DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 57, S. 61; Ausgabe 08 / 2023

Transdermale Substitution von Testosteron und kardiovaskuläres Risiko bei mittelalten und älteren Männern: die TRAVERSE-Studie [CME]

Mit zunehmendem Alter nimmt bei Männern der Testosteron(T)-Spiegel ab [1]; dies kann u.a. zur Reduktion von Muskelmasse mit Schwäche, Antriebslosigkeit und vermehrtem Bauchfett sowie zu Libidoverlust mit erektiler Dysfunktion und Depression führen. Wir haben häufiger zu diesem Thema berichtet [2]. Eine Substitutionstherapie wurde im Zusammenhang mit unseriös anmutenden Kampagnen der Anti-Aging-Bewegung propagiert [3], obwohl nur bei sehr wenigen Männern der T-Spiegel im Alter tatsächlich unterhalb des Normbereichs von 350-1.150 ng/dl (12-35 nmol/l) liegt [4] und für Männer > 65 Jahre kein Konsens hinsichtlich der Höhe von Normwerten besteht. Dem fraglichen Nutzen einer geringen Verbesserung des subjektiven Lebensgefühls durch T-Substitution stehen widersprüchliche Studienergebnisse zur Sicherheit der Therapie gegenüber [5], [6], [7]. Vor allem der Verdacht, dass das koronare Plaquevolumen zunimmt, hatte Besorgnis ausgelöst [8]. Wir waren zu dem Schluss gekommen, dass bei gebrechlichen älteren Männern mit hohem kardiovaskulärem Risiko und sexueller Dysfunktion eine Substitution unterbleiben sollte, nicht dagegen bei Patienten mit echtem Hormonmangel und Hypogonadismus [2]. In mehreren plazebokontrollierten Studien bei > 65-Jährigen mit einem Hormonspiegel < 275 ng/dl hatte eine T-Therapie über ein Jahr zu einer Verbesserung der sexuellen Erregbarkeit, Zunahme der Knochendichte, Verbesserung des 6-Minuten-Gehtests und einer depressiven Verstimmung geführt, aber nicht die Lebensfreude und Vitalität gesteigert [9]. Im Jahr 2010 hatte die „U.S. Food and Drug Administration“ (FDA) bereits eine Aufarbeitung der T-Studien initiiert, nachdem sich in einer kleinen Studie [10] ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko abgezeichnet hatte und die Studie vorzeitig abgebrochen worden war. Eine Metaanalyse [11] konnte diesen Verdacht jedoch nicht erhärten. Die FDA hatte daher 2015 den Herstellern von T-Produkten zur Auflage gemacht, zeitnah Studien zur kardiovaskulären Sicherheit dieser Therapie vorzulegen [12].

Jetzt wurde die TRAVERSE-Studie veröffentlicht [13], eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Multicenterstudie, die von T-Herstellern unter Führung von AbbVie unter Aufsicht des „Cleveland Clinic Coordinating Center for Clinical Research“ finanziert wurde.

Studiendesign: An 316 Zentren in den USA wurden Männer im Alter von 45-80 Jahren untersucht, die mehrere Symptome von Hypogonadismus hatten und ein kontrolliertes niedriges Nüchtern-Serum-T von < 300 ng/dl (rsp. < 10,4 nmol/l) zwischen 5:00 und 11:00 Uhr morgens und die zusätzlich ein hohes kardiovaskuläres Risiko hatten. Für den Einschluss relevante Symptome waren Libidoverlust, seltenere Spontanerektionen, Müdigkeit, Antriebslosigkeit, depressive Stimmungslage, Verlust der Achsel- und Genitalbehaarung, Hitzewallungen sowie ein hohes kardiovaskuläres Risiko.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde definiert als eine angiografisch gesicherte koronare Herzkrankheit oder typische klinische Symptomatik, eine zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Ein hohes kardiovaskuläres Risiko lag vor, wenn mindestens 3 der folgenden Risikofaktoren bestanden: arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Rauchen, chronische Nierenerkrankung im Stadium 3, Diabetes mellitus, erhöhtes hochsensitives C-reaktives Protein, Alter ≥ 65 Jahre oder ein erhöhter Grad an Verkalkungen im Herz-CT [14].

Ausschlusskriterien waren u.a. ein kongenitaler oder erworbener schwerer Hypogonadismus mit T-Spiegeln < 100 ng/dl (3,5 nmol/l), Prostatakarzinom oder -adenom, erhöhtes Prostata-spezifisches Antigen (PSA), Thrombophilie und ein kardiovaskuläres Ereignis in den zurückliegenden Monaten. Die Studie war ausgelegt auf Nicht-Unterlegenheit von T im Vergleich zu Plazebo.

Die Patienten wurden 1:1 randomisiert für eine tägliche transdermale T-Therapie mit 1,62%igem T- oder Plazebo-Gel über einen genormten Applikator. Die Dosierung wurde angepasst, um einen T-Spiegel zwischen 350 und 750 ng/dl (12,1-26,0 nmol/l) aufrecht zu erhalten bzw. einen Hämatokrit-Wert (Hkt) > 54% zu senken (T stimuliert die Erythropoese). Plazebo-Patienten erhielten eine entsprechende Schein(„Sham“)-Prozedur. Bei Patienten mit T-Spiegeln > 750 ng/dl oder einem Hkt > 54% trotz Reduktion der Dosis bis zur niedrigsten Menge wurde die Studie abgebrochen, ebenso wie bei neu diagnostiziertem Prostatakarzinom oder suizidgefährdeten Patienten.

Der primäre Endpunkt („time-to-event analysis“) war zusammengesetzt aus kardiovaskulär bedingtem Tod oder nicht tödlichem Myokardinfarkt (MI) oder nichttödlichem Schlaganfall. Für weitere Endpunkte wurden koronare Revaskularisation, Tod jeglicher Ursache, kardiale Dekompensation, Intervention bei schwerer pAVK und venöse Thromboembolien berücksichtigt.

Ergebnisse: Von Mai 2018 bis Februar 2022 wurden 5.246 Patienten randomisiert und 5.204 ausgewertet, 2.601 mit T und 2.603 mit Plazebo. Wegen der Überzahl an Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren während des Screenings wurden die Einschlusskriterien im Verlauf geändert auf eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung bei Einschluss, um die statistisch zugrunde gelegte Ereignisrate von 1,5%/Jahr unter Plazebo zu realisieren.

Eine kardiovaskuläre Erkrankung hatten 2.847 Patienten bei Einschluss, und 2.357 hatten kardiovaskuläre Risikofaktoren. Das mediane Serum-T betrug 227 ng/dl; „interquartile range“ (IQR) 188-258 (7,8 nmol/l; IQR: 6,5-8,9). Die Basischarakteristika waren in beiden Kollektiven etwa gleich: mittleres Alter 63 ± 8 Jahre, knapp die Hälfte war > 65 Jahre alt; in beiden Kollektiven war der mittlere Body-Mass-Index (BMI) sehr hoch: 35 ± 6 kg/m^2. Eine kardiovaskuläre Erkrankung hatten 55% in der Vorgeschichte, knapp 70% einen Diabetes mellitus und > 90% eine arterielle Hypertonie oder eine Fettstoffwechselstörung. Die mittlere Behandlungszeit war in beiden Kollektiven gleich: 22 ± 14 Monate, mittlere Nachbeobachtungszeit 33 ± 12 Monate. Für ca. 83% der maximal möglichen Beobachtungszeit konnten die Daten vollständig erhoben werden.

Die mittlere T-Dosis betrug bei Studienbeginn 65 ± 22 mg/d. Nach 12 Monaten war der Serum-T-Spiegel um 148 ng/dl (IQR: 34-312) gegenüber dem Ausgangswert angestiegen im Vergleich zu

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

14 ng/dl unter Plazebo (IQR: -21 bis 56). Ein Ereignis im primären Sicherheitsendpunkt trat bei 182 Patienten (7%) unter T und bei 190 (7,3%) unter Plazebo auf (Hazard Ratio = HR: 0,96; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,78-1,17; p < 0,001 für die Nichtunterlegenheit). Kardiovaskuläre Ereignisse > 365 Tage nach der letzten Dosis waren ebenfalls gleich häufig (5,9% rsp. 5,8%). Auch bei den sekundären Endpunkten zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede. Lediglich Lungenarterienembolien waren etwas häufiger unter T (0,9% vs. 0,5%). Wie bereits in den Leitlinien der European Association of Urology (EAU; [15]) empfohlen, ist Vorsicht geboten bei Patienten mit venösen Thromboembolien in der Vorgeschichte, wenngleich eine Assoziation vermutlich nur bei Thrombophilie besteht und nach einer Metaanalyse kein erhöhtes Risiko in der breiten Bevölkerung beobachtet wurde [11].

Prostatakarzinome höherer Malignität traten bei 0,5% unter T auf im Vergleich zu 0,4% unter Plazebo (p = 0,87). Die PSA-Werte waren allgemein unter Verum im Vergleich zu den Ausgangswerten stärker gestiegen als unter Plazebo: 0,20 vs. 0,08 ng/ml; (p < 0,001). Auswirkungen auf den systolischen Blutdruck waren gering: +0,3 mm Hg unter T und -1,5 mm Hg unter Plazebo (p < 0,001). Herzrhythmusstörungen mit therapeutischer Intervention waren allerdings unter T signifikant häufiger (5,2% vs. 3,3%; p < 0,001); ebenso ein akutes Nierenversagen (2,3% vs. 1,5%). Die beobachtete höhere Inzidenz von Vorhofflimmern (3,5% vs. 2,4%) steht im Gegensatz zu einer früheren Studie [16].

Diskussion: In einem Editorial wird angesichts der Studienteilnehmer mit hohem Risikoprofil, erheblichem Übergewicht und sehr häufigem Diabetes die Frage aufgeworfen, ob die Ergebnisse auf die breite Bevölkerung übertragbar sind. Die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung ist ein langsamer Prozess und die Behandlungszeit über 2 Jahre in dieser Hinsicht relativ kurz. Außerdem war unter der Therapie nur ein moderater Anstieg des Serum-T (auf 326-386 ng/dl) erreicht worden, während die „Endocrine Society“ Spiegel nahezu im Normbereich (450-600 ng/dl) empfiehlt [17]. Unter einer höheren Dosis hätte das Ergebnis anders ausfallen können. Zudem bleibt die Frage offen, ob und wie stark das applizierte T auch die Spiegel von Östradiol beeinflusst hat und somit möglicherweise auch die Inzidenz von venösen Thromboembolien.

Fazit

Bei Mitte-60-jährigen Männern mit altersbedingt niedrigem Testosteron (T; 300 ng/dl = 10,4 nmol/l morgens) und bekannter kardiovaskulärer Vorerkrankung bzw. mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren war eine Substitutionstherapie mit T-Gel über ca. 2 Jahre im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse einem Plazebo-Gel nicht unterlegen. Lungenarterienembolien und Herzrhythmusstörungen waren aber etwas häufiger und mahnen zur Vorsicht bei entsprechenden Vorerkrankungen. Unklar ist, ob diese Ergebnisse auf eine längere Therapiedauer oder höhere T-Dosierungen mit dem Ziel, nahezu normale T-Spiegel zu erreichen, oder auch auf die breite Bevölkerung mit weniger Risikofaktoren übertragbar sind. Die Leitlinie empfiehlt T nur bei symptomatischem Hypogonadismus mit erektiler Dysfunktion. Eine Substitutionstherapie als „Anti-Aging-Maßnahme“ lehnen wir weiterhin ab. Ein hypophysär bedingter T-Mangel muss dagegen substituiert werden.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Literatur

1. Wu, F.C.W., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008, 93, 2737. (Link zur Quelle)
2. AMB 2016, 50, 59. AMB 2010, 44, 77. AMB 2007, 41, 14. AMB 2000, 34, 52. (Link zur Quelle)
3. Sellke, N., et al.: Int. J. Impot. Res. 2023 May 2 (Epub ahead of print). (Link zur Quelle)
4. Tajar, A., et al. (EMAS = European Male Aging Study): J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012, 97, 1508. (Link zur Quelle)
5. Baillargeon, J., et al.: Ann. Pharmacother. 2014, 48, 1138. (Link zur Quelle)
6. Shores, M.M., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012, 97, 2050. (Link zur Quelle)
7. Vigen, R., et al.: JAMA 2013, 310, 1829. (Link zur Quelle)
8. Resnick, S.M., et al. (TTrials = The Testosteron Trial in Older Men): JAMA 2017, 317, 717. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2603930. Vgl. AMB 2017, 51, 44. (Link zur Quelle)
9. Snyder, P.J., et al.: Endocr. Rev. 2018, 39, 369. https://academic.oup.com/edrv/article/39/3/369/4924422?login=false. Vgl. AMB 2016, 50, 59. (Link zur Quelle)
10. Basaria, S., et al. (TOM = Testosterone in Older Men with sarcopenia): N. Engl. J. Med. 2010, 363, 109. (Link zur Quelle)
11. Hudson, J., et al.: Lancet Healthy Longev. 2022, 3, e381. (Link zur Quelle)
12. Food and Drug Administration. FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging: requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. FDA drug safety communication. 2018. (Link zur Quelle)
13. Lincoff, A.M., et al. (TRAVERSE = Testosterone Replacement therapy for Assessment of long-term Vascular Events and efficacy ResponSE in hypogonadal men): N. Engl. J. Med. 2023, 389, 107. (Link zur Quelle)
14. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK. (Link zur Quelle)
15. http://www.uroweb.org/guidelines/ (Link zur Quelle)
16. Sharma, R., et al.: J. Am. Heart Assoc. 2017, 6, e004880. (Link zur Quelle)
17. Bhasin, S., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 2018, 103, 1715. (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.