

Prof. Dr. med. Mirjam Christ-Crain, Basel und PD Dr. med. Alexander Müller, Zürich im Gespräch über

Management des Testosteronmangels

Ein unbehandelter Testosteronmangel hat verschiedenartige Konsequenzen für den Patienten. Dabei spielen die mannigfaltigen Ursachen ebenso eine Rolle wie das Ausmass und der Zeitpunkt des Auftretens. Der Urologe PD Dr. med. Alexander Müller, Zürich und die Endokrinologin Prof. Dr. med. Mirjam Christ-Crain, Basel, diskutierten die verschiedenen Facetten des Testosteronmangels im Hinblick auf Ursachen, Symptomatik und therapeutische Möglichkeiten.

? **Wie häufig tritt Testosteronmangel auf? Welche Altersgruppe ist hiervon am häufigsten betroffen?**

Dr. Müller: Wenn wir von einem Altershypogonadismus sprechen, dann liegt die Prävalenz eines symptomatischen Testosteronmangels wahrscheinlich etwa zwischen 6 und 12%. Hypogonadismus tritt bei älteren Männern, Männern mit Übergewicht und bei allgemein schlechterem Gesundheitszustand häufiger auf.

? **Welches sind die Ursachen eines Testosteronmangels und wie äussert sich dieser?**

Dr. Müller: Allgemein nimmt der Testosteronspiegel im Alter ab. Kommen dann noch chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipidämie oder auch Adipositas, Rauchen, übermässiger Alkoholkonsum und mangelhafte Ernährung hinzu, dann kann dies zu Testosteronmangel führen. Symptome infolge eines Hypogonadismus können sich in psychischer, körperlicher und/oder sexueller Hinsicht äussern. Der Patient ist reizbar, nervös, ängstlich oder auch depressiv verstimmt. Auch Gedächtnisschwäche und Konzentrationsstörungen können sich bemerkbar machen. Körperliche Anzeichen reichen von ungewöhnlichem übermässigem Schwitzen, Schlafstörungen und Müdigkeit über Muskel- und Gelenksbeschwerden bis hin zu Schlafstörungen, Antriebsarmut und Gewichtszunahme. Am häufigsten wird verringertes sexuelles Verlangen konstatiert und damit assoziiert verminderte sexuelle Aktivität, Erektionsstörungen und auch Hitzewallungen. Diese Symptome können jedoch viele andere Ursachen haben und müssen keinesfalls exklusiv mit Testosteronmangel einhergehen. Dennoch sollte, wenn beim alternden Mann derartige Symptome auftreten, daran gedacht werden, Testosteronwerte im Blut zu bestimmen.

? **Testosteronmangel ist mit verschiedenen Begleiterkrankungen, u.a. mit Insulinresistenz assoziiert. Wie hoch ist die Prävalenz des Testosteronmangels bei adipösen Patienten mit Insulinresistenz, Patienten mit Typ-2 Diabetes und Patienten mit metabolischem Syndrom?**

Prof. Christ-Crain: Das hängt natürlich vom Grenzwert ab, mit dem man einen Testosteronmangel definiert. Laut einer Studie von Mulligan et al. aus dem Jahr 2006 beträgt die Prävalenz tiefer Testosteronspiegel (in dieser Studie definiert mit einem eher hohen Grenzwert von $<300\text{ ng/ml} = \text{ca. } 10.5\text{ nmol/L}$) 42% bei Hypertoniepatienten, 50% bei Diabetikern und sogar 52% bei adipösen Patienten. In dieser Studie wurde jedoch nur die Präva-



**PD Dr. med.
Alexander Müller**



**Prof. Dr. med.
Mirjam Christ-Crain**

lenz tiefer Testosteronspiegel erfasst und nicht auch mögliche Symptome eines Hypogonadismus. Darüber hinaus ist bei tiefer gewählten Testosteron-cutoffs ($<8\text{ nmol/L}$) natürlich auch die Prävalenz etwas tiefer.

? **Welcher Zusammenhang besteht zwischen den oben genannten Insulin-resistenten Zuständen und einem Testosteronmangel?**

Prof. Christ-Crain: Das Fettgewebe als das grösste „endokrine Organ“ setzt Adipozytokine, $\text{TNF-}\alpha$, Interleukine und Adiponektin frei. Und es besteht die Hypothese, dass inflammatorische Zytokine durch Hemmung der Hypothalamo-Hypophysen-Gonaden-Achse zur Senkung

der Testosteronspiegel führen. In verschiedenen Studien konnte eine Assoziation zwischen tiefen Testosteronwerten und Insulinresistenz, Adipositas (insbesondere viszeraler Adipositas), Dyslipidämie und arterieller Hypertonie gezeigt werden, also alles Komponenten des metabolischen Syndroms. Die Mehrzahl der epidemiologischen Studien fand tiefe Testosteronwerte bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die ferner mit höherer Mortalität verbunden zu sein scheinen. Allerdings bleibt unklar, ob tiefes Testosteron die Ursache für kardiovaskuläre Events/erhöhte Mortalität ist oder die Konsequenz der zugrundeliegenden Komorbiditäten. Diese Frage muss mit Interventionsstudien zu Testosteron-Substitution und Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse/Mortalität geklärt werden.

? **Welche therapeutischen Massnahmen können einem Testosteronmangel entgegenwirken?**

Dr. Müller: Allgemein kann eine gesunde Lebensführung mit ausgewogener Ernährung und regelmässiger sportlicher Aktivität unter Vermeidung von Nikotin und übermässigem Alkoholkonsum d.h. die Reduzierung der Risikofaktoren dazu beitragen, dass Testosteronmangel seltener auftritt bzw. symptomatischer Hypogonadismus positiv beeinflusst wird. Zusätzlich können dadurch die Blutzuckerwerte, der Blutdruck und auch das Lipidprofil im Blut verbessert werden.

? **Welche therapeutischen Möglichkeiten gibt es, um diese ursächlich miteinander verknüpften Krankheiten positiv zu beeinflussen?**

Prof. Christ-Crain: Therapeutisch hat man einerseits die Möglichkeit, die Insulinresistenz zu verbessern und somit auch den Testosteronspiegel. Indem man beispielsweise Gewicht abnimmt, kann der Testosteronspiegel wieder erhöht werden. Laut einer Studie von Camacho aus dem Jahr 2013 steigen die Testosteronspiegel bei einer Gewichtsabnahme von 10-15% des Körpergewichts um fast 2 nmol/L an. Umgekehrt bei Gewichtszunahme sinken diese entsprechend ab. Auf der anderen Seite wurde gezeigt, dass eine Testosterontherapie die Symptomatik des metabolischen Syndroms teilweise verbessern kann. Beispielsweise nimmt unter Testosterontherapie die Fettmasse ab und die Magermasse zu. Andere Studien wiesen eine Verbesserung der

Insulinresistenz sowie der HbA1c Werte nach. Ob dies letztendlich auch einen positiven Einfluss auf das erhöhte kardiovaskuläre Risiko ausübt, das mit dem metabolischen Syndrom einhergeht, ist nach wie vor umstritten. Eine Studie musste frühzeitig gestoppt werden, da unter Testosterontherapie das kardiovaskuläre Risiko sogar zunahm. Dies war der Fall bei älteren Männern mit Komorbiditäten und eingeschränkter Mobilität. Für die Beantwortung dieser Frage bedarf es daher weiterer und grosser Interventionsstudien.

? Welche Möglichkeiten gibt es, um einen Testosteronmangel zu diagnostizieren?

Dr. Müller: Ein Altershypogonadismus liegt dann vor, wenn zum einen wiederholt bestätigte zu niedrige Testosteronwerte im Blut (vorzugsweise am Morgen) vorliegen und zum anderen daraus Symptome für den Betroffenen resultieren. Symptome eines Testosteronmangels variieren und sind abhängig vom Alter des Betroffenen bei Beginn des Testosterondefizits, der Dauer und dem Schweregrad. Allerdings gibt es keinen einheitlich definierten Testosteron-Schwellenwert. Ein sogenannter Graubereich besteht bei Werten des Gesamttestosterons zwischen 8 und 12 nmol/L bzw. des freien Testosteron zwischen 220 und 250 pmol/L. Von absolutem Mangel darf bei Werten niedriger als 8 nmol/L für das Gesamt- und bei Werten unter 220 pmol/L für das freie Testosteron ausgegangen werden. International besteht die Übereinkunft, dass bei Gesamttestosteron-Werten über 12 nmol/L keine Testosteron-Ersatztherapie benötigt wird.

? Wann sollte bei Diabetikern der Testosteronspiegel bestimmt und wann mit Testosteron substituiert werden?

Prof. Christ-Crain: Die Guidelines der Endocrine Society 2010 empfehlen eine Testosteronbestimmung bei Patientengruppen mit erhöhter Prävalenz von tiefen Testosteronspiegeln, also auch bei Patienten mit Typ-2 Diabetes. Ich selbst bestimme die Testosteronspiegel bei Patienten mit metabolischem Syndrom oder Typ-2 Diabetes relativ häufig, allerdings primär, wenn in der Anamnese auch eine Klinik oder Symptome vorhanden sind, die suggestiv sind für einen Hypogonadismus, da ich nur dann auch eine Therapie durchführen würde.

? Welche Behandlungsmöglichkeiten sind in der Schweiz zugelassen?

Dr. Müller: Zugelassen zur Testosteron-Substitution sind einerseits Produkte, welche täglich auf die Haut aufgetragen und entsprechend

resorbiert werden als auch andererseits Produkte zur intramuskulären Injektion, welche in regelmässigen Abständen wiederholt werden müssen. Der Vollständigkeit halber sei auch die Tablettenform erwähnt, die allerdings aufgrund eines sogenannten hohen first-pass Effekts mit vorzeitigem Abbau in der Leber und starker individueller Resorptionsschwankungen sehr limitiert ist. Der Patient sollte stets gut über zu erwartende Benefits und Risiken bzw. Nebenwirkungen informiert werden.

? Welche therapeutischen Ziele können erreicht werden?

Prof. Christ-Crain: Bei Patienten mit metabolischem Syndrom und tiefen Testosteronwerten kann die Fettmasse reduziert und die Magermasse erhöht werden. Zudem können laut gewissen Studien die Insulinresistenz und die HbA1c-Werte verbessert werden. Wo es noch keine konklusiven Daten gibt, ist in Hinblick auf die kardiovaskulären Ereignisse oder die Mortalität. Hier braucht es grosse, langjährige Interventionsstudien.

? Welchen Nutzen kann eine Testosteron-Substitution haben?

Dr. Müller: Unter Testosteron-Ersatztherapie darf eine Verbesserung der Libido und Erektionsfähigkeit, aber auch der Energie und der Stimmung des Patienten erwartet werden. Ferner geht mit der Reduktion des Körperfetts die Erhöhung der Muskelmasse einher. Daneben werden Zucker- und Fettstoffwechsel, sowie Blutdruckprofil und Knochenstabilität bzw. -dichte positiv beeinflusst.

? Gibt es Risikofaktoren oder Kontraindikationen, die gegen eine Substitution sprechen?

Dr. Müller: Klar kontraindiziert ist eine Testosteron-Ersatztherapie bei Vorliegen eines Mammakarzinoms und eines unbehandelten Prostatakarzinoms. Entsprechend sollte vor einer Testosterongabe ein erhöhter PSA-Blutwert weiterführend abgeklärt werden. Allerdings zeigten jüngste Studien, dass eine Testosteron-Ersatztherapie das Risiko für eine Neuentstehung eines Prostatakarzinoms nicht erhöht. Vorsicht ist ebenfalls bei starken Miktionsstörungen aufgrund einer gutartigen Prostata-Vergrösserung geboten. Sollte noch Kinderwunsch bestehen, würde eine Testosteron-Ersatztherapie die Spermatogenese unterdrücken. Auch ein Hämatokritwert über 0.54 ist ein Risikofaktor. Trotz Fehlens prospektiver Studien zur Risikoabschätzung venöser Thromboembolien bei Männern unter Testosteron-Ersatztherapie muss generell vor potentiellen venösen

Blutgerinnseln gewarnt werden. Zusätzlich hält eine Debatte über das erhöhte Risiko gewisser Testosteron-substituierter Patienten hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse an. Männer mit präexistierenden kardiovaskulären Erkrankungen, venösen Thrombosen oder Herzinsuffizienz, welche einer Testosteron-Ersatztherapie bedürften, sollten mit erhöhter Vorsicht behandelt werden.

? Wie sind Ihre praktischen Erfahrungen mit der Testosteron-Substitution? Wie wird diese von Patienten akzeptiert und getragen?

Dr. Müller: Wenn die Indikation zur Testosteron-Ersatztherapie im gemeinsamen Konsens mit dem Patienten gestellt wird, sollte der Patient, wie bereits erwähnt, in vollem Umfang über Risiken und Nutzen informiert sein. Die Akzeptanz der zur Verfügung stehenden Applikationsformen ist unterschiedlich. Kurzwirksame Produkte sollten anfangs bei Initiierung der Therapie angewendet werden, da im Falle einer Unverträglichkeit oder von Nebenwirkung besser und schneller eingegriffen werden kann. Die Verträglichkeit der Testosteron-Ersatztherapie ist in der Regel sehr gut. Das eventuelle Auftreten sogenannter Geheimratsecken am Haaransatz oder leicht fettiger Haut wird von der grossen Mehrheit der Patienten sehr gut toleriert.

? Worauf ist während einer Testosteron-Behandlung zu achten? Ist eine Überwachung notwendig, und wenn ja welcher Parameter?

Dr. Müller: Ziel einer Testosteron-Ersatztherapie sollte es sein, die Testosteronspiegel wieder in einen mittleren physiologischen Bereich zwischen 14 und 18 nmol/L zu bringen. Gleichzeitig dient die Therapie der Verbesserung der Symptome des Testosteronmangels. Kontrollen sollten im ersten Jahr 3, 6 und 12 Monate nach Therapiebeginn erfolgen und anschliessend jährlich fortgesetzt werden. Besonderes Augenmerk sollte auf eine digital-rektale Untersuchung, eine Brustuntersuchung und Miktions Symptome gelegt werden. Neben dem Testosteronwert sollten im Blut auch Hämoglobin, Hämatokrit, Leberenzyme und der PSA-Wert bestimmt werden.

Kurzfachinformation: siehe Seite 43

IMPRESSUM

Interview und Redaktion: Dr. Heidrun Ding

Unterstützt von Bayer (Schweiz) AG, Zürich

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach