinisierenden Hormons (LH) nicht mehr vorhanden ist, das heisst, diese Pulse werden im Alter flacher. Weitere Faktoren, die diese Pathophysiologie des Alterns beeinflussen, sind Erkrankungen, Adipositas und bestimmte Medikamente.

Die Faustregel sagt übrigens, dass heute 30 Prozent der über Sechzigjährigen einen zu niedrigen Testosteronspiegel haben.

Wie sind die Normwerte für das Testosteron?

Sigg: Es gibt keine so genannten Normwerte. Wir kennen nur die Normwerte bei jungen Männern. Bei den älteren Patienten sind sie unbekannt, weil keine Studien dazu durchgeführt wurden. Wir gehen aber davon aus, dass Werte unter 12 nmol/l (totales Testosteron) eindeutig zu niedrig sind. Werte unter 20 nmol/l und beklagte Symptome sind ebenfalls zu behandeln. Für ein genaues Ergebnis muss der Test mindestens einmal wiederholt werden. Die Abnahme hat morgens zu erfolgen, und zwar vor 10 Uhr. Vorher

darf es keine sportlichen Aktivitäten gegeben haben, da der Wert sonst fälschlicherweise zu hoch ausfällt.

Probleme bereitet uns, dass es – je nach Bestimmungsmethode – Abweichungen von bis zu 50 Prozent gibt. In der Testosteronforschung und -behandlung ha-

«Testosteronbestimmungen sind noch immer ein Tabu bei Patienten und auch vielen Ärzten. Sie dürfen jederzeit das Cholesterin bestimmen oder HDL, aber bloss kein Testosteron.»

ben wir Andrologen also grosse Probleme, weil wir die Normwerte des Testosterons nicht kennen. Zudem liefern die verschiedenen Entnahmetechniken unterschiedliche Laborwerte; auch wissen wir nicht genau, welches Testo-

steron überhaupt bestimmt werden muss (Gesamttestosteron, freies Testosteron oder bioverfügbares Testosteron?). Und schliesslich liegt dem Ganzen eine ungeheure Individualität zugrunde. Es gibt Männer mit nur leicht erniedrigten Testosteronwerten, die bereits Symptome aufweisen; und es gibt Männer mit tiefen Werten und nur wenigen Symptomen.

Welche sind die typischen Symptome bei markantem Testosteronmangel?

Sigg: Hierzu gehören vor allem Libidostörungen, mangelnde Potenz beziehungsweise kaum Spontanerektionen, Abnahme der kognitiven Fähigkeiten und der Muskelkraft, bestimmte Formen depressiver Verstimmungen, Zunahme der abdominalen Fettmasse, Schlafstörungen und allgemeiner Vitalitätsverlust, obwohl der letztgenannte Punkt nur sehr schwer quantifizierbar ist. Die Fähigkeit zur Erektion gehört nur bedingt zur Symptomatik.

Kasten 1:

Besteht ein Testosteronmangel?

ADAM-Screening-Fragebogen

1. Hat Ihre Libido abgenommen?
2. Fühlen Sie sich energielos?
3. Bemerkten Sie eine Abnahme Ihrer Muskelkraft und/oder Ihrer Ausdauer?
4. Sind Sie kleiner geworden?
5. Haben Sie weniger Lebensfreude als früher?
6. Sind Sie oft traurig?
7. Haben Ihre Erektionen abgenommen?
8. Hat in letzter Zeit Ihre sportliche Leistung abgenommen?
9. Schlafen Sie nach dem Essen sofort ein?
10. Hat sich Ihre Arbeitsleistung verschlechtert?

Testauswertung: Positives Testresultat, wenn Frage Nr. 1 und/oder Nr. 7 mit Ja beantwortet werden und/oder 3 andere Fragen mit Ja beantwortet werden

(Morley et al., Metabolism 2000)

Wie liesse sich differenzialdiagnostisch eine Depression von einem Testosteronmangel abgrenzen?

Sigg: Man kann davon ausgehen, dass bei Testosteronmangel mehrere der genannten Symptome gemeinsam auftreten; diese gleichen dann denen eines primären Hypogonadismus. Die Symptome werden im Morley-Fragebogen erfasst (siehe Kasten 1). Auf diese Weise versuchen wir zu differenzieren zwischen einer Depression und einem Testosteronmangel.

Übrigens haben wir zu der Symptomatik Depressivität einmal verschiedene Männer im Rahmen einer Inseratekampagne befragt. Waren die Patienten anhand des Fragebogens ausreichend selektiert, konnten wir bei der Hälfte einen zu niedrigen Testosteronspiegel im Zusammenhang mit einer Depression feststellen.

Sind Psychiater heute auf das Testosteron sensibilisiert?

Sigg: Ja, wir haben bereits zwei Kongresse mit Psychiatern durchgeführt. In der Anfangsphase war ihnen der Zusammenhang zwischen tiefen Testosteronwerten und Depression unbekannt. Mittlerweile hat eine Sensibilisierung stattgefunden, und der Testosteronwert wird häufiger bestimmt.

Wie müssen die Symptome weiter abgeklärt werden, damit eine Therapie eingeleitet werden kann?

Sigg: Jeder dieser Männer muss selbstverständlich durch den Hausarzt oder auch einen Andrologen untersucht und die Beschwerden müssen abgeklärt werden. Wichtig sind die Abklärung von Begleiterkrankungen und eine sorgfältige rektale Untersuchung der Prostata. Vor einer Behandlung müssen der PSA-Wert, die Leberfunktion und das Blutbild überprüft werden.

Sollte das Testosteron auch bestimmt werden, wenn eine erektile Dysfunktion vorliegt?

Sigg: Ja, denn viele der betroffenen so genannten PDE-5-Hemmer-Versager weisen tiefe Testosteronwerte auf. Nach Testosteronsubstitution funktioniert bei diesen Männern in der Regel auch das Präparat (Viagra®, Levitra®, Cialis®) wieder. Es kann auch der Fall eintreten, dass nach der Testosterontherapie kein Viagra (o.a.) mehr benötigt wird.

Kasten 2:

Testosteronsubstitution und Präparate (Beispiele)

Applikation	Präparat	Bemerkungen
Intramuskuläre Injektion	Testosteron-Enanthat (Testoviron Depot®)	<ul style="list-style-type: none"> – wirkt drei bis vier Wochen – imitiert den Tagesrhythmus nicht – bewirkt unstete Serumtestosteronwerte – Standarddosierung 250 mg pro Monat – Spiegel zeigt Sägezahnprofil
	Testosteron-Undecanoat (Nebido®)	<ul style="list-style-type: none"> – neu: Therapie des männlichen Hypogonadismus (auch bei altersbedingtem Testosteronmangel) – muss im Allgemeinen nur 4-mal pro Jahr injiziert werden (statt 20-mal wie bei herkömmlichen Präp.), denn: – Testosteronspiegel wird über 12 Wochen im Normbereich gehalten
Oral	Testosteron-Undecanoat (Andriol®)	<ul style="list-style-type: none"> – in Kapselform erhältlich – schwankende Serumspiegel – unterschiedliche Resorption – Zur Vermeidung des First-Pass-Effekts der Leber ist Testosteron in Position 17-Beta verestert (Undecanoat). – Der Serumgipfel wird nach 2 bis 6 Stunden erreicht (daher 2 bis 4 Kapseln über den Tag verteilt)
Transdermal	natürliches Testosteron (neu: Testogel®)	<ul style="list-style-type: none"> – anhaltend physiologische Serumtestosteronwerte (24 Std.) – Applikation morgens auf die nichtskrotale Haut – weniger Hautreizungen als Testosteron-Pflaster (dieses nicht mehr im Handel).
Implantate		<ul style="list-style-type: none"> – aus reinem Testosteron – werden unter sterilen Kautelen in die Bauchhaut eingebracht – in der Schweiz derzeit noch nicht erhältlich

Quelle: Dr. med. Christian Sigg, Schweizerische Gesellschaft für Andrologie

Erhöht sich unter Testosterongabe nicht das Risiko eines Prostatakarzinoms?

Sigg: Nein, es gibt keine einzige Studie, die beweist, dass ein erhöhtes Prostatakarzinomrisiko besteht, wenn Testosteron in normaler Dosierung gegeben wird. Auch die PSA-Werte steigen nicht an, sondern bleiben in der Regel konstant. Mehrere Studien belegen, dass Testosteron einen günstigen Effekt auf den Herzmuskel und die Koronararterien hat.

Wie sieht die Testosterontherapie heute aus?

Sigg: Die heutigen, uns zur Verfügung stehenden Therapien (vgl. Kasten 2) sind insgesamt noch unbefriedigend. Wir wollen: reines Testosteron, eine rasche Steuerbarkeit, eine Imitation des norma-

len Tagesrhythmus (= morgens hohe, abends tiefe Werte) und eine Aromatisierung in Östrogene. Mit den heutigen Therapieformen können wir diese Ziele als Ganzes noch nicht erreichen.

Was wir heute an Applikationsformen haben:

- Intramuskuläre Präparate z.B. Testoviron Depot®, neu Nebido®:
- Orale Präparate: Hier ist vor allem das Testosteron-Undecanoat peroral (Andriol®) zu nennen, welches in Kapselform erhältlich ist. Auch hier besteht das Problem schwankender Serumspiegel, zudem wird es unterschiedlich resorbiert.
- Transdermale Systeme: z.B. reines natürliches Testosteron, als Gel, (Testogel®) seit kurzem erhältlich. Der Vorteil ist, dass anhaltende physiolo-

gische Serumtestosteronwerte erreicht werden. Gel wird zweimal täglich auf die Haut aufgetragen an Brust und Bauch, Armen oder Beinen. Während sechs Stunden darf das Gel nicht mit Wasser in Berührung kommen; auch die Familienmitglieder müssen vor dem Kontakt mit dem Gel geschützt werden, da sonst der Testosteronspiegel bei ihnen ansteigen würde.

- **Testosteronimplantate:** Diese aus reinem Testosteron bestehenden und für vier bis fünf Monate unter die Bauchhaut einzubringenden Implantate sind in der Schweiz derzeit noch nicht erhältlich.

Eine optimale Therapie wird wahrscheinlich erst durch Nasensprays möglich sein, die uns aktuell aber noch nicht zur Verfügung stehen.

Bei der Hormontherapie der Frau lagen über Jahre hinweg nur unzureichende Daten bezüglich der Hormonebenenwirkungen vor. Aktuell ist man sehr vorsichtig in der Verordnungspraxis. Könnte das Gleiche nicht auch auf das Testosteron zutreffen?

Sigg: Dieses Risiko ist nicht ganz von der Hand zu weisen. Wir wissen allerdings nicht, wo das Risiko anzusetzen ist, weil alle bisherigen Daten eine überaus positive Wirkung in vielen Aspekten aufweisen. Hierzu gehören beispielsweise die präventiven Effekte bezüglich Morbus Alzheimer und psychischer Erkrankungen. In Bezug auf den Muskelaufbau muss einschränkend gesagt werden, dass unter alleiniger Testosterontherapie die Muskulatur des älteren Mannes kaum aufgebaut wird. Da müssen dann schon noch zusätzlich Wachstumshormone eingesetzt werden.

Ist es denkbar, dass zukünftig bei jedem Mann der Testosteronspiegel bestimmt wird?

Sigg: Ich denke schon, dass das einmal eine Routineuntersuchung sein wird. Noch besser wäre allerdings, wenn Männer bereits im Alter von 30 Jahren ihren Testosteronspiegel bestimmen lassen würden, damit Ausgangswerte zur Verfügung stehen. Der Testosteronspiegel ist nämlich sehr individuell. Liegt ein medizinischer Grund zur Bestimmung vor, be-

Kasten 3:

Die Schweizerische Gesellschaft für Andrologie

- Die Andrologie umfasst alle Bereiche der Medizin, die sich mit den Fortpflanzungsfunktionen des Mannes unter physiologischen und pathologischen Bedingungen auseinandersetzen. Die zentralen Themen sind Infertilität, Aging Male, männliche Kontrazeption und erektile Dysfunktion.
- Die Schweizerische Gesellschaft für Andrologie will allen an der reproduktiven Gesundheit des Mannes interessierten Kreisen ein Forum bieten für den wissenschaftlichen Gedankenaustausch. Sie führt die verschiedenen Kreise zusammen, vertritt die Sache der Andrologie in standespolitischen Fragen und hat zum Ziel, die Andrologie – wie dies in zahlreichen Ländern bereits der Fall ist – als selbständige Disziplin im Rahmen der modernen Reproduktionsmedizin zu etablieren.

■ Weitere Infos sowie verschiedene Broschüren für Fachkreise und Patienten bei **Schweizerische Gesellschaft für Andrologie**

Regensbergstr. 91

8050 Zürich

Vorsitzender: Dr. med. Christian Sigg

E-Mail: dr.sigg@bluewin.ch

zahlt die Krankenkasse. Ansonsten muss der Spiegel vom Patienten bezahlt werden, und das kostet 35 Franken.

Allerdings: Testosteronbestimmungen sind noch immer ein Tabu bei Patienten und auch bei vielen Ärzten. Sie dürfen jederzeit das Cholesterin bestimmen oder HDL, aber bloss kein Testosteron. Das macht man einfach nicht. Es gibt fast schon irrationale Abwehrbewegungen der Männer. Neue Therapien werden entwickelt, neue Erkenntnisse entstehen, aber es darf nicht nachgewiesen oder gar zugegeben werden, dass da «etwas» fehlt.

Ist da das Selbstbild des Mannes gefährdet, nach dem der Mann «nicht nachlassen» und nicht krank werden darf?

Sigg: Mit Sicherheit. Festzustellen ist, dass Frauen sehr viel häufiger zum Arzt gehen, wenn sie Einschränkungen spüren. Das Gesundheitssystem kosten sie übrigens trotzdem nicht mehr, denn: Frauen gehen zur Prävention und Männer zur Reparatur. Oder wie Claus Buddeberg (Prof. für Psychosoziale Medizin in Zürich, die Redaktion) immer so schön sagt: «Frauen leiden, Männer sterben.»

Könnte nach Ihrer Einschätzung der amerikanische Lifestyle mit Hormoncocktails als Antiaging-Medizin auch zu uns kommen?

Sigg: Auf diesem Gebiet tummeln sich momentan viele «Experten». Es wird Patienten geben, die auf diesen Zug aufspringen, das ist unvermeidlich. Es wird

wohl auch Ärztgruppen und Paramediziner geben, die in dieses Gebiet hineintrutschen und nach amerikanischem Vorbild Aging-Male-Zentren aus dem Boden stampfen, die auch teilweise nicht immer seriös arbeiten.

Die seriöse Testosterontherapie hat nichts mit Antiaging-Massnahmen oder «Lifestylemedizin» zu tun. Sie ist eine medizinische Disziplin – und wenn wir in das falsche Fahrwasser gelangen, kann das

«Die seriöse Testosterontherapie hat nichts mit Antiaging-Massnahmen oder «Lifestylemedizin» zu tun. Sie ist eine medizinische Disziplin – und wenn wir in das falsche Fahrwasser gelangen, kann das sehr negative Auswirkungen auf die Andrologie haben.»

sehr negative Auswirkungen auf die Andrologie haben. Wenn dem Ganzen der Geruch der Lifestylemedizin anhaftet, werden die Krankenkassen die Kosten natürlich nicht übernehmen. Deshalb kann die Gabe von Cocktails mit DHEA, Melatonin oder Wachstumshormonen plus Testosteron einen sehr negativen Einfluss haben.

Würde das bedeuten, dass die Antiaging-Medizin und die Andrologie zwei unterschiedliche Felder sind? Warum

kommt aber die Männermedizin erst jetzt ins Rollen?

Sigg: Es gibt schon Überschneidungen, auch wenn es sich bei diesen Gebieten um verschiedene «Philosophien» handelt. Ins Gewicht fällt, dass wir das Testosteron sehr lange nicht kannten und die Testosterontherapien uns erst jetzt immer mehr zur Verfügung stehen. Hinzu kommt, dass Testosteronmangel für manche Männer kein Thema ist. Charlie Chaplin, beispielsweise, wurde im hohen Alter noch Vater.

Wenn allerdings der durchschnittliche fünfzigjährige Mann – mit dickem Bauch und dünnen Beinen – angeschaut und

untersucht wird, kann sehr wohl oft ein Testosteronmangel festgestellt werden.

In der Andrologie passiert gegenwärtig sehr viel, und es muss reagiert werden, beispielsweise auf die Antiaging-Medizin. Uns fehlen seriöse Basisdaten, aufgrund von Langzeitstudien zum Verlauf des Testosterons, aber auch solche, die den Einfluss auf Krankheitssymptome untersuchen. Und schliesslich brauchen wir Therapien, die gut steuerbar sind und dem natürlichen Tagesrhythmus entsprechen in günstigen Applikationsformen.

Herzlichen Dank für das Interview. ■

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Christian Sigg
FMH Dermatologie und Andrologie
Regensbergstr. 91
8050 Zürich
E-Mail: dr.sigg@bluewin.ch
Internet: www.andrologie.ch

Überarbeitete und aktualisierte Version aus: *The Medical Journal* 2004; 10: 10–11. («Der alternde Mann im Spannungsfeld von Lifestyle und Medizin»). Das Interview führte Annegret Czernotta.

Pharma News

In den Pharma News erscheinen Mitteilungen der pharmazeutischen Industrie. Für die Beiträge übernimmt die Redaktion keine Verantwortung.

Exemestan bei invasivem frühem Mammakarzinom

Beschleunigte Zulassung dank herausragender Studienergebnisse

Mit der Zulassung einer neuen Indikation für Exemestan (Aromasin®) steht in der Schweiz das erste und einzige auf hormoneller Basis wirkende Therapeutikum für die Anschlusstherapie nach mindestens zwei Jahren initialer adjuvanter Tamoxifen-Behandlung zur Verfügung. Die Behandlungssubstanz Exemestan, ein irreversibler, steroidaler Aromataseinaktivator, ähnelt in seiner Struktur dem natürlichen Substrat Androstendion.

Die aktuelle Zulassung der neuen Indikation wurde aufgrund der Schlüsselstudie der Exemestane Intergroup (IES) erteilt, deren erste Ergebnisse 2004 in der *New England Journal of Medicine* (NEJM) publiziert wurden (1). In der in 37 Ländern und 20 Studiengruppen durchgeführten multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie erhielten über 4700 postmenopausale Frauen mit primärem Mammakarzinom und Östrogen-positivem oder unbekanntem Rezeptorstatus nach zwei- bis dreijähriger adjuvanter Behandlung mit

Tamoxifen entweder Aromasin® (25 mg/Tag) oder für weitere zwei bis drei Jahre Tamoxifen (20 mg/Tag) bis zu einer Gesamtdauer der Hormontherapie von fünf Jahren.

Signifikanter Unterschied

Nach einer mittleren Behandlungsdauer von 27 Monaten und einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 35 Monaten zeigte sich in der zweiten geplanten Interimsanalyse ein signifikanter Unterschied im krankheitsfreien Überleben (disease free survival, DFS) mit 90% (Aromasin®) vs. 86% (Tamoxifen) (Hazard-Ratio 0,69; CI 95% 0,58–0,82; $p=0,00003$) (2). Durch den Wechsel zu Aromasin® konnte ebenfalls das Auftreten von Lokalrezidiven, Fernmetastasen sowie neuen Primärtumoren in der kontralateralen Brust reduziert werden. Aromasin® schnitt in Bezug auf die Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse, gynäkologischer Symptome, vaginalblutungen und Muskelkrämpfe besser ab als Tamoxifen. Es zeigte sich im Übrigen kein statistisch signifikanter Unter-

schied in der Inzidenz von Knochenfrakturen (1).

Neue Indikation

Die Behandlung ist bei postmenopausalen Patientinnen indiziert, die an einem hormonabhängigen frühen Mammakarzinom leiden.

Literatur:

1. Coombes RC.: Exemestane improves disease-free survival in postmenopausal patients with early breast cancer after two to three years of tamoxifen: a double blind randomized trial. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1081–1092.
2. Fachinformation, Arzneimittel-Kompodium der Schweiz

Weitere Informationen:

Pfizer AG
Dr. Jean-Christoph Britt
Director Corporate Affairs
Schärenmoosstrasse 99
8052 Zürich
Tel. 043-495 71 11