

# Leitlinie hypogonadotroper Hypogonadismus

M. Dunzinger, B. Esterbauer, C. Lintner

## ■ Definition des hypogonadotropen Hypogonadismus (HH)

Durch den Mangel an Gonadotropinen, FSH und LH entsteht eine endokrine und exokrine Hodeninsuffizienz. Dadurch kommt es zum Ausbleiben oder zur Verzögerung von sexueller Reifung bzw. zum Verlust von Libido, Potenz und zur Infertilität, abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens des Hormonmangels.

## ■ Einteilung

### 1. Kongenitaler idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus

#### a. Idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus

Genetik: Die genetischen Veränderungen sind variabel, nur einige Mutationen sind bekannt, u. a. eine Mutation am GnRH-Rezeptor sowie am Glycoprotein 54-Rezeptor (GPR 54). Bei diesen Patienten ist nur die gonadotrope Hormonachse betroffen.

#### b. Kallmann-Syndrom

Beim Kallmann-Syndrom besteht zusätzlich zum HH eine Anosmie. Die Frequenz beträgt rund 1/10.000 beim männlichen Geschlecht.

Genetik: Wiederum variabel, am bekanntesten ist die X-chromosomal vererbte Mutation am Kalig-1-Gen, diese findet sich ca. bei 14 % der Kallmann-Patienten. Eine andere Mutation (Kalig-2) wird autosomal dominant vererbt, dabei handelt es sich um eine Mutation am Fibroblast-Growth-Factor-Rezeptor (FGFR 1). Diese Gene kodieren Proteine, die für die Migration der GnRH-Neurone verantwortlich sind. Es kommt durch die Mutation zu einem Migrationsdefekt der GnRH-Neurone. Diese sind dadurch unfähig, sich im Hypothalamus normal zu positionieren. Zusätzlich kommt es zu einem Entwicklungsdefekt der olfaktorischen Platte, dies hat die Hypo- bzw. Anosmie zur Folge.

#### c. Kongenitale Syndrome, bei denen HH nur Teilsymptomatik darstellt

z. B. Prader-Willy-Syndrom, Laurence-Moon-Syndrom, Bardet-Biedl-Syndrom. Diesen Erkrankungen liegen Mutationen im Bereich der Gene für Leptin- und den Leptinrezeptor zugrunde.

#### d. Fertiler Eunuch

Sogenanntes „Pasqualini-Syndrom“, es handelt sich um einen partiellen GnRH-Defekt, der zu einem isolierten LH-Mangel führt.

### 2. Erworbene GnRH/Gonadotropindefizienz

- Postpubertal idiopathisch
- Hypothalamus/Hypophysenläsionen (Tumoren, Adenome, Kraniopharyngeom, Metastasen)
- Vaskulär bedingt (Infarkt, Blutung)
- postentzündlich (TBC)
- Trauma (Schädelbasisfraktur)

- Status post Radiatio cerebri
- Infiltration (Sarkoidose, Hämochromatose)
- sogenanntes Empty-Sella-Syndrom

### 3. Funktionelle Formen

#### a. Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (Pubertas tarda)

Diese familiär oder sporadisch auftretende Form des HH findet sich mit einer Prävalenz von 1/40. Es tritt bei diesen Buben die pulsatile GnRH-Sekretion verspätet ein und es handelt sich somit um eine extreme funktionelle Variante. Die Körperlänge bleibt erniedrigt, die Pubertät bleibt aus, das Knochenalter ist immer retardiert. Die Differenzialdiagnose zum HH ist schwierig, in diesen Fällen ist der GnRH-Test indiziert. Eine Therapieindikation findet sich bei diesen Knaben ab dem 14. Lebensjahr, insbesondere wenn zusätzlich ein Kleinwuchs besteht und der psychische Leidensdruck sehr groß ist.

#### b. Extreme Adipositas, Mangelernährung, Anorexia nervosa, extremes körperliches Training

Bei diesen Formen des HH kommt es zum Abflachen der GnRH-Impulse und dadurch zum Absinken von FSH und LH. Es besteht wiederum ein Zusammenhang mit dem Leptinspiegel und somit mit dem Lipidstoffwechsel.

#### c. Hyperprolaktinämie

## ■ Klinik

Das klinische Erscheinungsbild der Patienten ist sehr heterogen, es kommt auf den Grad des Hormonmangels und auf den Zeitpunkt des Auftretens des Hormonmangels an. Es kommt entweder zu einer ausbleibenden oder verzögernden Pubertät, es besteht immer ein Hypogonadismus, d. h. ein vermindertes Hodenvolumen, wobei ein Wert von 4 ml als klinischer „Cut-off-Wert“ angenommen werden kann. Ist das Hodenvolumen < 4 ml, besteht ein kompletter Hormonmangel. Es fehlt die Bart-, Achsel- und Pubesbehaarung, es kann zusätzlich ein Kryptorchismus vorhanden sein, selten besteht eine Gynäkomastie. Vor allem Patienten mit postpubertär aufgetretenen HH kommen wegen abnehmender Libido, Erektionsfähigkeit und Ejakulation zur Abklärung. Immer besteht eine Infertilität mit einer Azoospermierate > 95 %.

## ■ Diagnostik

- Anamnese, Status
- Hodensonographie: 4 ml als klinischer Cut-off-Wert
- Hormonstatus (Testosteron, FSH, LH, Prolaktin, TSH)
- Bildgebende Verfahren (CT, MRI)
- Spermogramm nach WHO-Kriterien
- Fakultativ: genetische Abklärung
  - GnRH-Test
  - Knochenalter (Handwurzelröntgen)
  - Riechtest (Anosmie)

## Therapeutische Ziele

1. Induktion der sexuellen Reifung, d. h. die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale,
2. Induktion der Spermatogenese zum Erreichen der Fertilität und
3. Normalisierung der Vita sexualis (Libido, Potenz).

## Therapeutische Optionen

Entsprechend der 3 Ebenen des Hormonausfalls

- Hypothalamus      GnRH pulsatil
- Hypophyse        LH, FSH
- Hoden             Testosteron

## ■ Therapie

### GnRH-Therapie

Diese muss pulsatil, den LH-Rhythmus imitierend verabreicht werden, die Frequenz beträgt 1 Puls pro 120 Minuten, die Dosis ist abhängig von Wirkung und Körpergewicht, 5–20 µg subkutan pro Puls. Diese Therapie ist nur wirksam bei Ausfall der GnRH-Sekretion und nicht wirksam bei Hypophyseninsuffizienz. Sinnvoll ist es vorher einen GnRH-Test durchzuführen, ob durch Verabreichung von 100 µg GnRH ein Anstieg von FSH und LH zustande kommt.

### Gonadotropin-Therapie

HCG (Pregnyl) LH-Aktivität Dosis: 1500 IE, 3× wöchentlich s.c.
+
HMG (Menotropin, Menopur etc.) LH- und FSH-Aktivität Dosis: 150 IE 3× wöchentlich s.c.
oder
rhFSH (Puregon) FSH-Aktivität Dosis: 150 IE, 3× wöchentlich s.c.

Vorteile von rekombinantem FSH

- Höhere Reinheit
- Höhere spezifische Aktivität
- Chargenkonstanz
- Theoretisch unbegrenzte Verfügbarkeit gegenüber urinären Präparaten
- Keine Gefahr von Creutzfeld-Jakob-Erkrankung
- Patientenfreundliche Selbstapplikation
- Puregon: „Ready to use“-Lösung mit Pen

### Testosteron-Therapie

Durch die Testosterontherapie kommt es zur Normalisierung des Testosteronspiegels, zur Virilisierung, zum Auftreten von Libido und Potenz. Außerdem ist die Therapie mit deutlich geringeren Kosten als die GnRH- bzw. Gonadotropintherapie verbunden.

Allerdings hat die Testosterontherapie keinen Effekt auf das Hodenvolumen, auf die Spermatogenese und somit auf die Fertilität. Die Langzeittherapie sollte mit Nebido 3-Monats-spritzen 1000 mg i.m. alle 12 Wochen durchgeführt werden. Bei Ablehnung der Spritzen oder Unverträglichkeit besteht die Möglichkeit, alternativ Testogel 5 g/die zu verwenden.

### Therapieerfolg nach GnRH- und Gonadotropintherapie

Es kommt zur Normalisierung der Hormonwerte innerhalb von 3 Monaten. Zur Spermio-geneseinduktion kommt es bei 80–90 % der Patienten innerhalb von 5–24 Monaten Therapie.

Die Dauer der Therapie ist abhängig vom Ausgangshodenvolumen, die endgültige Spermienkonzentration ist abhängig vom Gesamthodenvolumen. Es besteht ein auffällig hohes Fertilisierungspotenzial, auch bei niedriger Spermienkonzentration (Konzeption oft bei Spermienkonzentration < 10 Mio./ml). In verschiedenen Studien lag die spontane Schwangerschaftsrate bei 70 %. Bei wiederholten Stimulationen mittels Gonadotropintherapie kommt es zur schnelleren Spermatogeneseinduktion und zum schnelleren Eintritt einer Schwangerschaft. Negative Prädiktoren für den Therapieerfolg waren in sämtlichen Studien ein Hodenvolumen < 4 ml pro Seite, ein zusätzlich bestehender Kryptorchismus, eine vollkommen fehlende Pubertätsentwicklung und ein Serum-inhibin < 60 pg/ml als Marker für die Sertollizellenfunktion. Das Alter des Patienten bei Therapiebeginn sowie die Dauer der Therapie bis zur Induktion der Spermatogenese waren nicht korreliert mit dem Therapieerfolg hinsichtlich Fertilität.

### Klinisch therapeutisches Vorgehen beim HH-Patienten

- Therapiebeginn mit Gonadotropinen, bis das Hodenwachstum abgeschlossen ist bzw. die Spermatogenese induziert wurde.
- Umstellung auf eine Langzeittestosterontherapie mit Nebido-Spritzen, lediglich bei Patienten mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung kann die Therapie dann beendet werden, da es zur spontanen Aktivierung des GnRH-Pulsogenerators kommt und sich damit die Hormonproduktion normalisiert.
- Bei Eintreten von Kinderwunsch neuerlich Umstellung auf eine Gonadotropin-Therapie bis zum Schwangerschaftseintritt.

### Korrespondenzadresse:

Arbeitskreis für Andrologie und sexuelle Funktionsstörungen der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie  
A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstrasse 48  
E-Mail: h.hofer@salk.at