

Aktuelles

Gesellschaft

Mitgliedersuche

Andrologen in der Nähe

Leitlinien

Jahrestagungen

QuaDeGA

Journal

Forschung

Mitgliederbereich

DGA > Testosteronersatztherapie beim alternden Mann

Testosteronersatztherapie beim alternden Mann

Wissenschaftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Andrologie (DGA e.V.), der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU e.V) und des Berufsverbandes der Deutschen Urologen (BDU e.V.) zur Patienteninformation „Testosteron bei älteren Männern: Wechseljahre beim Mann – gibt es das?“ im KBV Rundbrief Januar 2017

Was ist ein Testosteronmangel und kommen Männer in die Wechseljahre? Mit dieser Fragestellung befassen sich derzeit viele Forscher, darunter auch das US-amerikanische Institute of Medicine (IOM) sowie die National Institutes of Health (NIH), die im Rahmen von sieben Studien (The T-Trials) den Einfluss einer Testosteron-Substitution bei alternden Männern untersuchen. Die Ergebnisse von drei Studien (Sexual Function Trial, Physical Function Trial, Vitality Trial) (1), in denen der Effekt auf Sexualfunktion, Vitalität und körperliche Funktionen untersucht wurde, sind nun im New England Journal, eine der höchstrangigen Fachzeitschriften, publiziert worden (1). Die DGU und die DGA nehmen mit Bezug auf diese und andere Publikationen Stellung im Hinblick auf den oben genannten Artikel der KBV.

Die Fachgesellschaften weisen zunächst differenzierend darauf hin, dass ein Testosteronmangel beim Mann verschiedene Ursachen haben kann. Zum einen kann es sich um Hodenschädigungen verschiedener Art handeln, zum anderen um Störungen der zentralen Steuereinheiten der Hoden (und anderen endokrinen Organe) im Gehirn: der Hypophyse oder des Hypothalamus. Diese Männer weisen ein eindeutiges Testosterondefizit auf, das mit Beschwerdebildern wie Erektionsstörungen, Libidoverlust, Antriebslosigkeit, Niedergeschlagenheit bis Depressivität, Verlust von Muskel- und Knochenmasse, Zunahme von Körperfett, Anämie und auch Insulinresistenz einhergeht. Die Behandlungsindikation wird auch in entsprechenden Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) eindeutig bejaht. Natürlich betreffen solche Ursachen des Testosteronmangels auch ältere Männer.

Zudem gibt es eine dritte Form des Testosteronmangels, die mit dem Alter und anderen Faktoren wie Übergewicht und einem allgemein schlechten Gesundheitszustand (wie bei allen chronischen Erkrankungen) zusammenhängt. Dazu gehören insbesondere Grunderkrankungen wie das metabolische Syndrom und Diabetes mellitus Typ2. Dabei ist klar, dass es sich um einen Kreislauf handelt: zum einen fördert ein zu niedriger Testosteronspiegel die Entstehung von Stoffwechselkrankheiten, zum anderen verstärken bereits bestehende Stoffwechselerkrankungen den Testosteronmangel. Ein solcher Hypogonadismus stellt für die Gesundheit des Mannes daher ein Risiko dar. Es wird von den Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft Urologie, Deutsche Gesellschaft für Andrologie und European Association of Urology) empfohlen, bei Patienten mit Beschwerden genau hinzuschauen und bei einem klinischen Verdacht auf einen Hypogonadismus die Testosteronwerte zu untersuchen.

Die EAU stellt auch für diese dritte Form des Testosterondefizits eine Behandlungsindikation in ihrer aktuellen Leitlinie 2016 fest.

Für die oben zitierten T-Trials wurden über 50.000 Männern gescreent und letztlich 790 Probanden im Alter von über 65 Jahren nach detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt, deren Testosteronserumspiegel unter 275 ng/dl lagen (ca 9.5 nmol/L) und die die **typischen Symptome wie Abgeschlagenheit, Libidoverlust und Antriebsschwäche eines Androgenmangels** aufwiesen. Sie erhielten ein Jahr lang entweder ein placebo- oder ein testosteronhaltiges Gel. Anschließend wurden Veränderungen im Hinblick auf sexuelle, vitale und physische Parameter bestimmt. Durch die Testosteron-Gabe normalisierten sich die Testosteron-Werte.

Die Auswirkungen auf körperliche und sexuelle Funktionen zeigten eine Signifikanz, wenn die Ergebnisse aller drei Studien zusammengefasst wurden. Im Testosteron- Arm **verbesserten 20,5% der Teilnehmer ihre Sechs-Minuten-Gehstrecke um 50 Meter**, im Placebo-Arm waren es 12,6%. Die Probanden der Verum-Gruppe stufen auch ihre Stimmung besser ein und zeigten **weniger ausgeprägte depressive Symptome** als die Teilnehmer der Vergleichs-Gruppe (1).

Die Rate unerwünschter Wirkungen war in beiden Gruppen ähnlich niedrig, es trat kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf und keine erhöhte Rate an Prostatakarzinomen (1). **Diese randomisierten Studien bestätigen in ihrer Gesamtheit den positiven Effekt einer Testosteronersatztherapie beim älteren Mann in Bezug auf sexuelle Parameter, aber auch auf Messwerte der Vitalität und körperlichen Leistungsfähigkeit** in deutlicher Sicherheit und widersprechen den Stellungnahmen der ÄZQ im KBV Rundbrief.

Wie sind generell Bemerkungen zum Risiko thromboembolischer Ereignisse unter Testosterongabe einzuschätzen?

Eine UK-Fall-Kontrollstudie (2) zeigt ein signifikant erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (DVT) in den ersten sechs Monaten der Testosterontherapie. Wobei nur 69 Ereignisse (0,36%) unter den 19.215 Fällen mit Testosterontherapie und 22 unter aktueller Gabe auftraten. Nicht erwähnt wird die weitaus stärkere Assoziation der Ereignisse mit Steroiden (11%) und nicht-steroidalen Antirheumatika (14%). Zudem wurden Kniegelenk-Patienten nicht ausgeschlossen, die bereits ohne eine Hormongabe veränderte Gerinnungsparameter aufweisen.

Dagegen hatte die retrospektive Analyse der US Veterans Administration Database (3) mit 71.407 Männern keine Assoziation von DVT bei 60.553 mit Testosteron substituierten Männern ergeben. Es berechnete sich jedoch **eine verminderte Inzidenz an Herzinfarkten und eine geringere Gesamtmortalität der mit einer Testosteronersatztherapie**

behandelten älteren Männer (4). Bestätigt wird dies durch die Ergebnisse eines großen Behandlungsregisters (5).

Das Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose bei Testosterongabe - wenn überhaupt existent - ist demnach deutlich niedriger (weniger als 1.5-fach) als etwa bei einem Langstreckenflug (16-fach), bei Übergewicht (2-8-fach) oder Beinverletzungen mit Immobilisierung (50-fach) (6).

Inzwischen sind auch die Teilstudien der T-Trials zur Knochendichte, Anämie, Kognition und koronarer Plaquebildung publiziert worden.

Die Knochendichte stieg im Verum-Arm vergleichbar an wie bei Gabe gängiger Osteoporose-Präparate. Die Effekte waren im trabekulären stärker als im kortikalen Knochen ausgeprägt und deutlicher in der Wirbelsäule als in der Hüfte. Die Zunahme der vertebraalen Knochenmineraldichte war begleitet von einer gesteigerten vertebraalen Knochenfestigkeit, was für den Kommentator Eric Orwoll (7) einen Skeletteffekt nahe legt. Unklar bleibt aufgrund der einjährigen Studie, ob die Frakturrate vermindert wird.

Anämien unklarer Genese lagen bei 8 % der Studienteilnehmer vor. Im Verum-Arm profitierten diese Männer – ebenso wie anämische Teilnehmer mit bekannter Ätiologie (8 %) – durch einen Anstieg des Hämoglobins (median 0,83 g/dl). Es zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen Hämoglobinzunahme, Vitalität und verlängerter Gehstrecke (8).

Da Anämien bei älteren Männern nicht selten sind, sollte bei unklarer Genese oder fehlenden Therapiemöglichkeiten der gonadale Status geprüft und gegebenenfalls Testosteron verabreicht werden. Regelmäßige Kontrollen sind dabei unabdingbar, da bei 2 % der Teilnehmer ohne Anämie ein unerwünscht starker Hämatokritanstieg erfolgte.

Die kognitiven Funktionen wurden durch Testosteron nicht verbessert (visuelles, räumliches Gedächtnis, Merkfähigkeit) (9). Was nicht heißt, dass mit der Hormongabe kein positiver psychologischer Einfluss, etwa auf Stimmung, verbunden ist, so der Kommentar zu dieser Studie (10).

Beim kardiovaskulären Risiko ergab sich im Vergleich zu Placebo eine signifikant stärkere Zunahme von nicht-kalzifizierten Plaques und totalem Plaquevolumen, aber nicht bei kalzifizierten Plaques. In beiden Prüfarmen kam es nicht zu schweren kardiovaskulären Ereignissen (11).

Dem gegenüber stehen Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten Studie mit 308 hypogonadalen Männern, bei der nach dreijähriger Therapie mit Testogel® keine Zunahme der Intima-Media-Dicke dokumentiert ist (12). Auch die aktuelle retrospektive Kohortenstudie (13) weist anhand von Versicherungsdaten (8.808 Fälle, 35.527 Kontrollen) bei einer Testosteronersatztherapie über 3,4 Jahre kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aus. Für Komposit-Endpunkte berechnete sich sogar eine verminderte Wahrscheinlichkeit [23,9 (Kontrollen) versus 16,9 pro 1.000 Personenjahre].

Die Deutschen Gesellschaften für Urologie und Andrologie weisen zusammenfassend darauf hin, dass die Testosteronersatztherapie bei Vorliegen eines Hypogonadismus die Gesundheit und das Wohlbefinden des Patienten deutlich verbessern kann. Indem der Stoffwechselhaushalt auf hormoneller Seite in eine natürliche Balance gebracht wird, lassen sich auch andere gesundheitskritische Werte wie ein zu hoher Blutzucker besser behandeln. Studien haben gezeigt, dass ein Diabetiker, der begleitend unter einem unbehandelten Hypogonadismus leidet, früher stirbt, als ein Diabetiker mit einem behandelten Testosteronmangel (14).

Insgesamt ist es wichtig, vor Beginn einer Testosteronersatztherapie den Patienten über den Nutzen der Hormone, aber auch über Nebenwirkungen wie mögliche Auswirkungen auf die Prostata oder die Fruchtbarkeit aufzuklären. Die Indikation zur Behandlung ist abhängig vom Beschwerdebild des Patienten, vom Nachweis eines Testosteronmangels, und dem Ausschluß von Kontraindikationen. Nach entsprechender Aufklärung sind nach Therapieeinleitung regelmäßige begleitende Verlaufskontrollen sicher zu stellen. Das Alter per se stellt weder eine Indikation noch eine Kontraindikation dar. Diagnostik und Behandlung nach den aktuellen Leitlinien der EAU zum männlichen Hypogonadismus gewähren einen verantwortungsvollen und erfolgversprechenden Umgang mit der Hormonersatztherapie auch für den alternden Mann.

Literatur

1. Snyder P et al., NEJM 2016;374:611-624
2. Martinez C et al., <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5968>
3. Sharma R et al., Chest 2016;150(3):563-571
4. Sharma R et al., European Heart Journal 2015, doi:10.1093/eurheart/ehv346
5. Maggi M, Wu FC, Jones TH, Jackson G, Behre HM, Hackett G, Martin-Morales A, Balercia G, Dobs AS, Arver ST, Maggio M, Cunningham GR, Isidori AM, Quinton R, Wheaton OA, Siami FS, Rosen RC; RHYME Investigators. Testosterone treatment is not associated with increased risk of adverse cardiovascular events: results from the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME). Int J Clin Pract. 2016 Oct;70(10):843-852.
6. Kujovich J. Genet Med 2011;13(1):1-16
7. E. Orwoll, JAMA Intern. Med. 2017 publ. online Feb 21
8. Roy CN, Association of Testosterone Levels With Anemia in Older Men: A Controlled Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2017 Apr 1;177(4):480-490
9. Resnick SM et al. Testosterone Treatment and Cognitive Function in Older Men With Low Testosterone and Age-Associated Memory Impairment. JAMA. 2017 Feb 21;317(7):717-727.
10. D.J. Handelsman, JAMA 2017; 317(7): 699-701
11. M.J. Budoff et al., JAMA 2017 DOI: 10.1001/jama.2016.21043
12. S. Basaria S et al., JAMA. 2015; 314 (6): 570–581 T.C. Cheetham et al., JAMA Intern. Med. 2017 publ. online Feb. 21
13. T.C. Cheetham et al., JAMA Intern. Med. 2017 publ. online Feb. 21
14. Hackett G, Heald AH, Sinclair A, Jones PW, Strange RC, Ramachandran S. Serum testosterone, testosterone replacement therapy and all-cause mortality in men with type 2 diabetes: retrospective consideration of the impact of PDE5 inhibitors and statins. Int J Clin Pract. 2016 Mar;70(3):244-53

Autoren der Stellungnahme: Prof. Dr. med. Michael Zitzmann (DGA), Prof. Dr. med. Sabine Kliesch (DGU)