

## MEET THE EXPERTS



# Hypogonadismus

Dr. med. Sebastian Noe, Apothekerin Leonie Meemken

## Erster hypothetischer Fall

Ein 63-jähriger Mann stellte sich aufgrund einer einseitigen, schmerzhaften Schwellung der Brust vor. Er berichtet über eine stetige Zunahme der Beschwerden in den letzten Monaten, wobei mittlerweile selbst das Tragen eines T-Shirts als unangenehm empfunden werde. Auf Nachfrage gibt er an, im letzten Jahr einen vollkommenen Verlust der Libido erfahren zu haben und er erinnert sich ferner an keine morgendlichen oder spontanen Erektionen.

Laborchemisch bestätigt sich der klinische Verdacht eines Hypogonadismus mit hohen Gonadotropinen, so dass nach Ausschluss von Kontraindikationen und einer ergänzenden urologischen Vorstellung eine Substitutionstherapie mit Testosteron zunächst als Gel begonnen wurde, die bei guter Verträglichkeit bereits nach einem Monat auf ein langwirksames, intramuskuläres Präparat umgestellt wurde. Der Patient berichtet hierunter nicht nur über deutliche Verbesserung der Libido, sondern auch über ein vollkommenes Verschwinden der schmerzhaften Schwellung der linken Brustdrüse, die ihn ursprünglich zur weiteren medizinischen Abklärung bewegen hatte.

Als Hypogonadismus bezeichnet man eine Unterfunktion der Gonaden, die beim Mann zu einer unzureichenden Produktion von Testosteron führt. Die Ursachen hierfür können sowohl im Hoden selbst (primärer Hypogonadismus), aber auch in Beeinträchtigungen der übergeordneten, regulativen Zentren Hypophyse (sekundärer) oder Hypothalamus (tertiärer Hypogonadismus) liegen. Ungeachtet der Ursache sind die Symptome dabei gleich (vgl. Tabelle 1), wobei bei sekundären und tertiären Formen zusätzliche Beschwerden durch den Ausfall weiterer endokriner Funktionen auftreten können.

Der Hypogonadismus ist, wie in der Endokrinologie üblich, eine laborchemische Diagnose bei Patienten, die auf dem Boden wiederholter, morgendlicher Testosteron-Bestimmung (idealerweise zwischen 8 und 10 Uhr) erfolgt und zur Differenzierung der Ursache zumindest durch LH ergänzt werden sollte. Die Diagnose sollte nur dann gestellt werden, wenn zumindest zweimalig ein Serum-Testosteron unterhalb des (alters- und geschlechtsspezifischen) Normbereiches gemessen wurde und Symptome eines Hypogonadismus vorliegen (wobei die Grenzen zu „unspezifischen“ Symptomen oft unscharf sind) (Tabelle 1). Unter bestimmten Umständen – hierzu zählt nach Ansicht der Endocrine Society auch das Vorliegen einer HIV-Infektion <sup>[1]</sup> – sollte man sich nicht auf das üblicherweise gemessene Gesamt-Testosteron verlassen, sondern das sogenannte „freie Testosteron“ zur Interpretation der Ergebnisse heranziehen. Da die direkte Bestimmung von freiem Testosteron nur von wenigen Laboratorien angeboten wird, kann alternativ eine Schätzung aus Gesamt-Testosteron und SHBG-Konzentration erfolgen. <sup>[2]</sup>

Ein primärer Hypogonadismus (z.B. bei Anorchie oder Klinefelter-Syndrom) und ein sekundärer oder tertiärer Hypogonadismus auf der Grundlage anatomisch-morphologischer Veränderungen (z. B. bei Hypophysen-Adenom oder Hypophysen-nahen Tumoren), sollte – Patientenwunsch und Ausschluss von Kontraindikationen vorausgesetzt – wohl stets behandelt werden. Unklarer ist die Datenlage bei hypogonadotropem Hypogonadismus, der als reaktiver Zustand auf chronische Erkrankungen auftritt. So dürfte auch der oft zitierte „Hypogonadismus des alternden Mannes“ zu relevanten Teilen eine Funktion der Begleiterkrankungen sein <sup>[3]</sup>, so dass Prävention und Therapie von Komorbiditäten wie Adipositas, Hypertonus, Herzinsuffizienz und Depression (um nur einige zu nennen) im therapeutischen Konzept immer berücksichtigt werden sollen und bei solchen Patienten be-

sonders geprüft werden sollte, ob Kontraindikationen gegen eine Testosteron-Substitution vorliegen.

Zur Testosteron-Substitution stehen mittlerweile eine Vielzahl von Präparaten zur Verfügung, wobei die häufigsten wohl die intramuskulär oder transdermal applizierten sein dürften: Zur intramuskulären Anwendung stehen im Wesentlichen zwei Testosteronderivate zur Verfügung: Testosteronundecanoat, welches als sehr langwirksames Präparat verfügbar ist und damit Applikationsintervalle von bis zu 14 Wochen (individuell auch mehr) zulässt, oder als Testosteronenantat, welches typischerweise alle 2–3 Wochen angewendet wird. Zu beachten sind die Inhaltsstoffe der Substanzen, da die Testosteronundecanoat aber auch ein Teil der -enantat-Formulierungen in Erdnussöl gelöst und daher für Allergiker gefährlich sind. Ein möglicherweise stärkerer inhibitorischer Effekt der Depotpräparate auf die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse im Vergleich zu den transdermalen Präparaten sollte vor allem dann beachtet werden, wenn nur ein vorübergehender Einsatz geplant ist. Als transdermale Präparate stehen Gels (in Beuteln und Dosierspendern) und Patches in verschiedenen Dosierungen zur Verfügung, die damit auch eine individuelle Dosierung zulassen (Tabelle 3). Der Einsatz oraler Präparate wird hingegen generell nicht empfohlen.<sup>[1]</sup>

Zu Interaktionen zwischen Testosteron-Derivaten und den verschiedenen antiretroviral wirksamen Substanzen gibt es insgesamt wenige wissenschaftliche Daten. Es ist davon auszugehen, dass keine relevanten Interaktionen mit nukleosidischen Reversetranskriptase-Inhibitoren und ungeboosterten Integrase-Inhibitoren auftreten, während einige nicht-nukleosidische Reversetranskriptase-Inhibitoren sowie Protease-Inhibitoren und Booster zu einer Erhöhung der Testosteron-Konzentrationen führen könnten (vgl. Tabelle 4), wobei dies möglicherweise eher in den supraphysiologischen Dosierungen des Anabolikamissbrauchs als in den physiologischen Substitutions-Dosierungen unter ärztlichem Monitoring eine Rolle spielt.

Absolute und relative Kontraindikationen gegen eine Testosteron-Substitution umfassen beispielsweise eine Polyglobulie, ein unbehandeltes obstruktives Schlafapnoe-Syndrom und androgenabhängige Tumore (Prostatakarzinom). Aber auch Kontraindikationen gegen die Inhaltsstoffe (Erdnuss-Öl!) müssen beachtet werden!

Beim Therapie-Monitoring ist die Wahl des Abnahmezeitpunktes vor allem bei den Depotpräparaten wichtig: hier wird ein Monitoring nach ca. der Hälfte bis zwei Dritteln des Applikationsintervalles empfohlen, wobei die Werte dann im mittleren bis unteren Drittel des Normbereichs liegen sollten. Bei transdermalen Präparaten, besonders Gels, weniger Patches, treten gewisse Dosisfluktuationen stets auf, wobei ein Peak meist ca. 6–8 Stunden nach dem Auftragen beobachtet wird. Dennoch geht man davon aus, dass der Zeitpunkt der Blutentnahme keine große Rolle spielt und daher nach einigen Wochen einer gleichbleibenden Dosierung frei gewählt werden kann. Ziel ist hier das Erreichen des männlichen Normalbereichs für Testosteron.

Ein besonderer Aspekt des Hypogonadismus ist die erektile Dysfunktion (ED). Sie ist oft multifaktoriell bedingt und mitunter durch reine Testosteron-Supplementation nicht vollständig behandelt. Erfreulicherweise stehen die Phos-

phodiesterase-5-Hemmer zur Verfügung.

In der Kombination mit der ART ist das Interaktionspotential der beiden Substanzgruppen zu bedenken. Das wird in dem folgenden Fall sehr deutlich (Tabelle 2).

### Zweiter hypothetischer Fall

Herr K ist 35 Jahre alt, seit 8 Jahren HIV-positiv und wird mit Tenofovir/Emtricitabin, Darunavir/Ritonavir behandelt. Er leidet an einer erektilen Dysfunktion. Wegen seiner geröteten Augen, einer starken Abgeschlagenheit und seinem Schwindel geht er zum Arzt. Er berichtet dem Arzt, dass er am Tag zuvor Sildenafil 100 mg eingenommen und diese mit Poppers kombiniert habe. Wie wir wissen kann der Mischkonsum einen plötzlichen lebensgefährlichen Blutdruckabfall auslösen, der zu einem Herz-Kreislauf Versagen führen kann. Bei Herrn K hat sich der Blutdruckabfall in Form von Kopfschmerzen, Schwindel, Abgeschlagenheit und geröteten Augen ausgedrückt. Diese pharmakodynamische Interaktion gilt für alle Phosphodiesterase Hemmer. Weiters ist darauf hinzuweisen, dass zusätzlich die antiretroviralen Medikamente mit Phosphodiesterase-5-Hemmern interagieren können. Denn alle Phosphodiesterase Hemmer werden intensiv über das Isoenzym CYP3A4 abgebaut und durch CYP3A4-Inhibitoren wie z. B. Cobicistat, Ritonavir, aber auch Makrolid Antibiotika wie z. B. Clarithromycin und Erythromycin bzw. die Azole Ketoconazol und Itraconazol in ihrem Abbau gehemmt. Dies führt zu erhöhten Spiegel der Phosphodiesterase Hemmer, die in einer gefäßerweiternden Wirkung verstärkt zum Ausdruck kommen können. Außerdem beeinflusst Sildenafil die verzögert gleichgerichteten K<sup>+</sup>Kanäle ähnlich wie die Antiarrhythmika der Klasse III und kann bei hohen Konzentrationen z.B. bei der gleichzeitigen Einnahme von CYP3A4 Substraten bzw. Inhibitoren auch Arrhythmien auslösen. Clarithromycin und Erythromycin besitzen zusätzlich zu ihrer CYP3A4-inhibitorischen Wirkung das Potential, eine QT-Extension auslösen zu können.

Um den Spiegelanstieg zu verhindern, wird für Phosphodiesterase Hemmer, die mit geboosterten Cobicistat bzw. Ritonavir-Regimen kombiniert werden, eine reduzierte Dosis empfohlen, die in der folgenden Tabelle aufgeführt ist.

Abschließend soll noch erwähnt werden, dass auch pflanzliche Potenzmittel z. B. bestehend aus L-Arginin, Maca, Zink und Molybdän theoretisch mit der ART interagieren können. Zwar wird Zink nicht in den Fachinformationen der Integrasehemmer als mögliches interagierendes Kation erwähnt. Doch da es auch zu den zweiwertigen Kationen gehört, könnte es theoretisch auch bei gleichzeitiger Einnahme mit den Integrasehemmern Dolutegravir, Elvitegravir und Raltegravir Komplexe bilden und die Resorption der Integrasehemmer vermindern. Deshalb ist ein zeitlicher Einnahmeabstand empfehlenswert.

### Zusammenfassung

Der Hypogonadismus ist eine direkt vom Hoden oder den übergeordneten Zentren Hypophyse oder Hypothalamus ausgehende Störung, die zu einer Unterversorgung mit Testosteron führt. Die Diagnostik sollte neben Testosteron bei HIV-infizierten Patienten auch das (berechnete) freie Testosteron sowie zumindest LH einschließen; unter Substi-

tution sollte vor allem bei adipösen Patienten auch Östradiol bestimmt werden.

Die Behandlung mittels Testosteronsubstitution ist mittlerweile aufgrund einer Vielzahl verfügbarer Präparate und Darreichungsformen meist leicht möglich und wird vorzugsweise transdermal oder mittels Injektionen durchgeführt.

Der sekundäre Hypogonadismus ohne morphologische Ursache (z.B. einem Hypophysenadenom) ist häufig als Reaktion

auf eine zugrundeliegende Erkrankung zu betrachten; Vorteile einer Substitutionstherapie sind in dieser Konstellation nicht eindeutig belegt. Hier sollte begrenzte Diagnostik bezüglich einer Grunderkrankung und primär deren Behandlung erfolgen.

**Tabelle 1: Übersicht über einige Symptome des Hypogonadismus (nach [1])**

Unvollständige oder verspätete sexuelle Entwicklung (beim Auftreten im Kindes-/Jugendalter)
Reduzierte Libido
Reduzierte Anzahl spontaner Erektionen, erektile Dysfunktion
Gynäkomastie
Verlust von Körperbehaarung
Abnahme des Hodenvolumens (sekundärer/tertiärer Hypogonadismus)
Reduktion von Spermienqualität und -quantität
Abnahme der Knochendichte, Osteoporose

**Tabelle 2: Interaktionspotential der Phosphodiesterase 5-Inhibitoren und ART**

	COBI (Genvoya®, Rezolsta®, Symtuza®)	RTV (Norvir®, Kaletra®)
<b>Sildenafil (Viagra®)</b>	max. 25 mg/48 h	
<b>Tadalafil (Cialis®)</b>	max. 10 mg/72 h	
<b>Vardenafil (Levitra®)</b>	max. 2,5 mg/72 h keine PK-Studie	kontraindiziert Levitra®-Anstieg 49-fach
<b>Avanafil (Spedra®)</b>	Kontraindiziert, Spedra® 13-facher Anstieg unter RTV	

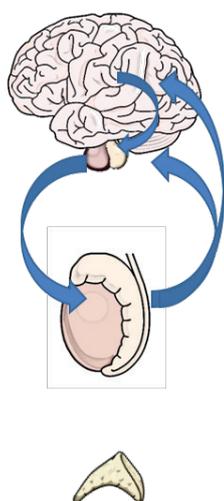
**Tabelle 3: Testosteronpräparate**

Wirkstoff	Handelsname	Applikation
<b>Testosteronundecanoat</b> 1000 mg nach 6 Wochen, dann alle 12 Wochen	Nebido® 1000 mg/4 ml Injektionslösung Rizinusöl	intramuskulär
<b>Testosteronenantat</b> 250 mg/2–3 Wochen	Testosteron-Depot® 250 mg/ml Injektionslösung Jenapharm, Galen, Rotexmedica: Erdnussöl	intramuskulär
	Testoviron-Depot® 250 mg/ml Injektionslösung Erdnussöl	
<b>Testosteronundecanoat</b> 40 mg	Andriol Testocaps® 40 mg Rizinusöl	oral
<b>Testosteron</b> 50–125 mg in 5g Gel	Androgel® 25/50 mg im Beutel	transdermal
	Testogel® 25/50 mg im Beutel	
	Tostran® 20 mg Gel mit Dosierspender	
	Androgel® 16,2 mg/g Gel	
<b>Testosteron Pflaster</b>	Testopatch® 1,2/1,8/2,4 mg/24 h	

**Tabelle 4: Übersicht über Arzneimittelinteraktionen zwischen Testosteron-Derivaten und ausgewählten antiretroviral wirksamen Substanzen.**

Abacavir	Tenofovir	Lamivudin	Rilpivirin	Efavirenz	Etravirin	Atazanavir/r	Darunavir/r	Elvitegravir/c	Raltegravir	Dolutegravir

■ = Keine Interaktion zu erwarten; ■ = Potentielle Interaktion, die zu einer Erhöhung der Testosteron-Konzentration führen könnte (Quelle: <http://www.hiv-druginteractions.org>).



**Abbildung 1:** Die Regulation der Testosteron-Produktion im Hoden unterliegt der Steuerung durch die Hypophyse und den Hypothalamus, wobei Störungen auf jeder dieser Ebenen zu einer Unterfunktion der Hoden mit verminderter Testosteron-Produktion und damit dem Auftreten eines Hypogonadismus führen können. Die Produktion von Androgenen in den Nebennieren unterliegt nicht dieser Steuerung, reicht jedoch beim Mann nicht aus, um geschlechtsspezifische Normalkonzentrationen von Testosteron aufrechtzuerhalten, wenn die Hodenfunktion nachlässt.



**Dr. med. Sebastian Noe**  
 Facharzt für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie  
 Fachgebundene humangenetische Beratung  
 MVZ Karlsplatz, München

#### Quellen

1. Bhasin, S., et al., Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. 95(6): p. 2536-2559.
2. Vermeulen, A., L. Verdonck, and J.M. Kaufman, A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab, 1999. 84(10): p. 3666-72.
3. Haring, R., et al., Prevalence, incidence and risk factors of testosterone deficiency in a population-based cohort of men: results from the study of health in Pomerania. Aging Male, 2010. 13(4): p. 247-57.
4. Kobayashi, M., et al. A sudden cardiac death induced by sildenafil and sexual activity in an HIV patient with drug interaction, cardiac early repolarisation and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Intel J Cardiol, 2015.179: 421-423.
5. Clinical Pharmacology Datenbank 2017.

Mit freundlicher Unterstützung von



**Besuchen Sie uns auf [www.meettheexperts.at](http://www.meettheexperts.at)**

**Das Projekt „Meet the Experts“ ist ein Service der ÖAG, der Ärzten die Möglichkeit bietet, Fachärzten verschiedener Disziplinen Anfragen oder Rückfragen zu unseren Newslettern zu stellen. Trotz ihrer verschiedenen Fachrichtungen haben sie alle einen Bezug zur HIV-Therapie. Wir freuen uns auf Ihre Anfragen.**

**Impressum:** Österreichische Aids Gesellschaft, Buchfeldgasse 4/14, 1080 Wien; **Ansprechpartnerin für das Projekt Meet the Experts:** Leonie Meemken, [info@meettheexperts.at](mailto:info@meettheexperts.at); Die Informationen sind nach bestem Wissen recherchiert worden. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit und Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden. **Foto:** Ursula Karner

