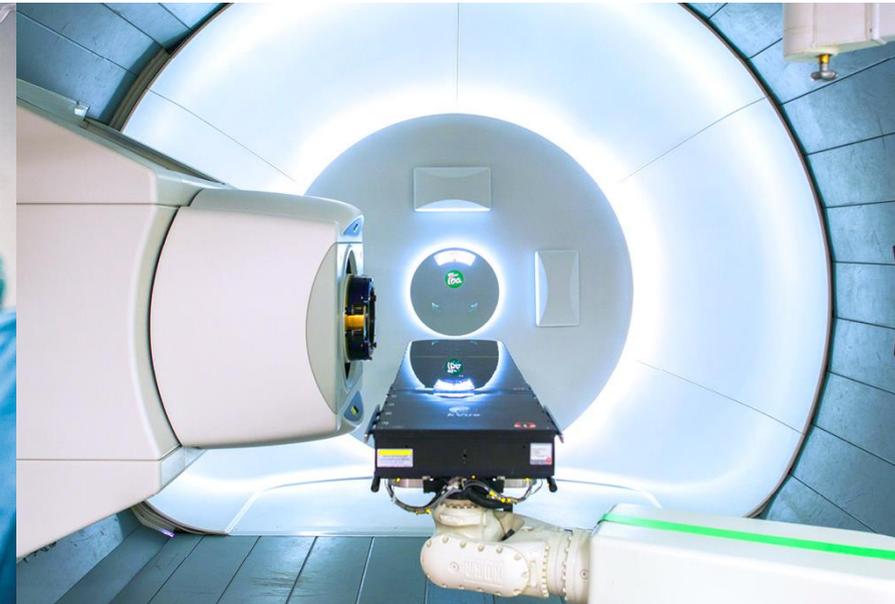




UROlogisch! 12/2021

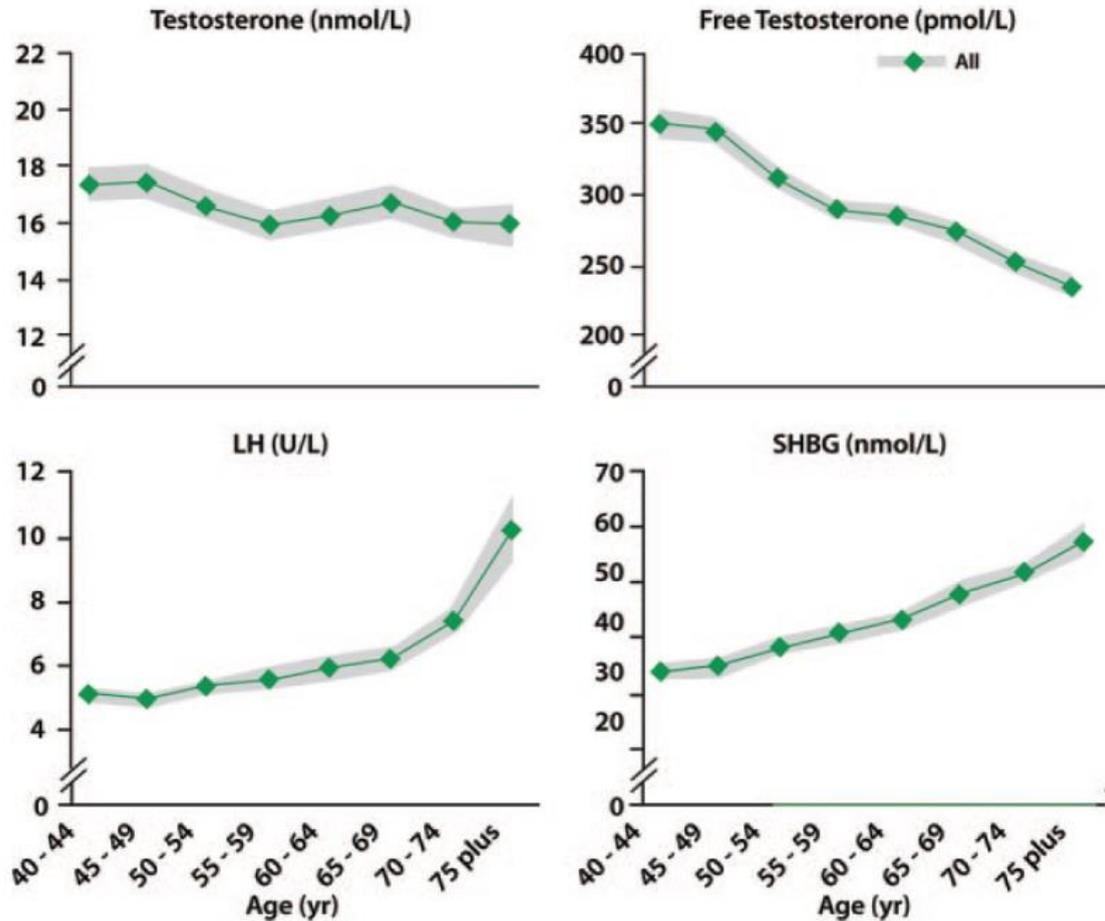
Late-Onset Hypogonadismus

Christer Groeben



Hintergrund

Die Testosteronproduktion nimmt mit dem Alter kontinuierlich ab:



Ergebnisse der European Male Aging Study (EMAS):

- Prospektive Kohortenstudie
- n = 3220 Männer, 40-79y; 8 europ. Nationen
- -0,4%/Jahr Regredienz des Gesamt-Testosterons
- -1,3%/Jahr Regredienz des freien Testosterons (Aktive Form).
- Hingegen steigen LH und SHBG

Hintergrund

Begünstigende Faktoren:

- **Alter** (Zunahme SHBG, Abnehmende Produktion der Leydigzellen)
- **Übergewicht** (Estradiolproduktion unterdrückt die Gonaden-Hypophysen-Achse)
- **Co-Morbiditäten** (Entzündungsfördernde Zytokine unterdrücken die Geschlechtshormonbildung und fördern die Cortisolproduktion)

Kein gesicherter Zusammenhang bei:

- Rauchen
- Alkoholkonsum
- Fleischkonsum

Epidemiologie:

- Ca. **49%** der Männer zwischen 44-55 Lebensjahr weisen bei Routinekontrollen erniedrigte Testosteronwerte auf.
- Die Prävalenz des symptomatischen Late-Onset Hypogonadismus (LOH) liegt epidemiologischen Studien zu Folge zwischen **2,1% - 12,8%**.

Hintergrund

Folgen und Risiken des unbehandelten LOH:

1. Osteoporose (Gefahr von Spontanfrakturen)
2. Reduktion der Muskelmasse
3. Anämie
4. Störungen der Sexualität (Erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörungen, Libido-Verlust).
5. Psychische Störungen (Depressive Episoden, Antriebslosigkeit, Reduktion der kognitiven Funktion).
6. Häufigere kardiovaskuläre Ereignisse und höhere kardiovaskuläre Mortalität.

Diagnostik

Anamnese:

- Vorerkrankungen (Diabetes, Herz-Kreislaufkrankungen, chronische Entzündungen)
- Vor-Operationen/Verletzungen (insb. Genitalbereich)
- Medikamentenanamnese (Antiandrogene, 5ARIs, Analgetika (Opiate), Sedativa, Antidepressiva)
- Familienanamnese (Infertilität, Hypogonadismus)
- Sexualanamnese (Libido, Erektile Dysfunktion, vermind. Spontane Morgenerektionen)
- Miktionsanamnese (LUTS)
- Psychische Anamnese (Niedergeschlagenheit, Antriebslosigkeit, Tagesmüdigkeit)

Untersuchung:

- Adipositas, BMI >25, Hüftumfang,
- Armspanne-Körpergrößen-Verhältnis (norm <1,0)
- Körperbehaarung, sekundäre Geschlechtsmerkmale
- Äußeres Genital (Hodengröße, Entwicklungsstand d. ÄG)
- DRU

Sonografie:

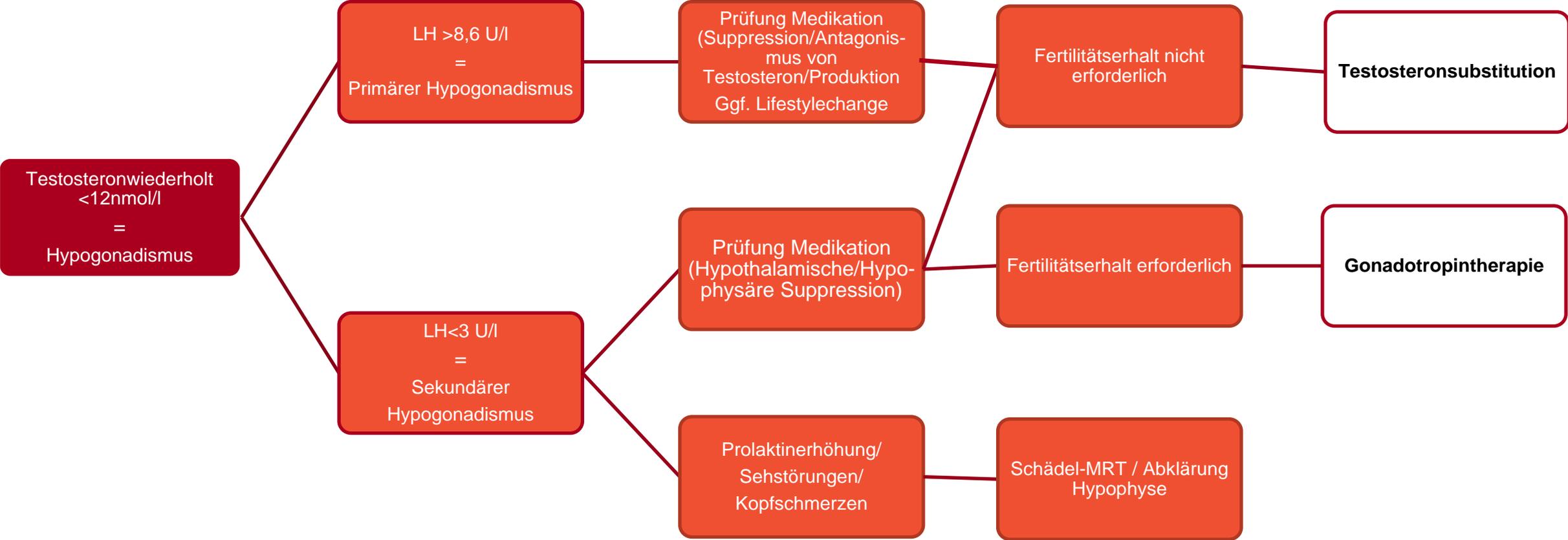
- Allgem. Urologisch + Hodenbinnenstruktur/Volumen



Diagnostik - Serologie

Laborparameter	Relevanz	Sonstiges
Gesamt Testosteron	>12nmol/l = keine Substitution 8-12nmol/l = Substitution bei Symptomatik <8nmol/l = schwerer Hypogonadismus	Abnahme zw. 7-11Uhr, nüchtern
Freies Testosteron	Kein defin. Schwellenwert. A.e. Level <225pmol/l klinisch relevant.	Aktive Form, Liefert Aussage über Testosteronstatus unabh. Von SHBG
SHBG	Dient zur rechn. Ermittlung des freien Testosterons	Bindet Testosteron, steigt mit dem Alter an.
LH	>8,6 U/l = Hypergonadotrop (primärer LOH) <2 U/l = Hypogonadotrop (sekundärer LOH)	Ggf. mit FSH bei Kinderwunsch
Prolaktin	>324 mU/l = Mögliches Prolaktinom <86 mU/l = Hypophyseninsuffizienz	Bei kontrolliert erhöhten Werten Schädel-MRT empfohlen
Blutbild	Anämie-Diagnostik als Folge des LOH, Monitoring im Rahmen der Substitutionstherapie	Gefahr der Polyglobulie bei Testosteronsubstitution
Blutfette	Diagnostik eines zugrundeliegenden Metabolischen Syndroms	Definition des metab. Syndroms nach (WHO)
HbA1c	Diagnostik eines zugrundeliegenden Diabetes mellitus.	

Therapie - Konzept



Therapie – Allgemein

Lifestyle-Change und Therapie des metabolischen Syndroms:

- Reduktion von Übergewicht
- Ausgewogene Ernährung, Fleischkonsumreduktion
- Ggf. Bariatrische Chirurgie
- Diabeteseinstellung
- Effektive Behandlung von chronischen (entzündlichen) Erkrankungen

Absetzen / Umstellung von suppressiver Medikation:

- Tamsulosin / Operatives Vorgehen bei BPH anstatt Therapie mit 5-ARIs.
- Umstellung von analgetischen Therapien (Opiate) wenn möglich.
- Umstellung von antidepressiven Therapien wenn möglich.
- Umstellung von antimykotischen Therapien mit Imidazol-Derivaten.

Ggf. Therapie eines Prolaktinoms oder einer Hypophysären Raumforderung bei Hypophyseninsuffizienz.

Therapie – Testosteronsubstitution

Indikation:

- Primärer Hypogonadismus
- Latenter (Nur LH-Erhöhung, Testosteron >8nmol/l oder norm) Hypogonadismus bei Symptomatik

Kontraindikation:

- Bestehender Kinderwunsch
- Behandeltes/Aktives männliches Mammakarzinom
- Aktive Prostatakarzinomerkkrankung

Risikopatienten:

- Herzinsuffizienz
- Familiär gehäufte oder stattgehabte Thromboembolien

Wahl der Testosteronapplikation:

- Beginn in der Regel mit Testosterongel (einfache Applikation und schnell zu beenden)
- Wahl des Präparats entsprechend Patientenwunsch und Gewohnheiten.

Therapie – Testosteronsubstitution

Applikation	Wirkstoff (Auswahl)	Standarddosierung	Vorteile	Nachteile
Oral	Testosteron-undecanoat	120-240mg, 2-3x/die	Einfache Applikation, Einfach dosierbar	Muss mit Mahlzeit genommen werden, Absorption, abhängig von Fettgehalt der Nahrung.
	Mesterolon	50-100mg, 2-3x/die		
Parenteral	Testosteron-enanthat	250mg alle 2-3 Wochen	Geringe Kosten, Kurze Wirkdauer	Fluktuation der Plasmaspiegel, häufige Injektionen
	Testosteron undecanoat in sterilem Rizinusöl	1000mg alle 10-14Wochen	Stabile Plasmaspiegel, seltenere Injektionen	Schmerzen an der Injektionsstelle, Kein schnelles Absetzen bei NW möglich.
Transdermal	Testosteron 1-2% (Gel)	50-100mg/die	Stabiler Plasmaspiegel	Hautreizung, tägliche Anwendung
	Testosteron (Pflaster)	50-100mg/die	Stabiler Plasmaspiegel	Übertragung bei Hautkontakt, tägliche Anwendung
	Dihydrotestosteron 2,5% (Gel)	34-70mg/die	Stabiler Plasmaspiegel, Anwendung bei Gynäkomastie	Übertragung bei Hautkontakt, tägliche Anwendung
Transmucosal	Testosteron (buccal)	60mg, 3x/die	Stabiler Plasmaspiegel	Reizung der Mundschleimhaut, unangenehmer Geschmack.
	Testosteron (nasal)	33mg, 3x/die	Stabiler Plasmaspiegel	Nasale Reizung

Therapie – Nebenwirkungen

Kardiovaskulär:

- Erhöhte Flüssigkeitsretention unter Therapie kann eine schwere Herzinsuffizienz verschlechtern.
- Uneinheitliche Datenlage bezüglich Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen unter Therapie.

Erythrozytose:

- Relativ häufig (5-15%) mit Hämatokrit-Anstieg >54%, CAVE: **Embolierisiko!**
- Umgehende Therapiepause bis Normalisierung des Hämatokrit. Vorsichtiger Wiederbeginn

Fertilität:

- Vollständiges Erliegen der Spermatogenese. In den meisten Fällen nach Pausieren wieder reversibel.

Pulmonal:

- Selten Allergie/Asthma-Anfall mit schwerer Hustenanfälle/Atemnot bei i.m.-Injektionen (v.a. in Verbindung mit Rizinusöl)

Lokal (bei transdermaler/transmucosaler Anwendung):

- Reizung von Schleimhäuten
- Hautirritationen und vermehrtes Haarwachstum

Therapie - Gonadotropinsubstitution

Indikation:

- Sekundärer Hypogonadismus
- Männer mit bestehendem Kinderwunsch

Therapieschema:

- Beginn in der Regel mit hCG 250 IU 2x/Woche unter Kontrolle der Testosteronspiegel
- Steigerung der Dosis bis auf 1000 - 2000 IU 2x/Woche.
- Ziel: Erreichen normwertiger Testosteronspiegel
- Bei unzureichender Wirkung, Hinzufügen von FSH 75 IU 3x/Woche
- Spermogrammkontrolle alle 3 Monate
- Prinzipiell stehen als Therapie Optionen hCG oder FSH (aus dem Urin von Schwangeren extrahiert oder rekombinant) zur Verfügung.
- Über eine Therapie mit rekombinantem LH bei Männern existieren keine Daten. Jedoch annehmbar ungünstiges Präparat aufgrund der kurzen Plasma-Halbwertszeit.

Therapie – Gonadotropinsubstitution

Wirkstoff	Form	Standarddosierung	Vorteile	Nachteile
hCG	Extrahiert	1000-2000 IU, 2x/Woche	Geringe Kosten	Mehrfach wöchentliche Applikation
	Rekombinant		Keine klinischen Vorteile gegenüber extrahiertem hCG	
LH	Rekombinant	Keine Daten bei Männern		
FSH	Extrahiert	75-150 IU, 3x /Woche	Teilw. Verbesserung der Wirkung von hCG in Kombination.	Mehrfach wöchentliche Applikation, Hohe Kosten.
	Rekombinant			

Follow-Up

	Parameter	Baseline	3 Monate	6-12 Monate	Jährlich
Klinisch	Symptomatik	X	X	X	X
	Hüftumfang	x	X	X	X
	DRU	X	X	X	X
	Blutdruck	X	X	X	X
Biochemisch	PSA	X	X	X	X
	Hämatokrit/Blutbild	X	X	X	X
	Testosteron (gesamt)	X	X	X	X
	Fettstoffwechsel/Hb A1c/Glukose	X		X	X
Apparativ	Knochendichte / DEXA	X			(X nach 18-24 Monaten)

Testosteronsubstitution & Prostatakarzinomrisiko

Grundsätzliche Überlegung:

Könnte ein hormon-abhängiges Karzinom, wie das Prostatakarzinom bei Patienten unter Testosteronsubstitution häufiger oder in aggressiverer Form auftreten?

Evidenz:

1. Zusammenhang zwischen erhöhten Testosteronspiegeln und Prostatakarzinominzidenz konnte wiederholt **nicht** nachgewiesen werden. (*Lopez D.S. et al; Transl Androl Urol (2017)*)
2. Patienten mit erniedrigten Testosteronwerten scheinen **seltener** niedrig/intermediate-risk Prostatakarzinome zu entwickeln, jedoch **häufiger** high-risk Prostatakarzinome. (*Lopez D.S. et al; Transl Androl Urol (2017), Watts E.L. et al; Eur Urol (2018)*)
3. Testosteronsubstitution scheint **keinen** Einfluss auf PSA-Spiegel oder die Entstehung von Prostatakarzinomen zu haben. (*Boyle P. et al; BJU Int (2016), Haider A. et al; J Urol (2015), Wallis C.J. et al; Lancet Diabetes Endocrinol (2016)*)

 **Bislang besteht kein Hinweis auf Risiken einer Testosteronsubstitution bezüglich der Prostatakarzinomgenese.**

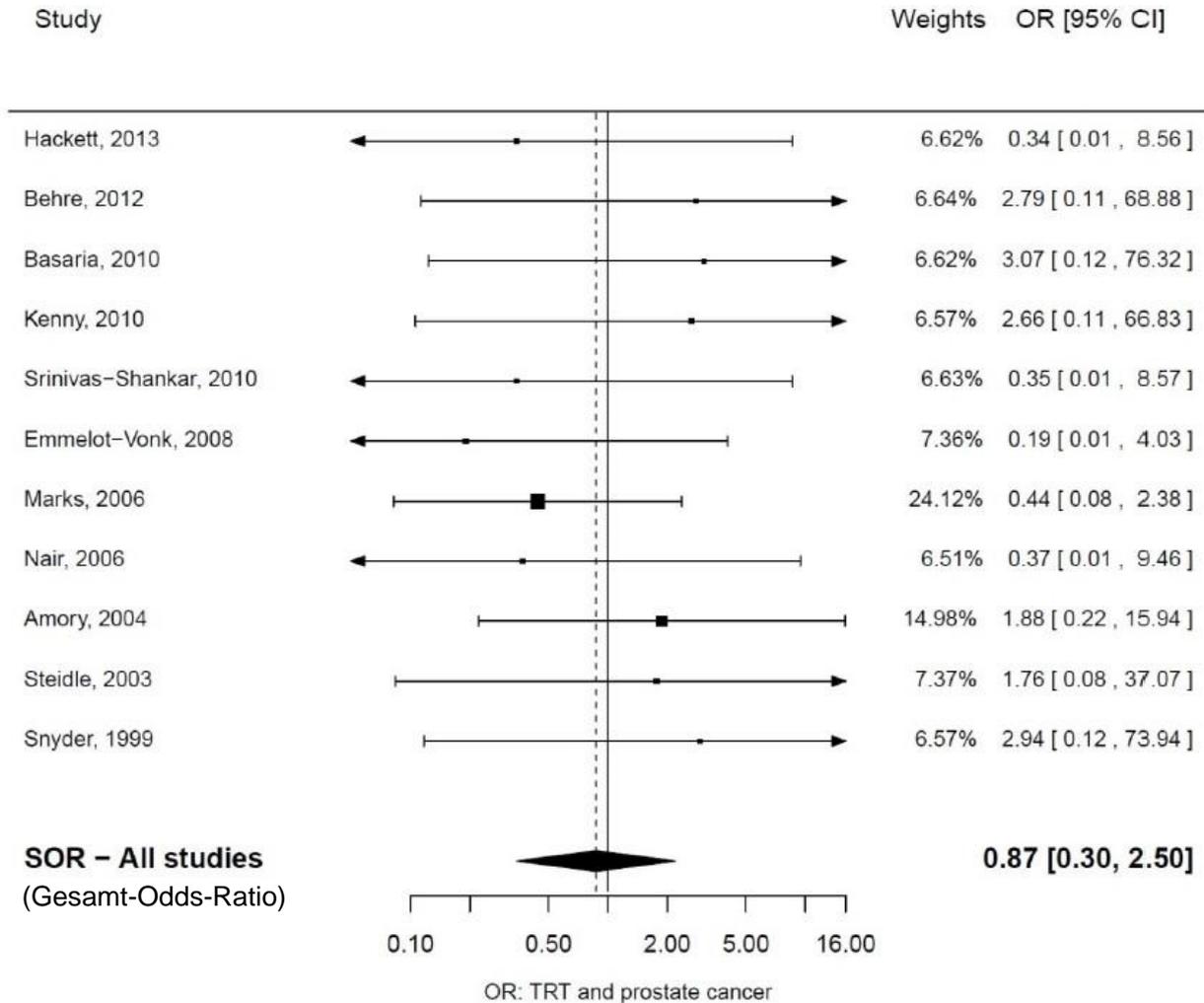
Testosteronsubstitution & Prostatakarzinomrisiko

Risiko einer Testosteron-Substitutionstherapie für die Entstehung von Prostatakarzinomen

- Meta-Analyse (11 Studien)
- 2213 Patienten in der Substitutions- und 1456 in der Kontrollgruppe

➔ Kein signifikanter Unterschied bezüglich Neudiagnose eines Prostatakarzinoms.

➔ Zudem kein signifikanter Unterschied bezüglich PSA-Erhöhung.



Besonderheit - Prostatakarzinompatienten

Therapie von kurativ behandelten Patienten:

9.5	Evidenzbasiertes Statement/Empfehlung	geprüft 2018
Statement	Eine Testosteronsubstitution nach kurativer Therapie eines Patienten mit Prostatakarzinom und Zeichen von Hypogonadismus kann die Lebensqualität verbessern.	
Empfehlungsgrad B	Der Einfluss auf das Rezidivrisiko ist aufgrund der Datenlage gegenwärtig unklar, deswegen sollte eine besondere Aufklärung und Überwachung des Patienten erfolgen.	

Besonderheit - Prostatakarzinompatienten

Datengrundlage:

- Sehr begrenzt: Wenige Fallserien ohne Kontrollgruppe
- Kein Hinweis auf höhere Rezidivrate bei kurativ behandelten Patienten

Leitlinienaussage:

- Ggf. bei klinisch **schwer symptomatischen** Patienten mit nachgewiesenem Testosteronmangel nach kurativer Therapie eines Prostatakarzinoms
- Potenzielle Vorteile: Reduktion von Symptomen und Risiken des Testosteronmangels sowie eine erhebliche Steigerung der Lebensqualität

➔ Testosteronsubstitution nicht grundsätzlich ausschließen

➔ ausführliche Aufklärung

➔ engmaschige Überwachung

Zusammenfassung

1. Die Testosteronproduktion nimmt ab dem 50. Lebensjahr um ca. 0,4% bzw. 1,3% (freies Testosteron) pro Jahr ab.
2. Die Diagnostik beinhaltet eine symptomorientierte Anamnese, eine Untersuchung der Hoden (inklusive Sonografie) sowie die laborparametrische Untersuchung der Hypophysen-Gonadenachse.
3. Bei primärem Hypogonadismus sollte eine Testosterontherapie mit kurzwirksamen Präparaten begonnen und nach entsprechender Erfolgskontrolle mit langwirksamen Präparaten fortgesetzt werden. Bei sekundärem Hypogonadismus sollte im Falle eines bestehenden Kinderwunsches eine Therapie mit hCG ggf. in Kombination mit FSH durchgeführt werden.
4. Bei Patienten mit einer aktiven Prostatakarzinom- oder Mammakarzinomerkrankung ist eine Substitutionstherapie kontraindiziert.
5. Bei Patienten mit kurativ behandeltem Prostatakarzinom ist die Datenlage bezüglich Rezidivrisiko unter Substitution unklar und sollte im Einzelfall entschieden werden.



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Kontakt:

PD Dr. med. habil. Christer Groeben
Christer.Groeben@uniklinikum-dresden.de
Telefon: 0351 458-18399

Adresse:

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der TU Dresden AöR
Klinik und Poliklinik für Urologie
Direktor: Prof. Dr. med. C. Thomas
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden