



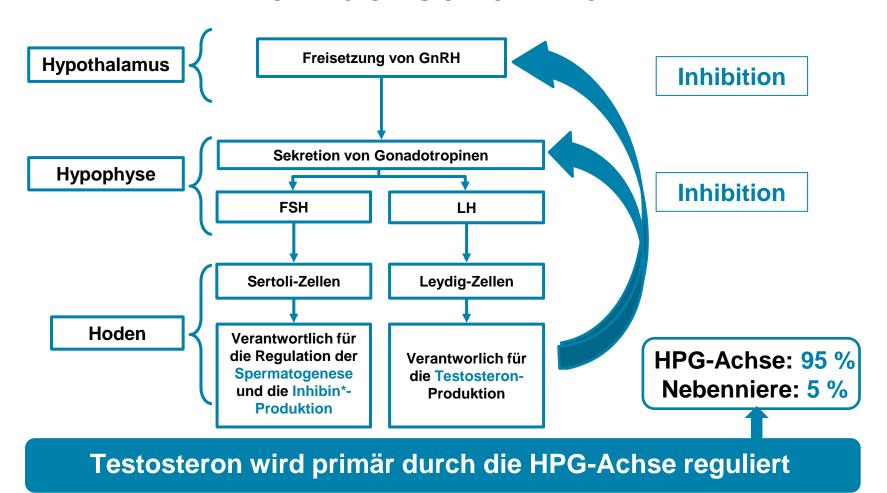
Männlicher Hypogonadismus

Priv. Doz. Dr. Markus Margreiter

Was ist männlicher Hypogonadismus?

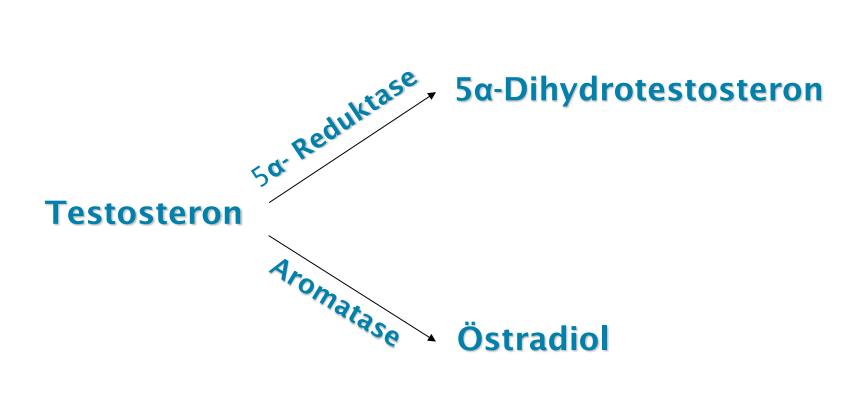
- Männlicher Hypogonadismus ist ein klinisches und biochemisches Syndrom, das durch Testosteronmangel und anhaltende klinische Symptome charakterisiert ist
 - Auch bezeichnet als Testosteronmangel
 - Symptome können sich negativ auf sexuelle, physische, kognitive und psychologische Aspekte der Männergesundheit auswirken

Testosteronregulation beim erwachsenen Mann

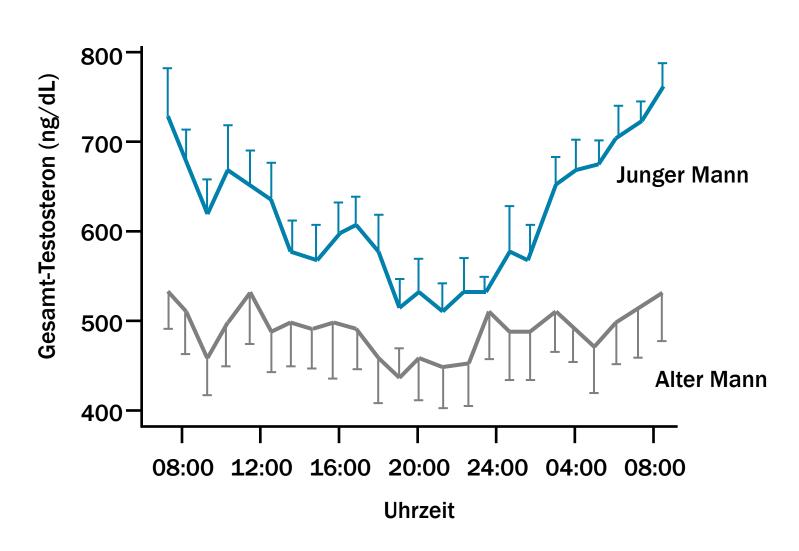


*Inhibin ist ein Peptid, das die FSH-Synthese und -Sekretion hemmt. FSH: Follikelstimulierendes Hormon; GnRH: Gonadotrophin-Releasing-Hormon; HPG: Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse; LH: Luteinisierendes Hormon

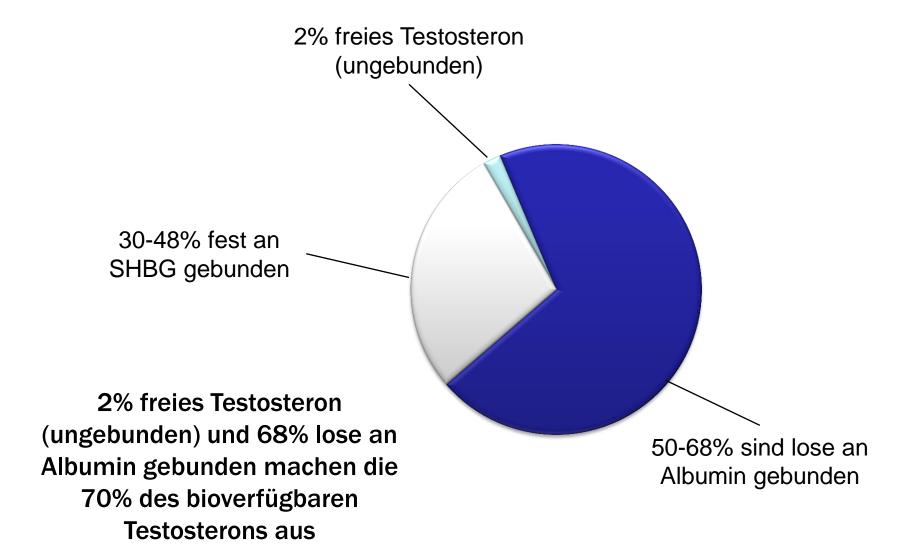
Testosteron Metabolismus



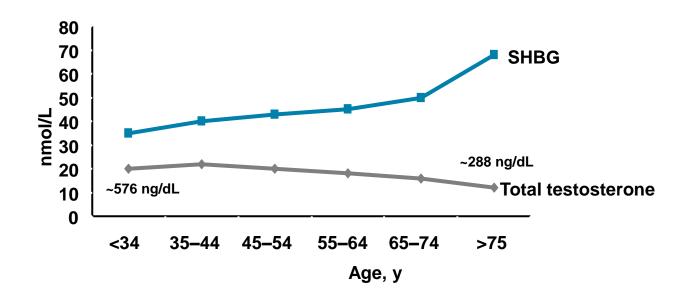
Tageszeitliche Schwankungen des Gesamttestosteron



Testosteron bei normalen Männern

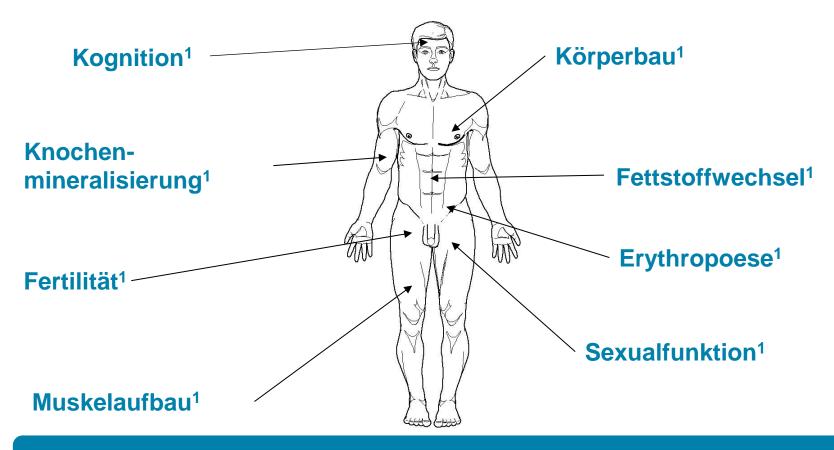


Der Hormonstatus ändert sich mit zunehmendem Alter



- Mit zunehmendem Alter tritt ein niedriger Testosteronspiegel gehäuft auf
- Der Gehalt an freiem Testosteron sinkt und der Gehalt an SHBG steigt mit dem Alter

Rolle des Testosterons beim erwachsenen Mann



Testosteron ist ein wichtiges männliches Androgen²

^{1.} Dohle G, et al. EAU Guidelines on Male Hypogonadism 2018. Verfügbar unter: http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/;

^{2.} Handelsman D. Endotext. 2016. Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279000/. Herausgeber: De Groot L, Chrousos G, Dungan K

Formen des Hypogonadismus

Primärer Hypogonadismus

- Primäres Hodenversagen
- Erhöhte LH/FSH-Werte

Sekundärer Hypogonadismus

- Beeinträchtigung des Hypothalamus oder der Hypophyse
- Verminderte GnRH- oder LH/FSH-Werte

Hypogonadismus* im Erwachsenenalter

- Kombination von primärem und sekundärem Hodenversagen
- Variable LH/FSH-Werte
- Geringe Testosteronwerte

Androgen-Unempfindlichkeit

 Beeinträchtigung der Androgen-Zielorgane, möglicherweise durch AR-Defekt, 5α-Reduktase-Mangel

^{*}Auch bezeichnet als "altersbedingter Hypogonadismus" oder "spät einsetzender Hypogonadismus"; AR: Androgen-Rezeptor; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; LH: Luteinisierendes Hormon

Primäre und sekundäre Formen des Hypogonadismus

Primär

- Klinefelter-Syndrom
- Hodenkrebs
- Medikamenteninduzierte sekundäre Hodenfunktionsstörung
- Erworbene Anorchie
- Orchitis
- 46,XX-Mann-Syndrom
- Noonan-Syndrom

Sekundär

- Hyperprolaktinämie
- Medikamenteninduziert
- chronisches Nierenversagen
- Hypothyroidismus
- Hypophysenadenome
- Isolierter hypogonadotroper Hypogonadismus
- Prader-Willi-Syndrom
- Kallmann-Syndrom

Primäre und sekundäre Formen des Hypogonadismus

Primär

- Klinefelter-Syndrom
- Hodenkrebs
- Medikamenteninduzierte sekundäre Hodenfunktionsstörung
- Erworbene Anorchie
- Orchitis
- 46,XX-Mann-Syndrom
- Noonan-Syndrom

Sekundär

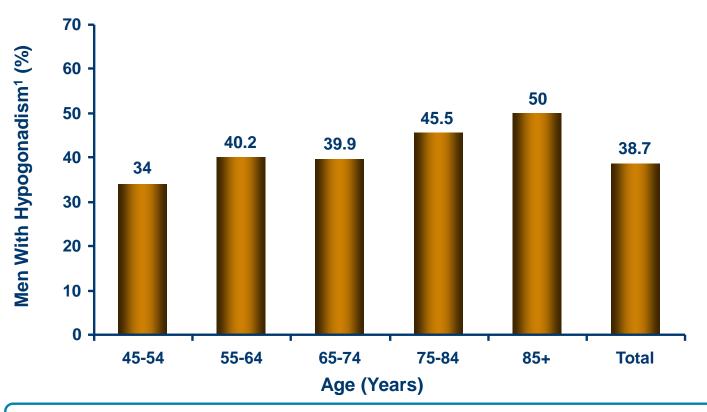
- Hyperprolaktinämie
- Medikamenteninduziert
- chronisches Nierenversagen
- Hypothyroidismus
- Hypophysenadenome
- Isolierter hypogonadotroper Hypogonadismus
- Prader-Willi-Syndrom
- Kallmann-Syndrom

Diese beiden Formen des Hypogonadismus müssen durch die Bestimmung des luteinisierenden und des follikelstimulierenden Hormons differenziert werden, da dies Folgen für die Bewertung und Behandlung des Patienten hat

LE 1b

Prävalenz des Hypogonadismus

Schätzungsweise bei 2–49 %* der Männer ≥ 40 Jahre^{1–4}



Inzidenz des Hypogonadismus steigt mit dem Alter²⁻⁴

^{*}Die Raten variieren stark zwischen Studien und Bevölkerungsgruppen.

^{1.} Mulligan T, et al. Int J Clin Pract 2006;60(7):762–9; 2. Araujo A, et al. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(12):5920–6;

^{3.} Harman S, et al. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(2):724-31; 4. Wu FCW, et al. N Engl J Med 2010;363(2):123-35; Darstellung mit Genehmigung

Anzeichen und Symptome des Hypogonadismus

Symptome und Anzeichen variieren oft zwischen den Patienten¹

Sexuell ^{1,2}	Psychologisch ^{1,2}	Kognitiv ^{1,2}	Metabolisch ³	Physisch & andere ^{1,2}
Herabgesetzte Libido	Reduzierte Energie/Motivation	Gedächtnis- störungen	Type II Diabetes mellitus	Verlust der Körperbehaarung
Erektile Dysfunktion	Schlafstörungen	Mangelnde Konzentration	Insulinresistenz	Reduzierte Knochenmineraldichte/ Muskelmasse
Weniger Spontanerektionen	Extreme Reizbarkeit	Reduziertes räumliches Vor- stellungsvermögen	Metabolisches Syndrom	Kleine/schrumpfende Hoden/Prostata
Unfruchtbarkeit	Depressive Stimmung		Viszerale Adipositas	Hitzewallungen/ Schweißausbrüche
Niedrige Spermienzahl				Gynäkomastie
				Fatigue
				Anämie

Häufig begeben sich Patienten mit sexuellen Symptomen¹ in Behandlung

^{1.} Khera M, et al. J Sex Med 2016;13(12):1787–804; 2. Ullah M, et al. Drug Des Devel Ther 2014;8:101–12;

^{3.} Dohle G, et al. EAU Guidelines on Male Hypogonadism 2018. Verfügbar unter: http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/

Testosteronmangel

Decreased libido

Decreased vitality

Fatigue

Mood changes

Insomnia

Anemia

Delayed ejaculation

Flushes

Erectile dysfunction

Decreased muscle mass

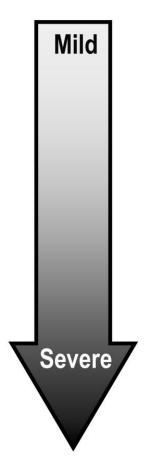
Increased visceral body fat

Testicular atrophy

Weakness

Osteopenia/osteoporosis

Loss of facial, axillary and pubic hair



Umstände, die generell mit einem niedrigen Testosteronspiegel einhergehen

Kardiovaskuläre-Erkrankungen

- Hypertonie
- Koronare Herzkrankheit
- Zerebrovaskuläre Erkrankung
- Chronische Herzinsuffizienz
- Vorhofflimmern

Andrologie/Endokrinologie

- Vorgeschichte von Kryptorchismus, verzögerter Pubertät, männlicher Unfruchtbarkeit oder Hypophysenerkrankung
- Varicozele

Andere chronische Erkrankungen

- Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
- Nierenerkrankung im Endstadium, Hämodialyse
- COPD
- Zirrhose
- Rheumatoide Arthritis
- Niedrigtraumatische Frakturen
- Osteoporose
- HIV-bedingte Gewichtsabnahme
- Krebs

Stoffwechselerkrankungen im Zusammenhang mit Insulinresistenz

- Adipositas
- Typ-2-Diabetes mellitus
- Metabolisches Syndrom

Pharmakologisch

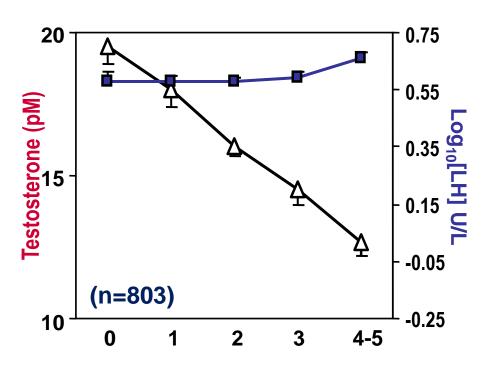
- Einnahme von Glukokortikoiden
- Langfristiger Opioideinsatz

HIV: Humanes Immundefizienz-Virus

Prävalenz von niedrigem Testosteron unter bestimmten Bedingungen

Risk factor/condition	Hypogonadism prevalence rate (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
Obesity	52.4 (47.9–56.9)	2.38 (1.93–2.93)
Diabetes	50.0 (45.5–54.5)	2.09 (1.70–2.58)
Hypertension	42.4 (39.6–45.2)	1.84 (1.53–2.22)
Rheumatoid arthritis	47.3 (34.1–60.5)	1.59 (0.92–2.72)
Hyperlipidaemia	40.4 (37.6–43.3)	1.47 (1.23–1.76)
Osteoporosis	44.4 (25.5–64.7)	1.41 (0.64–3.01)
Asthma/COPD	43.5 (36.8–50.3)	1.40 (1.04–1.86)
Prostatic disease/disorder	41.3 (36.4–46.2)	1.29 (1.03–1.62)
Chronic pain	38.8 (33.7–44.0)	1.13 (0.89–1.44)
Headaches (within last 2 weeks)	32.1 (25.3–38.8)	0.81 (0.58–1.11)

Testosteron und Metabolisches Syndrom



Hypertonie **Diabetes** Dyslipidämie **Adipositas**

Number of components of metabolic syndrome

Verhältnis von Komponenten des metabolischen Syndroms und Gesamttestosteronspiegel bei Männern mit sexueller Dysfunktion

Wesentliche Voraussetzungen für eine klinische Hypogonadismus-Diagnose

Krankengeschichte

- Anzeichen und Symptome in Verbindung mit Hypogonadismus¹
- Malabsorption oder Mangelernährung und systemische/ fortlaufende akute Erkrankungen untersucht und ausgeschlossen¹
- Vorherige pharmakologische Behandlungen, z. B. Testosteron, Kortikosteroide, Opiate¹

Screening-Fragebögen

- ADAM, AMS und MMAS haben gute Sensitivität, aber geringe Spezifität^{1,2}
- Diagnose sollte nicht nur auf Basis des Fragebogens gestellt werden²

Körperliche Untersuchung

 Zu den häufigsten körperlichen Anzeichen gehören: verringertes Prostatavolumen, erhöhte viszerale Adipositas, höheres Gewicht und größerer Taillenumfang, verringerte Muskelmasse²

ADAM: Androgen Deficiency in Aging Men; AMS: Aging Males' Symptoms; MMAS: Massachusetts Male Aging Study

^{1.} Dohle G, et al. EAU Guidelines on Male Hypogonadism 2018. Verfügbar unter: http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/;

^{2.} Khera M, et al. J Sex Med 2016;13(12):1787-804

Hauptanforderungen für eine Hypogonadismus-Labordiagnose

morgens (7–11 Uhr) ≥ 2 Nüchternmessungen des Gesamttestosterons¹

Borderline-Gesamttestosteron (8–12 nmol/l) und/oder

vermutete/bekannte anormale SHBG-Werte¹

Messung des **freien Testosterons**¹; Messung des **SHBG** (falls nötig)²

ICSM-Leitlinien (2015):2

 Symptomatische Männer mit niedrigem Gesamttestosteron (< 12 nmol/l) sollten Testosteronersatztherapie² Niedriges Gesamttestosteron^{1,2}

Messung der Serum-LH-Werte (in ≥ 2 Fällen), um zwischen primärem und sekundärem Hypogonadismus zu unterscheiden;¹ Messung von Prolaktin²

EAU-Leitlinie (2018):¹

Diagnose basiert auf Anzeichen und Symptomen eines Androgenmangels, kombiniert mit einem anhaltend niedrigen Serum-Testosteronspiegel

ICSM: International Consultation for Sexual Medicine; LH: Luteinisierendes Hormon; SHBG: Sexualhormonbindendes Globulin; TET: Testosteronersatztherapie

erhalten

^{1.} Dohle G, et al. EAU Guidelines on Male Hypogonadism 2018. Verfügbar unter: http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/;

^{2.} Khera M, et al. J Sex Med 2016;13(12):1787-804

Empfehlungen für das Screening von Männern mit altersbedindtem Hypogonadismus

Ein Screening auf Testosteronmangel wird nur bei erwachsenen Männern mit persistierenden und mehreren Anzeichen und Symptomen empfohlen

LE 3

Junge Männer mit einer testikulären Dysfunktion und Männer > 50 Jahre mit niedrigem Testosteron sollten zusätzlich auf Osteoporose gescreent werden.

LE 2

Therapie des Hypogonadisums

PATIENT MEETS CRITERIA FOR TESTOSTERONE DEFICIENCY AND IS A **CANDIDATE FOR TESTOSTERONE THERAPY** CVD RISK ASSESSMENT: PATIENTS AT HIGH RISK FOR CV EVENTS SHOULD BE REFERRED FOR FURTHER EVALUATION have fertility concerns **DISCUSS THERAPEUTIC MODALITIES INCLUDING** In patients who LIFESTYLE CHANGES **EXOGENOUS TESTOSTERONE ALTERNATIVE STRATEGIES SFRM** Gels/creams IM hCG Patch SQ Pellets ΑI Buccal Nasal spray

Testosteron Ersatztherapie

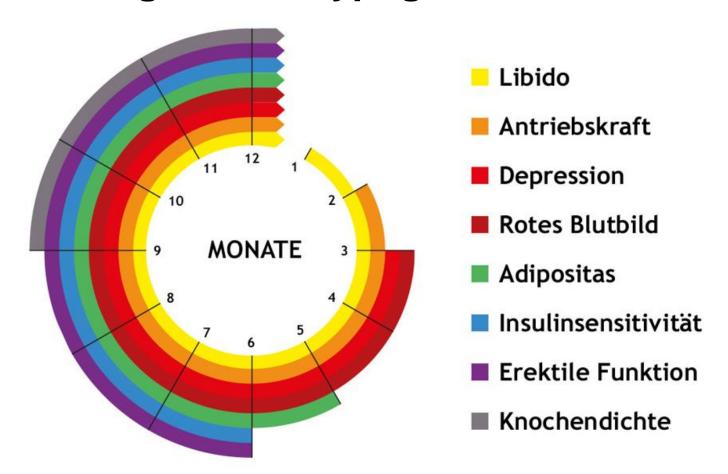
Am Anfang sollten kurzwirksame Testosteronpräparate verwendet werden, da ggf. unerwünschte Wirkungen auftreten können

Es sollte niedrig-normale T-Werte erzielt werden, supraphysiologische Konzentrationen müssen vermieden werden

Ein zirkadianer Rhythmus ist wünschenswert, es gibt aber keine Evidenz dass es einen zusätzlichen Benefit bringt

Eine Verbesserung der Symptome sollte erzielt werden und falls das nicht eintritt, sollte die Therapie abgebrochen werden

Zeit- und symptomspezifische Wirkung einer Testosterongabe bei Hypogonadismus



Verschiedene Formen der Testosteronersatztherapien (TET) bei männlichem Hypogonadismus

Orale Tabletten; bukkal; sublingual

Injizierbar Intramuskulär (kurz- und langwirksam); subkutan

Implantierbar Subdermales Depot/Pellet

Transdermal Hautgel/Patches; nasal

Orale TET bei Hypogonadismus

Orale Tablette^{1-3,5,6}

Vorteile:

Komfortabel

Nachteile:

- Serum-Testosteronspiegel schwanken
- Mehrfachdosierung alle 6 Stunden
- Leber-Toxizität (mit bestimmten oralen Derivaten)*
- In den USA nicht zugelassen

Sublingual^{2,}

Vorteile:

Normale Testosteronwerte schnell

erreicht und aufrechterhalten

Nachteile:

- Lokale Irritation
- Tägliche Dosierung

Bukkal^{2-5,+}

Vorteile:

 Normale Testosteronwerte schnell erreicht und aufrechterhalten

Nachteile:

- 2 Dosierungen pro Tag
- Gummi-assoziierte UE
- Geschmacksveränderungen

- 1. Dohle G, et al. EAU Guidelines on Male Hypogonadism 2018. Verfügbar unter: http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/;
- 2. Dohle G, et al. EAU Guidelines on Male Hypogonadism 2015. Verfügbar unter: http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/;
- 3. Bhasin S, et al. J Clin Endocrinol Metab 2018;103(5):1–30. 4. McMahon C, et al. J Sex Med 2017;14(7):883–90;
- 5. Dimopoulou C, et al. Maturitas 2016;84:94-9; 6. Hackett G, et al. J Sex Med 2017;14(12):1504-23

^{*}Orale 17\alpha-alkylierte Testosteronderivate sind mit Hepatotoxizität assoziiert. °Sublinguale Formulierungen werden in der aktualisierten Version der EAU-Leitlinien nicht mehr erwähnt und wurden in den USA eingestellt, obwohl sie von einigen Mischapotheken noch hergestellt werden können.

^{*}Muco-Klebepflaster; TET: Testosteronersatztherapie; UE: unerwünschte Ereignisse

Injizierbare/implantierbare TET bei Hypogonadismus

Intramuskulär¹⁻⁶

Vorteile:

 2 Formulierungen erhältlich, inklusive einer langanhaltenden Formulierung (einmal alle 10–14 Wochen)

Nachteile:

- Schmerzhafte Anwendung
- Serumtestosteronwerte schwanken
- Risiko einer pulmonalen Mikrofettembolie
- Wiederholte Verabreichung (mit kurzwirksamer Formulierung; Dosierung einmal alle 2–3 Wochen)
- Lange Auswaschperiode im Falle von UE
- Schwierig zu dosieren
- Polyzythämie-Risiko

Subdermales Depot/Pellet^{1-3,5}

Vorteile:

- Anhaltendes Serumtestosteron
- Lange Wirkungsdauer
- wird alle 3–7 Monate ersetzt

Nachteile:

- Chirurgische Einsetzung
- Implantat-Extrusion

Subkutanes Testosteron^{4,5,*}

Vorteile:

- Selbstanwendung
- Weniger schmerzhaft als intramuskulär

Nachteile:

- Keine Hinweise auf Wirksamkeit bei erwachsenem männlichem Hypogonadismus
- Dosierung einmal pro Woche

*Mögliche Behandlungsoption für erwachsenen männlichen Hypogonadismus; Potentielle Anwendung bei Hypogonadismus basierend auf anhaltenden und wirksamen

Testosteronwerten bei Geschlechtsumwandlungen (weiblich zu männlich). TET: Testosteronersatztherapie; UE: unerwünschte Ereignisse

- 1. Dohle G, et al. EAU Guidelines on Male Hypogonadism 2018. Accessed at: http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/;
- 2. Bhasin S, et al. J Clin Endocrinol Metab 2018;103(5):1–30; 3. McMahon C, et al. J Sex Med 2017;14(7):883–890;
- 4. McFarland J, et al. J Endocr Soc 2017;1(8):1095-103; 5. Dimopoulou C, et al. Maturitas 2016;84:94-9;
- 6. Hackett G, et al. J Sex Med 2017;14(12):1504-23

Transdermale TET bei Hypogonadismus

Hautgel/Patches^{1-4,6-8}

Vorteile:

- Anhaltende Serumtestosteronwerte
- Einfache Anwendung

Nachteile:

- Risiko einer Sekundärübertragung
- Hohe DHT-Werte
- Schlechte Haftung und lokale Irritation (hauptsächlich mit Patches)
- Dosierung einmal täglich

Nasengel^{5,6}

Vorteile:

- Anhaltende Serumtestosteronwerte
- Keine Sekundärübertragung
- Einfache Anwendung
- Niedrige Dosis

Nachteile:

- Atemwegsbezogene UE: Epistaxis, Rhinorrhö, Nasopharyngitis
- 3 Dosierungen pro Tag

DHT: Dihydrotestosteron; TET: Testosteronersatztherapie; UE: Unerwünschte Ereignisse

^{1.} Dohle G, et al. EAU Guidelines on Male Hypogonadism 2018. Verfügbar unter: http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/;

^{2.} Bhasin S, et al. J Clin Endocrinol Metab 2018;103(5):1–30. 3. McMahon C, et al. J Sex Med 2017;14(7):883–90;

^{4.} McFarland J, et al. J Endocr Soc 2017;1(8):1095–103; 5. Rogol A, et al. Andrology 2016;4(1):46–54;

^{6.} Luthy K, et al. J Nurse Pract 2017;13(4):241–9; 7. Dimopoulou C, et al. Maturitas 2016;84:94–9;

^{8.} Hackett G, et al. J Sex Med 2017;14(12):1504-23

Mögliche Vorzüge der TET

TET kann den **physiologischen Testosteronspiegel** wiederherstellen und kann **Lebensqualität, Sexualfunktion und Lust, Knochenmineraldichte** und **Muskelkraft** bei hypogonadalen Männern verbessern^{1–3}

Sekundäre Vorteile der TET

Hypogonadale Patienten mit vorheriger CV-Erkrankung

- Verbesserte kardiometabolische Funktion⁴
- Verringerung von Hüftumfang und BMI¹
 - Viele erwachsene hypogonadale Patienten sind fettleibig¹

Hypogonadale Patienten mit schlechtem Lipidprofil/Diabetes/metabolischem Syndrom¹

- Verbesserte Lipidregulation¹
- Verbesserte glykämische Regulierung
- Verbessertes Gedächtnis und reduzierte depressive Symptome¹

Bei Hypogonadismus im Erwachsenenalter sind Änderungen des Lebensstils und die Behandlung von Komorbiditäten neben TET wichtig.¹

BMI: Body Mass Index; CV: kardiovaskulär; TET: Testosteronersatztherapie

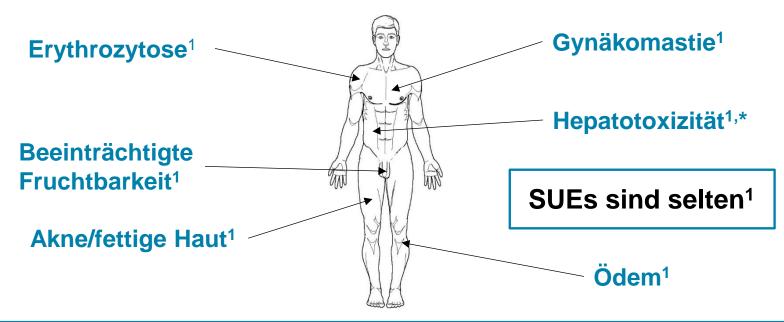
^{1.} Dohle G, et al. EAU Guidelines on Male Hypogonadism 2018. Verfügbar unter: http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/;

^{2.} Rosen RC, et al. J Sex Med 2017;14(9):1104–15; 3. Mirone V, et al. Eur Urol 2017;72(2):164–7;

^{4.} Haider A, et al. Vasc Health Risk Manag 2016;12:251-61

Mögliche Nebenwirkugen der TET

Häufige TET-Nebenwirkungen



Sicherheitseinschränkungen im Zusammenhang mit Testosterongel

- Risiko einer Sekundärübertragung auf unbehandelte Frauen und Kinder²
- Oft in Verbindung mit Irritation und Erythem am Applikationsort^{1,2}

^{*}Hauptsächlich mit oralen methylierten Therapien; SUEs: schwerwiegend unerwünschte Ereignisse; TET: Testosteronersatztherapie

Evidenz bezüglich Risikofaktoren einer Testosterontherapie

Fallberichte und kleine Kohortenstudien weisen auf eine mögliche Korrelation zwischen TET und dem Auftreten eines Mammakarzinoms hin, jedoch gibt es keine starke Evidenz

RCTs unterstützen die Hypothese, dass eine Testosteronbehandlung nicht zu Veränderungen in der Prostatahistologie führt

Neuere Studien zeigen, dass eine TET das Risiko für ein Prostatakarzinom nicht erhöht, wenngleich Langzeit-Follow-up-Daten noch nicht verfügbar sind.

Es gibt keine Evidenz für eine Beziehung zwischen Testosteronbehandlung und obstruktiver Schlafapnoe

Es gibt keine Evidenz dafür, dass eine TET, die den physiologischen Normalbereich substituiert, mit dem Auftreten großerer kardiovaskulärer Ereignisse verbunden ist

Bei hypogonadalen Mannern hat die Testosteronbehandlung nachweislich einen positiven Einfluss auf kardiovaskuläre Risiken

Kontraindikationen der TET¹⁻⁴

TET ist nicht indiziert bei Patienten mit:

- Lokal fortgeschrittener oder metastasierter Prostatakrebs
- Mamma-Karzinom
- Kinderwunsch
- Hämatokrit > 54%
- Schwere chronische Herzinsuffizienz (NYHA IV)

ALTER ist keine Kontraindikation

Monitoring von Patienten mit TET

Monitoring vor der Behandlung

- PSA und digitale rektale Untersuchung
- CV-Symptome bei Patienten mit CV-Erkrankung(en)

Monitoring nach der Behandlung

- TET-Ansprechen, Hämatokrit (%) und PSA zu Monat 3, 6 und dann alle 12 Monate nach Behandlungsbeginn
 - Hämatokrit > 54 %: TET-Abbruch oder Dosisreduktion
- Fortlaufendes Monitoring von Patienten mit CV-Symptomen

Alternative Therapien bei männlichem Hypogonadismus

Aromatasehemmer

- Hemmung des Enzyms Aromatase
- Hemmung der Umwandlung von Androgenen in Östrogene
- Durch die Hemmung wird Testosteron im Blutplasma vermehrt und Östrogen gesenkt

Clomiphen

- Clomiphen bindet an den Steroidrezeptor im Hypothalamus und blockiert ihn für das entsprechende Steroid (Testosteron oder Östrogen)
- Gonadotropin erzeugende Zellen schütten infolgedessen vermehrt LH und FSH aus

Humanes Choriongonadotropin

- HCG ist ein LH-Analogon
- Stimuliert die Leydig-Zellproduktion von T
- HCG kann allein oder in Kombination mit TET angewendet werden

Zusammenfassung

- Hypogonadismus bei Männern ist ein klinisches und biochemisches Syndrom, das durch Testosteronmangel und anhaltende klinische Symptome charakterisiert ist
- Gesamttestosteron ist der übliche Bluttest zur Diagnose des Hypogonadismus
- Mehrere unterschiedliche TET-Formen sind zur Behandlung des Hypogonadismus verfügbar
- Eine Testosterontherapie kann den Hormonspiegel auf normale Werte anheben und klinischen Symptome verbessern
- Regelmäßige Kontrolle von Testosteron, Hämatokrit, PSA und rektaler Untersuchung während der Therapie

