

J. Urol. Urogynäkol. AT 2021 · 28:56–57
<https://doi.org/10.1007/s41972-021-00136-8>
 Angenommen: 19. April 2021
 Online publiziert: 7. Mai 2021
 © Der/die Autor(en) 2021



Michael Zitzmann

Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Abteilung für Klinische und Operative Andrologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

Die T4DM-Studie

Benefit einer Testosteronbehandlung übergewichtiger oder adipöser Männer

Originalpublikation

Wittert G, Bracken K, Robledo KP et al (2021) Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9:32–45. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30367-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30367-3)

Hintergrund. Bei übergewichtigen oder adipösen Männern finden sich oft niedrige Serumtestosteronspiegel, die mit einem erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes in Verbindung stehen.

In einem großen Studienkollektiv von prädiabetischen Männern wurde geprüft, ob bei ihnen durch eine Behandlung mit Testosteron das Fortschreiten zum manifesten Diabetes über die Effekte eines Lebensstilprogramms hinaus verhindert oder die Umkehrung des Diabetesvorstadiums bewirkt werden können.

An T4DM (Testosterone for Diabetes Mellitus), einer randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden 2-Jahres-Studie der Phase 3b, waren 6 australische Tertiärzentren beteiligt. Die teilnehmenden Männer im Alter von 50,7 Jahren hatten einen Taillenumfang von ≥ 95 cm und eine Serumtestosteronkonzentration von $\leq 14,0$ nmol/l sowie eine beeinträchtigte Glukosetoleranz (oraler Glukosetoleranztest [oGTT], 2-h-Glukosewert, 7,8–11,0 mmol/l) oder einen neu diagnostizierten Typ-2-Diabetes (sofern die oGTT-2-h-Glukosekonzentration $\leq 15,0$ mmol/l lag). Sie wurden in ein Lebensstilprogramm aufgenommen und erhielten randomisiert (1:1) i.m. Injektionen von Testosteronundecanoat oder Plazebo. Die jeweils

für die Intention-to-Treat-Population vorgesehenen Primärendpunkte waren ein Typ-2-Diabetes (2-h-oGTT-Glukosewert $\geq 11,1$ mmol/l) und die mittlere Veränderung des Baselinewerts der 2-h-oGTT-Glukose nach 2 Jahren.

Studiendesign und -verlauf. Charakteristika der Analysekohorte und Adhärenz.

Von 19.022 Männern, die ein internet- oder telefonbasiertes Präscreening absolviert hatten und anhand ihrer Labordaten als tauglich erschienen, wurden 1007 (5%) in die Studie aufgenommen. Diese Teilnehmerkohorte wurde zwischen Februar 2013 und Februar 2017 auf eine Plazebogruppe ($n = 503$) und eine Testosterongruppe ($n = 504$) randomisiert. Zwischen beiden Gruppen bestanden in den Baselinecharakteristika keine signifikanten Unterschiede. Verfügbar waren die 2-Jahres-oGTT-Ergebnisse von 413 (82%) der 503 Teilnehmer in der Plazebogruppe und 443 (88%) der 504 Teilnehmer in der Testosterongruppe. Von den insgesamt 856 Studienteilnehmern hatten zur Baseline 172 (20%) einen Typ-2-Diabetes. Nach 1 Jahr hielten sich noch 847 (84%) der Teilnehmer an den Behandlungsplan. In der Plazebogruppe hatten 131 (26%) Teilnehmer und in der Testosterongruppe 116 (23%) Männer die Behandlung früher als nach 2 Jahren abgebrochen. Die Gründe für frühzeitigen Abbruch waren persönlicher Natur (104 vs. 65) oder ein im Protokoll festgelegter Hämatokritanstieg (1 vs. 25).

Ergebnisse. Primärendpunkte.

Nach 2 Jahren wurde bei 87 (21%) der 413 Teilnehmer in der Plazebogruppe und bei 55 (12%) der 443 Teilnehmer in der Testosterongruppe ein 2-h-Glukosewert von 11,1 mmol/l oder darüber registriert (relatives Risiko 0,59; $p = 0,0007$). Die mittlere Veränderung des oGTT-2-h-Werts von der Baseline betrug $-0,95$ mmol/l in der Plazebogruppe und $-1,70$ mmol/l in der Testosterongruppe ($p < 0,0001$). In adjustierten Analysen blieben die Behandlungseffekte weitgehend unverändert.

Sekundärendpunkte. Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede in der Compliance mit dem Lebensstilprogramm oder ausreichender körperlicher Betätigung. Bei einem größeren Anteil der Teilnehmer in der Testosterongruppe hatte sich nach 2 Jahren der 2-h-Glukoseplasmaspiegel normalisiert. Der HbA_{1c}-Wert blieb in beiden Gruppen vergleichbar. Andererseits waren die Abnahme des Nüchternblutzuckerspiegels, des Hüftumfangs, der Gesamtfettmasse und der Bauchfettmasse sowie andererseits die Zunahme der Gesamtmuskelmasse, der Armmuskelmasse und der Handgriffstärke in der Testosterongruppe stärker ausgeprägt als in der Plazebogruppe. Im Vergleich mit den Männern der Plazebogruppe hatten die Männer der Testosterongruppe signifikante Verbesserungen in den Subskalen (erektiler Funktion, Orgasmusfunktion, sexuelles Verlangen, Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr und sexuelle Gesamtzufriedenheit) des „international index of erectile function“. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht

bezüglich der Symptome des unteren Harntrakts.

Therapiesicherheit. Nach 2 Jahren bestanden zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks oder der Alanintransferase. Ein Hämatokrit von 54 % wurde bei 6 Teilnehmern der Placebogruppe und bei 106 Teilnehmern der Testosterongruppe überschritten, und eine PSA-Erhöhung $\geq 0,75 \mu\text{g/ml}$ wurde in 19 % bzw. 23 % der Fälle ermittelt.

Gravierende unerwünschte Ereignisse kamen bei 37 (7,4 %) von 503 Patienten in der Placebogruppe und 55 (10,9 %) von 504 Patienten in der Testosterongruppe vor. Darunter waren Arrhythmien (3 in der Placebogruppe vs. 8 [2 %] in der Testosterongruppe), ischämische Herzkrankheit (13 vs. 7), zerebrovaskuläre Krankheit (3 vs. 4), benigne Prostatohyperplasie (3 vs. 8), Prostatakrebs (5 vs. 4), Depression (3 vs. 1) und venösthrombotische Ereignisse (0 vs. 2).

Kernaussagen

- Unter der 2-jährigen Testosteronbehandlung verringerte sich die Zahl der Teilnehmer mit Typ-2-Diabetes in stärkerem Maße als allein mit einem Lebensstilprogramm.
- Die vorteilhaften Effekte auf den Glukosestoffwechsel waren von der Testosteronkonzentration zur Baseline unabhängig.
- Die Testosteronbehandlung war im Gegensatz zur Placeboanwendung mit einer verstärkten Abnahme der Fettmasse, einer Zunahme der Skelettmuskelmasse und Muskelkraft sowie auch einer verbesserten Sexualfunktion assoziiert.
- Die Behandlung mit Testosteron stand im Vergleich mit Placebo nicht vermehrt mit kardiovaskulären Ereignissen oder Prostatakrebs in Verbindung.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Michael Zitzmann, MD, PhD, FRSM, FECSM

Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Abteilung für Klinische und Operative Andrologie, Universitätsklinikum Münster
Domagkstraße 11, 48149 Münster, Deutschland
Michael.Zitzmann@ukmuenster.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt. M. Zitzmann gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Neuerscheinung

Immuntherapie in der Uroonkologie

Retz, M., Gschwend, J. E.
1. Auflage, 365 Seiten, inkl. Ebook,
79,99 EUR, ISBN 978-3-662-60977-4



„Immuntherapie in der Uroonkologie“ vereinfacht dem Arzt die onkologische Therapie durch klare Handlungsanweisungen in Form von Checklisten, Patienteninformationsblätter und Therapieplänen

In einzigartiger Form bündelt das Buch das aktuelle Wissen, welches der Arzt für die sichere Behandlung zur Versorgung von urologischen Tumorpatienten benötigt. Zahlreiche Checklisten, Tabellen, Therapiepläne und Patienteninformationen machen ein schnelles Nachschlagen möglich. Erstmals wurde das Nebenwirkungsmanagement von immunvermittelten Toxizitäten auf der Grundlage von internationalen Leitlinien in Tabellenform aufgelistet. Weitere Schwerpunkte sind die Pharmakologie von Immun- und Targettherapeutika unter besonderer Berücksichtigung der Nebenwirkungsprofile und Kontraindikationen. Die übersichtlich gestalteten Therapieschemata und Patienteninformationen können als Vorlage für die eigene Arbeit genutzt werden – sie sind druckbar und kopierbar. Für den direkten Einsatz während der Therapie erhalten Sie zusätzlich das eBook.