

Testosterontherapie bei gebrechlichen älteren Männern mit relativ niedrigem Serum-Testosteron: vermehrt kardiovaskuläre Komplikationen

Vor zehn Jahren haben wir das Thema Climacterium virile diskutiert und festgestellt, dass es ein solches nicht gibt (1). Das Serum-Testosteron, besonders der freie, nicht an Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) gebundene Anteil, ist jedoch bei Männern zwischen 70 und 80 Jahren im Mittel um etwa 50% niedriger als im dritten Lebensdezennium (1). Bereits die vor zehn Jahren vorliegenden Therapiestudien ließen Zweifel daran aufkommen, dass eine Testosteronsubstitution bei älteren Männern mit altersüblichen Gebrechen die „Lebensqualität“ deutlich verbessern kann. Allerdings gibt es auch alte Männer mit ausgeprägtem und klar definiertem primärem oder sekundärem Hypogonadismus, die mit Testosteron behandelt werden müssen. Auch dies ist ein Unterschied zur alternden Frau, deren physiologischer Hypogonadismus jenseits des sechsten Lebensdezenniums nicht mit Sexualhormonen behandelt werden soll (2).

Im N. Engl. J. Med. erschienen kürzlich zwei Artikel und ein Kommentar zu den Themen Altershypogonadismus des Mannes und Testosterontherapie. F.C. Wu et al. aus Manchester, Großbritannien, ermittelten in acht Zentren bei 3369 Männern zwischen 40 und 79 Jahren per Fragebogen Beschwerden im sexuellen, physischen und psychologischen Bereich und korrelierten sie mit den Ergebnissen des am Morgen gemessenen Gesamt- und freien Testosterons (3). Die Symptome geringe morgendliche Erektionen, geringe Libido und erektile Dysfunktion sowie körperliche Schwäche, Depression und Müdigkeit korrelierten signifikant mit den Testosteron-Konzentrationen. Die drei Beschwerden im sexuellen Bereich waren bei Männern mit relativ niedrigen Werten des Gesamt- (2,3-3,7 ng/ml = 8-13 nmol/l) und des freien Testosterons (46-81 pg/ml = 160-280 pmol/l) häufiger, und Testosteronwerte 3,2 ng/ml = 11 nmol/l könnten bei älteren Männern in Verbindung mit den drei sexuellen Symptomen zur Definition des „Altershypogonadismus“ herangezogen werden. Allerdings hatten auch etwa 25% der Männer mit normalen Testosteronwerten ähnliche sexuelle Beschwerden, so dass die Spezifität als Hinweis auf Altershypogonadismus gering ist. Bei älteren Männern mit „echtem“ Hypogonadismus, z.B. nach Erkrankung oder Entfernung der Hoden oder infolge Hypophysenerkrankungen, sind die Testosteronwerte meist weit unterhalb des oben angegebenen Grenzwerts.

S. Basaria et al. aus Boston, USA, untersuchten in einer doppelblinden randomisierten Studie bei insgesamt 209 Männern über 65 Jahre (im Mittel 74 Jahre) mit zahlreichen Erkrankungen und körperlicher Gebrechlichkeit sowie relativ niedrigen Serum-Testosteronwerten (1-3,5 ng/ml = 3,5-12,1 nmol/l) den Effekt einer transdermalen Testosteronsubstitution auf die mit bestimmten Tests ermittelte körperliche Leistungsfähigkeit (Bein-Drucktest, Händedruck, Treppensteigen mit und ohne

Last etc.; 4). Testosteron in relativ hoher Dosis oder Plazebo wurde als Gel sechs Monate lang appliziert. Zwei Wochen nach Therapiebeginn wurde Serum-Testosteron gemessen und bei Werten 5 ng/ml oder > 10 ng/ml die Testosterondosis erhöht oder erniedrigt. Die Probanden wurden offenbar nicht zu größerer körperlicher Aktivität angehalten. Nach sechs Monaten schnitten die Verum-Probanden in allen körperlichen Leistungstests besser ab als die Plazebo-Probanden, allerdings nur in zwei der Tests signifikant. Auf Empfehlung des „Safety monitoring board“, eine Art unabhängiger Aufsichtsrat, der alle derartigen Studien überwacht und die Ergebnisse im Verdachtsfall entblenden darf, wurde die eigentlich auf längere Laufzeit angelegte Untersuchung abgebrochen, weil in der Verum-Gruppe 23, in der Plazebo-Gruppe nur fünf „Cardiovascular related events“ eingetreten waren (Verum: zwei Herzinfarkte, einer davon tödlich, ein Akutes Koronarsyndrom, zweimal Synkopen, fünfmal Ödeme, dreimal Blutdrucksteigerung etc.; Plazebo: eine Synkope und vier wenig dramatische UAW).

Die Ergebnisse der Studie wurden ungewöhnlich ausführlich auf 13 Druckseiten mitgeteilt. Der Kommentator, W.J. Bremner aus Seattle, USA, fragt sich und die Leser, ob der Abbruch der Studie durch das Monitoring board richtig war, bejaht die Frage aber am Ende (5). Bremner hält weitere Studien zur Testosteronsubstitution bei älteren Männern für indiziert, analog den von uns mehrfach referierten WHI-Studien bei postmenopausalen Frauen (z.B. 2). Wir können uns dieser Empfehlung nicht anschließen, da es bereits viele Therapiestudien gibt. Die wichtigsten werden bei S. Basari et al. (4) zitiert. Eine Testosteronsubstitution ist bei „echtem“ Hypogonadismus und Fehlen von Kontraindikationen indiziert, bei sehr alten Männern in niedriger Dosierung. Bei alten Männern mit sexuellen Beschwerden, normalem oder relativ niedrigem Serum-Testosteron und hohem kardiovaskulärem Risiko sollte sie unterbleiben. Bei älteren Männern mit sexuellen Beschwerden, relativ niedrigem Testosteron und ohne kardiovaskuläres Risiko kann eine Substitution für drei bis sechs Monate versucht werden. Bessern sich die Beschwerden deutlich, kann die Therapie vorsichtig fortgeführt werden. Bessern sie sich nicht, was häufiger der Fall ist, sollte sie beendet werden.

Fazit: Die Diagnose des relativen Altershypogonadismus ist schwierig. Ein physiologisches Climacterium virile, analog dem Klimakterium der Frau, gibt es nicht. Auch alte Männer können an einem echten primären oder sekundären (Hypophysenerkrankungen) Hypogonadismus leiden und sollten dann mit Testosteron substituiert werden. In der hier referierten Studie mit transdermaler Testosteronsubstitution bei durchschnittlich 74-jährigen Männern mit vielen Erkrankungen und eingeschränkter Körperkraft besserte sich nach sechs Monaten die Körperkraft gering. Die Studie wurde jedoch wegen häufigerer kardiovaskulärer Komplikationen vorzeitig beendet. Bei gebrechlichen älteren Männern mit hohem kardiovaskulärem Risiko sollte trotz sexueller Hypofunktion eine Substitution unterbleiben.

Literatur

1. AMB 2000, **34**, 52a. [Link zur Quelle](#)
2. AMB 2006, **40**, 57. [Link zur Quelle](#)
3. Wu, F.C., et al.: N. Engl. J. Med. 2010, **363**, 123. [Link zur Quelle](#)
4. Basaria, S., et al.: N. Engl. J. Med. 2010, **363**, 109. [Link zur Quelle](#)
5. Bremner, W.J.: N. Engl. J. Med. 2010, **363**, 189. [Link zur Quelle](#)