

Zu niedrige Testosteronspiegel

Worauf müssen Sie bei der Hormonsubstitution achten?

Pathologisch niedrige Testosteronspiegel sind bei der überwiegenden Mehrzahl der Betroffenen mit einer Vielzahl von Symptomen und generell reduzierter Lebensqualität verbunden. Eine Substitution wird heute als wirksam und weitgehend sicher betrachtet.

Hypogonadismus ist eine klare Indikation für eine Testosteronsubstitution. Dabei handelt es sich, so Prof. Dr. Stefan Arver vom Karolinska Institut in Stockholm, um eine klinische Diagnose, die anhand der Laborwerte und der Symptomatik gestellt wird. «Zahlen alleine genügen dafür nicht», sagt der Experte. Allerdings ist das Labor von hoher Bedeutung. Das gesamte Serumtestosteron soll aus einer am Morgen zwischen 7 und 10 Uhr vom nüchternen Patienten entnommenen Blutprobe bestimmt werden. Liegt der Wert über 12 nmol/l, ist vermutlich alles in Ordnung, unter 8 nmol/l sind wahrscheinlich Symptome vorhanden. Dazwischen liegt eine Grauzone, in der diagnostisches Geschick gefragt ist. Arver: «Der Zusammenhang zwischen Symptomen und Testosteronwerten ist nicht immer eindeutig. Manche Männer entwickeln bereits Symptome, wenn sie sich noch im Normalbereich bewegen. Bei anderen treten auch bei auffällig niedrigen Werten keinerlei Beschwerden auf.» Dennoch sind die Laborwerte wichtig für die Indikationsstellung zur Therapie. Denn Symptome, die bei Testosteronspiegeln jenseits der 12 bis 15 nmol/l auftreten, reagieren in der Regel nicht auf eine Substitution, während niedrige Werte eine klare Indikation für die Substitution bedeuten.

Laborwerte unterstützen die Entscheidung

Zusätzliche Laborwerte helfen bei der Entscheidung zur Substitution. So erlaubt eine Bestimmung des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) eine Abschätzung des freien Testosterons. Aussagekraft hat nicht zuletzt auch das luteinisierende Hormon (LH). Erhöhte Spiegel sprechen für eine Unterfunktion der Hoden, die die Hypophyse durch verstärkte Stimulation über die LH-Ausschüttung zu kompensieren versucht. Niedrige LH-Spiegel haben hingegen wenig Aussagekraft, es sei denn, sie sind extrem niedrig, denn das spräche laut Arver für sehr seltene Erkrankungen wie zum Beispiel einen Tumor der Hypophyse.

Die Symptomatik des Hypogonadismus ist extrem vielfältig und umfasst metabolische, sexuelle und psychologische Symptome. Typisch sind Zunahme von Körperfett bei Abnahme an Muskelmasse, Insulinresistenz, Mangel an Energie und Fatigue sowie Verlust an Libido und schliesslich erektile Dysfunktion. Auch Anämie, Osteoporose und kognitive Einschränkung sowie zahlreiche weitere Beschwerden und Erkrankungen kommen vor. Diese Vielfalt der Symptome erschwert die Differenzialdiagnose, beispielsweise gegenüber psychiatrischen Erkrankungen. Dabei ist die Symptomatik auch vom Ausmass des Testosteronmangels abhängig. Arver verweist auf Studiendaten, die zeigen, dass bereits unter 15

nmol/l vermehrt Libidoverlust und Kraftlosigkeit auffallen, während erektile Dysfunktion und Hitzewallungen erst bei sehr niedrigen Spiegeln unter 8 nmol/L hinzukommen. Die EMAS-Studie identifizierte eine reduzierte Frequenz morgendlicher Erektionen ab einem Testosteronspiegel von 11 nmol/l und reduzierte Kraft ab 13 nmol/l. Auch in dieser Arbeit trat erektile Dysfunktion erst ab 8 nmol/l vermehrt auf (1).

Diabetes und Hypogonadismus: Wechselseitiges Risiko

Eine Metaanalyse von Studien zur Symptomatik des Testosteronmangels zeigte auch ein deutlich erhöhtes Risiko eines Typ-2-Diabetes (2). Umgekehrt ist auch ein bestehender Typ-2-Diabetes, insbesondere in Kombination mit Übergewicht, ein Risikofaktor für Hypogonadismus. Arver: «Je nach Altersgruppe zeigen bis zu 50 Prozent der Typ-2-Diabetiker niedrige Testosteronspiegel. Man kann Typ-2-Diabetes nicht mit Hypogonadismus gleichsetzen, aber viele dieser Männer profitieren sehr deutlich von einer Testosteronsubstitution. Auch bei Männern mit koronarer Herzkrankheit ist ein Testosteronmangel häufig.» Darüber hinaus ist eine ganze Reihe weiterer Erkrankungen wie chronische Niereninsuffizienz, HIV-Infektion, COPD oder Rheuma mit Hypogonadismus assoziiert, beziehungsweise kann dieser auch iatrogen infolge langdauernder Behandlung mit Opioiden, Kortikosteroiden oder nach onkologischen Chemotherapien auftreten. An einen Testosteronmangel sollte, so Arver, auch bei Männern mit Infertilität in der Anamnese gedacht werden.

Testosteronsubstitution

Die Substitution von Testosteron führt in der Regel innerhalb relativ kurzer Zeit zu einer Zunahme der Muskelmasse. Nicht übersehen werden sollte dabei auch die Rolle des Östrogen, das über die Aromatase aus Testosteron produziert wird. Studiendaten zeigen, dass Testosteron-Substitution bei gleichzeitiger Blockade der Aromatase zu einer Zunahme des abdominalen Fetts führt. Auch die Normalisierung der sexuellen Funktion benötigt den Synergismus von Testosteron und Östrogen (3).

Wie steht es um die kardiovaskuläre Sicherheit?

Hinsichtlich der Sicherheit müsse bei der Bewertung der verfügbaren Daten genau auf deren Qualität geachtet werden, so Prof. Dr. John Mulhall, Direktor des Sexual & Reproductive Medicine Program am Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York. Epidemiologische Daten zeigen jedenfalls, dass niedrige Testosteron-Spiegel sowohl mit erhöhter Gesamt-

Mortalität als auch erhöhter kardiovaskulärer Mortalität assoziiert sind. In einer Metaanalyse wurde die Zunahme der kardiovaskulären Mortalität mit 25 Prozent beziffert (4). Allerdings wurden in den vergangenen Monaten verstärkt Berichte publiziert, die den Verdacht einer Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse unter Testosteronsubstitution nähren. Im besonderen juristischen Umfeld der USA hat das zu einem verstärkten Interesse der Rechtsanwälte an den urologischen Patienten geführt. Angestossen wurde die Diskussion durch die TOM-Studie, die im Jahr 2009 wegen erhöhten Auftretens kardiovaskulärer Events im Testosteronarm gestoppt wurde (5). Das Vorgehen sei insofern ungewöhnlich gewesen, als kardiovaskuläre Sicherheit weder primärer noch sekundärer Endpunkt der Studie war und unter «CV and atherosclerotic events» alles zusammengefasst war, was auch nur im entferntesten ein kardiovaskuläres Ereignis hätte sein können, darunter beispielsweise vom Patienten berichteter Brustschmerz oder ein Ödem. Darüber hinaus wurde die Studie so früh beendet, dass nur 176 Patienten für mehr als 12 Wochen mit Testosteron behandelt werden konnten. Mulhall: «Im Hinblick auf die kardiovaskuläre Sicherheit waren auch die Gruppen nicht gut gematcht. In der Testosterongruppe nahmen mehr Patienten Antihypertensiva, litten unter Dyslipidämie oder bekamen Statine.» Auch an einer retrospektiven Studie, die unter Testosteron-substituierten Veteranen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko fand (6), lässt der Experte kein gutes Haar. Insbesondere sei die Statistik, die erst durch massive Korrekturversuche zu den publizierten Ergebnissen kommt, unüblich und schwer nachvollziehbar. Mittlerweile mussten die Autoren auch bereits zwei Errata veröffentlichen.

Empfehlungen der Guidelines

Die grosse Sorge bei der Verschreibung von Testosteron ist jedoch das Auftreten von Prostatakrebs. «Dass Testosteron das Wachstum von Prostatakarzinomen fördert, ist hinlänglich bekannt», sagt Prof. Dr. Gert Dohle vom niederländischen Erasmus Medical College. Allerdings gäbe es keine Evidenz, dass eine Testosterontherapie das Risiko erhöhe, Prostatakrebs zu entwickeln oder ein klinisch unauffälliges Karzinom in ein klinisch relevantes Stadium zu überführen. Dies werde auch in den aktuellen Guidelines festgehalten (7). Dohle: «Die Frage ist jedoch, ob man Männern mit einem signifikanten Risiko eines Prostatakarzinoms Testosteron geben darf. Zu dieser Frage haben wir kaum Evidenz.» So wisse man, dass Männer mit Klinefelter-Syndrom eine geringere Prostatakrebs-Sterblichkeit haben als die männliche Normalbevölkerung. Auch konnte mit Finasterid eine Reduktion des Prostatakarzinomrisikos um 25 Prozent erreicht werden – allerdings um den Preis einer höheren Inzidenz von Tumoren mit hohem Gleason Score (8). Eine Metaanalyse von Studien zur Testosteronsubstitution zeigt in der Therapiegruppe eine numerisch, jedoch nicht signifikant erhöhte Häufigkeit von Prostatakar-

zinomen. Das Risiko von «prostatabezogenen Ereignissen» war unter Testosteron um den Faktor 1,8 erhöht, wobei jedoch eine höhere Zahl von Prostatabiopsien massgeblich für das Resultat verantwortlich ist (9). Dohle verweist auf eine kleine Zahl publizierter Fälle, in denen sogar Patienten nach radikaler Prostatektomie und Bestrahlung Testosteronsubstitution erhielten und keine ungewöhnlich hohen Rezidivraten zeigten. Eine Erklärung dafür liefert ein kürzlich publiziertes Modell, demzufolge aufgrund einer Sättigung des Androgenrezeptors ab dem Kastrationsniveau höhere Testosteronspiegel keinen Einfluss mehr auf ein Prostatakarzinom haben (10). Daher empfehlen die EAU-Guidelines vor Beginn einer Testosterontherapie eine hämatologische und kardiovaskuläre Abklärung sowie Untersuchung von Brust und Prostata. 3, 6 und 12 Monate nach Beginn der Therapie sollten Hämatokrit, Hämoglobin und PSA kontrolliert werden. Nach Behandlung eines lokalisierten Prostatakarzinoms sollte 1 Jahr (ohne PSA-Rezidiv) abgewartet werden, ehe eine Testosteron-Therapie begonnen wird (11).

Reno Barth

Literatur:

1. Wu FC et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010; 363 (2): 123–135.
2. Bhasin S et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (8): 2430–2439.
3. Finkelstein JS et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med.* 2013; 369 (11): 1011–1022.
4. Araujo AB et al. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (10): 3007–3019.
5. Basaria S et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010; 363 (2): 109–122.
6. Vigen R et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 2013; 310 (17): 1829–1836.
7. Wang C et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *J Androl.* 2009; 30 (1): 1–9.
8. Thompson IM et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349 (3): 215–224.
9. Calof OM et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005; 60 (11): 1451–1457.
10. Khera M et al. A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications. *Eur Urol.* 2014; 65 (1): 115–123.
11. Dohle GR et al. Guidelines on Male Hypogonadism. www.uroweb.org

Quelle: «Andrology in healthy ageing», 29. Jahreskongress der European Association of Urology, 11. bis 15. April 2014 in Stockholm.