



Hypogonadismus beim Mann - übersehen oder überdiagnostiziert ?

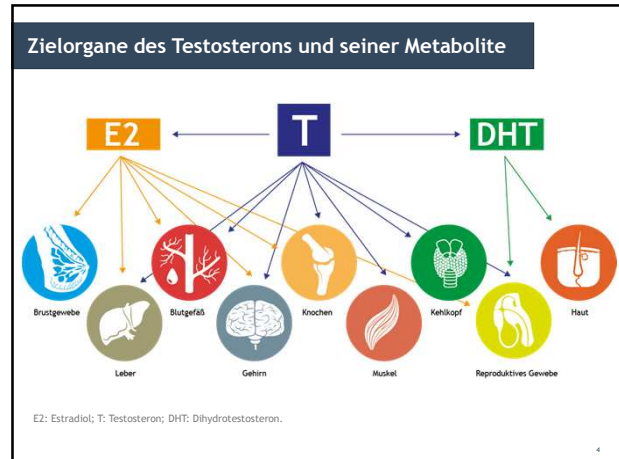
Prof. Dr. med. M. Zitzmann
Fellow of the Royal Society of Medicine
Internist / Endokrinologe + Diabetologe
Androloge
Sexualmediziner (FECSM)

UKM
Universitätsklinikum
Köln

GRA
Gesellschaft für Reproduktionsmedizin

**WHO Collaborating Centre for Research in Human Reproduction
Training Centre of the European Academy of Andrology**

EAAnd
EUROPEAN ACADEMY OF
ANDROLOGY



Definition Hypogonadismus

Hypogonadismus des Mannes = Mangel an Testosteron mit Symptomen

Die Rolle des Testosterons ändert sich:

GESTERN	HEUTE
Ein Steroidhormon	Ein komplexer Regulator funktioneller und struktureller Homöostase in multiplen Organsystemen

EAU-Leitlinie Männlicher Hypogonadismus

Doehle et al 2018

Diagnose eines Hypogonadismus und damit Indikation zur T-Therapie:

- Konstant niedrige T-Spiegel (Gesamt T < 12,1 nmol/l oder freies T < 243 pmol/l)
- Persistierende Symptome und Anzeichen eines T-Mangels, z.B.:

Klinisch:

- Reduziertes Hodenvolumen
- Verminderte Körperbehaarung
- Viszerales Übergewicht
- Abnahme der Muskelmasse
- Metabolische Störungen (z.B. Typ-2-Diabetes)**
- Reduzierte Knochendichte / Osteoporose
- Anämie

Sexuell:

- Verminderte Libido
- Sexuelle Funktionsstörungen

Kognitiv:

- Depressive Verstimmung
- Antriebslosigkeit, Müdigkeit
- Verminderte kognitive Funktion



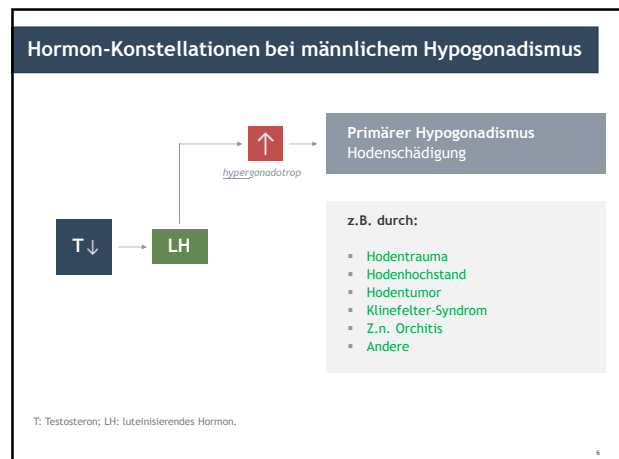
Männer sind oft allein mit Ihren Gesundheitsproblemen



Sogar Urologen oder Endokrinologen fragen nicht alle routinemäßig nach Symptomen des Hypogonadismus.

Männer mit erektiler Dysfunktion (ED) werden nicht regelmäßig auf kardiovaskuläre Risikoparameter und Testosteronspiegel untersucht.

ED und Hypogonadismus als ideale Portale zur Männergesundheit werden nicht optimal genutzt.



Klinefelter-Syndrom (Beispiel für primären Hypogonadismus)

Das Klinefelter-Syndrom

Karyotyp 47, XXY

Hormon-Konstellationen bei männlichem Hypogonadismus

Gestörtes Feedback / Funktioneller Hypogonadismus verursacht durch Erkrankungen oder Zustände, die den T-Spiegel senken

z.B. durch:

- Komborbiditäten, z.B. Adipositas, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2
- Terminale Niereninsuffizienz
- Systemische, besonders inflammatorische Erkrankungen

T: Testosteron; LH: luteinisierendes Hormon.

Hormon-Konstellationen bei männlichem Hypogonadismus

z.B. durch:

- Hypophysenadenom
- Kraniopharyngeom
- Kallmann-Syndrom
- Idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus
- Z.n. Schädelhirntrauma
- Z.n. Radio
- Opiatgebrauch

Sekundärer Hypogonadismus hypothalamisch / hypophysärer Schaden

T: Testosteron; LH: luteinisierendes Hormon.

Hormon-Konstellationen bei männlichem Hypogonadismus

Primärer Hypogonadismus Hodenschädigung

Gestörtes Feedback / Funktioneller Hypogonadismus verursacht durch Erkrankungen oder Zustände, die den T-Spiegel senken

Sekundärer Hypogonadismus hypothalamisch / hypophysärer Schaden

T: Testosteron; LH: luteinisierendes Hormon.

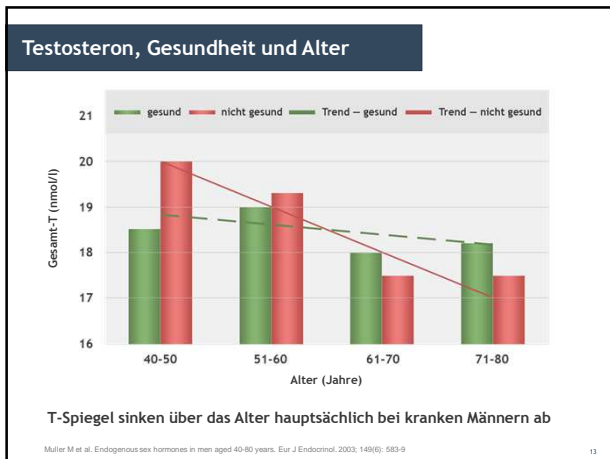
Hypophysenadenom (Beispiel für sekundären Hypogonadismus)

- zB Hypophysenadenom
- Hypophysenadenome = gutartige Tumoren, die Hormone ausschütten können (hormonaktives Adenom), z.B. Prolaktin

Testosteron und Alter

T-Spiegel bei Männern über das Alter im Prinzip konstant (n = 10.098)

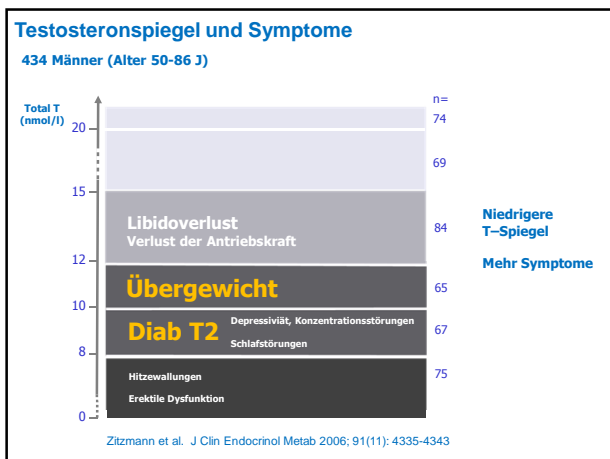
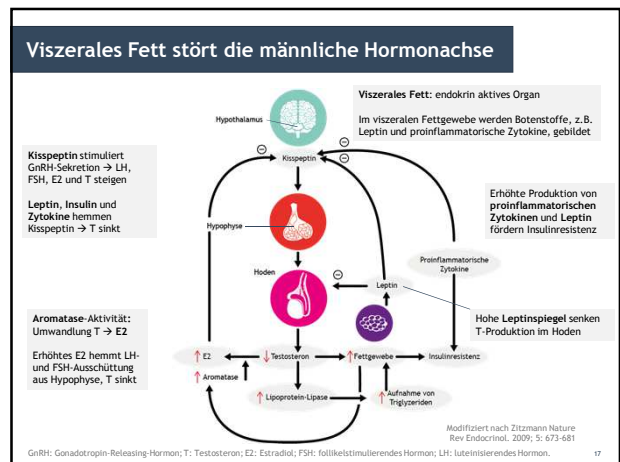
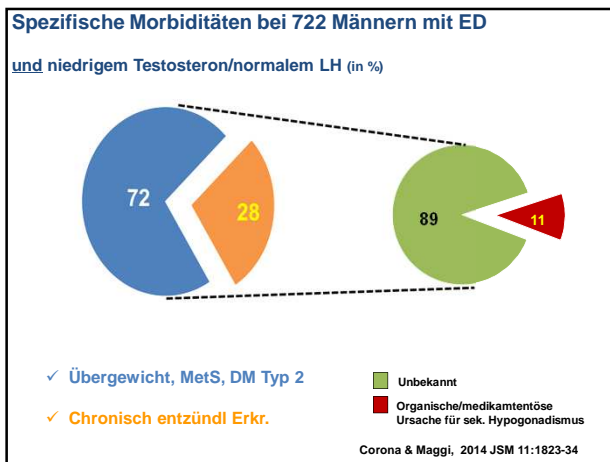
Quelle: Copyright © 2014 Kelsey et al. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4190174/figure/pane-0109346-g004/>



Funktioneller Hypogonadismus und Begleiterkrankungen

Begleiterkrankung	Prävalenz Hypogonadismus
Übergewicht	52 %
Typ-2-Diabetes	50 %
Bluthochdruck	42 %
Hypertlipidämie	40 %

Mulligan T et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. Int J Clin Pract 2006; 60: 762-9




Fallbericht


Patient 'A.S.'

Alter: 28 J, Größe 181 cm, Gewicht 205 kg, BMI 63 kg x m⁻²

Libidoverlust
Erektile Dysfunktion




Diagnosen



Funktionaler Hypogonadismus
Übergewicht
Diabetes mellitus Typ 2

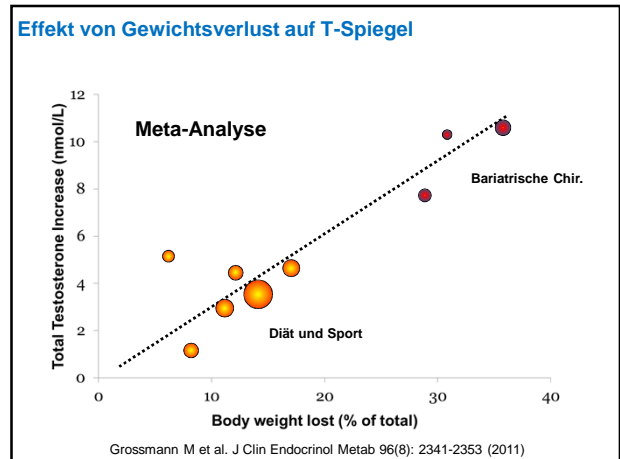
Libidoverlust
Erektile Dysfunktion
Dyslipidämie
Metabolisches Syndrom
Arterielle Hypertonie




Patient wird von seinem Urologen zur Zweitmeinung geschickt

- **Gesamt-T** 3.7 nmol/L [NR >12]
- **SHBG** 18.4 nmol/L [(NR) > 11-71]
- **Freies T** 92 pmol/L [NR >250]
- **LH** 1.7 IU/L [NR 0.8-7.6]
- **PSA** 0.4 ng/mL [NR 0-3.4]

- IIEF-5 score 11
- AMS-score 67





Bauchumfang 152 cm [NR <94 cm, <102 cm]

Hämoglobin 12.2 g/dL [NR 13.8-17.2] Hämatokrit: 40%

RR 175/113 mmHg

HbA_{1c} 7.8% [NR 3.5-5.5]

Nüchternblutglukose 138 mg/dL [NR <100]

Nüchterntriglyceride 227 mg/dL [NR <150]

HDL-Cholesterin 32 mg/dL [NR >40]

Schilddrüsenwerte: normal
 Ultraschall: Hoden, Schilddrüse: normal,
 MRI Schädel/Hypophyse: normal
 Nebennierenwerte: normal

EAU-Leitlinie 2018 - Empfehlungen zur Diagnostik

Ein (funktioneller) Hypogonadismus sollte abgeklärt werden, wenn folgende Erkrankungen oder Behandlungen vorliegen, bei denen ein T-Mangel typisch ist:

Empfehlungen (Level 2, Grad B)

- Übergewicht
- Diabetes mellitus Typ 2
- Metabolisches Syndrom

24

Diagnose des Hypogonadismus

Anamnese und körperliche Untersuchung

- Anzeichen und Symptome eines Testosteron-(T)- Mangels ermitteln*
- Prüfen, ob andere Zustände** vorliegen, die den T-Spiegel erniedrigen können

Bestimmung Gesamttestosteron (7-11 Uhr morgens)

- Mindestens 2 Messungen (weitere Messungen falls Differenz > 20 %)
- Vorzugsweise nüchtern
- Messung mit zuverlässiger Methode
- Zusätzlich Messung freies T bei vermuteten / bekannten anormalen SHBG-Spiegeln

Modifiziert nach Bhasin et al. 2018 und Dohle et al. 2018

* z. B. Libidoverlust, depressive Verstimmung, viszerales Übergewicht, metabolische Störungen; ** z. B. systemische Erkrankungen, Gebrauch von Opiaten oder anabolen Steroiden; T: Gesamttestosteron; FT: freies Testosteron; SHBG: Sexualhormon-bindendes Globulin.

Größtes Set kontrollierter Studien zum funktionellen Hypogonadismus ("T-Trials")

Ergebnis: Die Testosterontherapie von hypogonadalen, symptomatischen älteren Männern ist effektiv

- Signifikante Verbesserung aller sexuellen Funktionen
- Gute und deutliche Verbesserung physischer Funktionen
- Erhöhung von Stimmung und Energielevel
- Verminderung von Depressivität und negativen Affekten
- Verminderung der Anämie
- Erhöhung der Knochendichte
- Sicher im Vergleich zu Placebo:
 - Nicht erhöht: Inzidenz Prostatakarzinom
 - Nicht erhöht: Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse

Steyer JA, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Lessons From the Testosterone Trials. Endocr Rev. 2018; 39(2): 268-286. Dohle H, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. N Engl J Med. 2018; 379: 451-464. Bhasin S, Swerdloff D, Stancovski A, et al. Association of Testosterone Levels With Mortality in Older Men: A Cohort Study. JAMA Intern Med. 2017; 177: 482-490. Dohle H, Swerdloff D, Stancovski A, et al. Effects of Testosterone Treatment on Mortality: Data From the T-Trials. JAMA Intern Med. 2017; 177: 471-479. Dohle H, Swerdloff D, Stancovski A, et al. Testosterone Treatment of Hypogonadal Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Intern Med. 2016; 176: 1086-1094.

Formen des Hypogonadismus und Behandlungsoptionen

Diagnostizierter Hypogonadismus

Messung LH (und ggf. FSH) 2 x innerhalb von 30 Tagen, vorzugsweise nüchtern

- LH (und FSH) niedrig → Sekundärer Hypogonadismus → Differenzialdiagnostik Hypothalamus / Hypophyse → Kausale Behandlung, wenn möglich
- LH (und FSH) hoch → Primärer Hypogonadismus → Differenzialdiagnostik, z. B. Karyotyp (Klinefelter-Syndrom)
- LH (und FSH) normal / variabel → Funktioneller Hypogonadismus → Komorbidität abklären / BEHANDELN

Testosteron-Behandlung mit regelmäßigen Kontrollen und Überprüfungen der klinischen Besserung sowie der Indikation

Kontraindikationen für T-Therapie, u.a.: Prostata-Ca, Mamma-Ca, aktueller Kinderwunsch

Modifiziert nach Bhasin et al. 2018 und Dohle et al. 2018

T-Trials: Glukosestoffwechsel

HOMA-INDEX	≤ 1	> 2	> 2,5	> 5
Interpretation	normal	Developing insulin resistance	Insulin resistance likely	Average in T2DM

HOMA-IR: homeostatic model assessment—insulin resistance

Mohler et al. JCEM 2018

Größtes Set kontrollierter Studien zum funktionellen Hypogonadismus ("T-Trials")

- Sexuelle Funktion
- Physische Fähigkeiten
- Vitalität
- Kognitive Funktion
- Anämie
- Kardio-vaskulär
- Knochen-dichte

- Ziel: ist eine T-Therapie bei älteren Männern mit funktionellem Hypogonadismus wirksam?
- 788 symptomatische Männer ≥ 65 Jahre, Gesamt T < 275 ng/dl (9,5 nmol/l) in 7 Studien eingeschlossen
- Intervention: Testosteron-Gel (1%-ig) vs. Placebo-Gel
- Prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie
- Dauer: 1 Jahr

JAMA | Original Investigation

Testosterone Treatment and Coronary Artery Plaque Volume in Older Men With Low Testosterone

Budoff et al Feb 2017

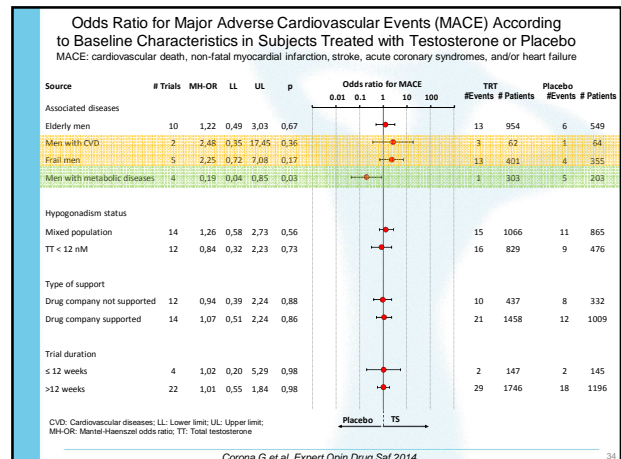
Outcome	Treatment Group		Estimated Difference (95% CI) ^a	P Value ^b
	Testosterone (n = 73)	Placebo (n = 65)		
Primary				
Noncalcified plaque volume, mm ³				
Baseline, median (IQR)	204 (60 to 420)	317 (168 to 589)		
Month 12, median (IQR)	232 (103 to 473)	325 (172 to 560)		
Change from baseline value, unadjusted mean (95% CI)	40 (23 to 56)	4 (-14 to 22)		
LS mean (95% CI) ^c	54 (12 to 97)	14 (-29 to 56)	41 (14 to 67)	.003

Not in favor of TRT
But: Not comparable, different baseline values
low number, no hard endpoint

Adverse events in TRT Snyder et al NEJM 2016

Table 4. Adverse Events during the First Year (Treatment Period) of the Testosterone Trials.²²

Event	Placebo (N=394) no. of participants	Testosterone (N=394) no. of participants
Prostate-related event		
Increase in PSA level by ≥ 1.0 ng/ml	8	23
Prostate cancer	0	1
IPSS > 19 †	26	27
Hemoglobin ≤ 17.5 g/dl	0	7
Cardiovascular event‡		
Myocardial infarction (definite or probable)	1	2
Stroke (definite or probable)	5	5
Death from cardiovascular causes	1	0
Myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes	7	7
Serious adverse events		
Death	7	3
Hospitalization	78	68
Other§	6	7



JAMA Internal Medicine | Original Investigation

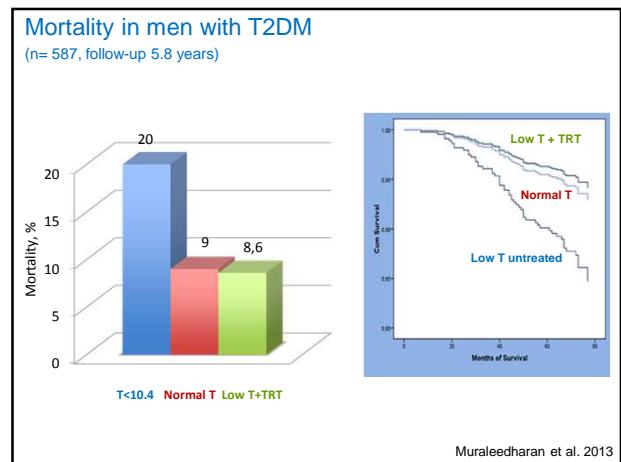
Association of Testosterone Replacement With Cardiovascular Outcomes Among Men With Androgen Deficiency

T. Craig Cheetham, PharmD, MS; Jaclin An, BPharm, PhD; Steven J. Jacobsen, MD, PhD; Fang Niu, MS; Stephen Sidney, MD, MPH; Charles P. Quisenberry, PhD; Stephen K. VanDenEden, PhD Feb 2017

Individual CV Component	Summary Counts by Treatment Group		Time Varying TRT With IPTW*		P Value
	TRT-Never	TRT-Ever	HR (LB-UB 95% CI)		
Combined CV Component	CV Event, No.	Event Rate, per 1000 Person-years ^a	CV Event, No.	Event Rate, per 1000 Person-years	
Stroke	929	5.8	196	4.3	0.72 (0.62-0.84) <.001
TIA	501	3.1	95	2.1	0.64 (0.52-0.80) <.001
Cardiac event	428	2.7	101	2.2	0.82 (0.66-1.02) .07
AMI	2780	18.2	524	11.9	0.66 (0.60-0.72) <.001
Revascularization	962	6.3	204	4.7	0.74 (0.63-0.86) <.001
SCD	867	5.7	147	3.4	0.59 (0.49-0.70) <.001
Unstable angina	496	3.3	106	2.4	0.76 (0.61-0.93) .009
Death	455	3.0	67	1.5	0.52 (0.41-0.68) <.001
All-cause death	4088	23.1	864	16.7	0.72 (0.67-0.77) <.001

N=35527 N=8808

All in favor of TRT



JAMA Internal Medicine | Original Investigation

Association of Testosterone Replacement With Cardiovascular Outcomes Among Men With Androgen Deficiency

T. Craig Cheetham, PharmD, MS; Jaclin An, BPharm, PhD; Steven J. Jacobsen, MD, PhD; Fang Niu, MS; Stephen Sidney, MD, MPH; Charles P. Quisenberry, PhD; Stephen K. VanDenEden, PhD Feb 2017

Model	Summary Counts by Treatment Group		Time Varying TRT With IPTW*		P Value
	TRT-Never	TRT-Ever	HR (LB-UB 95% CI)		
Stratified analyses using composite CV events outcome					
Age, y	CV Event, No.	Event Rate per 1000 Person-years ^a	CV Event, No.	Event Rate per 1000 Person-years	
≥ 65	1985	42.2	327	27.7	0.68 (0.60-0.76) <.001
< 65	1705	16.2	351	10.9	0.66 (0.59-0.72) <.001
CV comorbidity	2720	29.9	529	15.5	0.65 (0.59-0.71) <.001
No CV comorbidity	924	15.0	187	11.4	0.76 (0.65-0.89) <.001
Sensitivity analysis, restricting follow-up time					
90 d	228	23.2	19	15.6	0.45 (0.25-0.80) .007
180 d	456	24.2	40	14.6	0.60 (0.43-0.84) .003
365 d	806	22.4	82	13.9	0.59 (0.46-0.75) <.001
Sensitivity analysis, restricting to baseline testosterone levels < 300 ng/dL					
	3610	24.0	703	16.2	0.67 (0.62-0.73) <.001

N=35527 N=8808

All in favor of TRT

