

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



EAU-Leitlinie Männlicher Hypogonadismus 2019

Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2020; 17 (2), 66-85

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

Frederik-Paulsen-Forschungspreis 2021:

Jetzt bewerben!

Bewerbungsphase: 15. Januar – 30. Juni 2021

Der mit 20.000 € dotierte und auf 2 Jahre angelegte Frederik-Paulsen-Forschungspreis wird im Rahmen des DVR 2021 verliehen.

Bewerber können sich Reproduktionsmediziner/-innen, Wissenschaftler/-innen und klinische Einrichtungen, die im Bereich der Kinderwunschbehandlung oder Forschung tätig sind.



Themenfelder und Bewerbung >>

Über den Frederik-Paulsen-Preis:

Der Frederik-Paulsen-Preis wurde von FERRING im Jahr 2013 als Förderprogramm ins Leben gerufen, um hochqualitative wissenschaftliche Projekte und Forschungsvorhaben in der Reproduktionsmedizin zu unterstützen.

FERRING

ARZNEIMITTEL



EAU-Leitlinie Männlicher Hypogonadismus 2019*#

G.R. Dohle¹ (Vorsitzender), S. Arver², C. Bettocchi³, T.H. Jones⁴, S. Kliesch⁵

■ 1. Einleitung

1.1 Zielsetzung

Androgene spielen eine wesentliche Rolle in der Entwicklung und Aufrechterhaltung der männlichen reproduktiven und sexuellen Funktionen, der Körperzusammensetzung, der Erythropoese, der Muskel- und Knochengesundheit und der kognitiven Funktionen. Niedrige Spiegel der zirkulierenden Androgene *in utero* können Störungen in der männlichen Geschlechtsentwicklung verursachen, die in angeborenen Anomalien des männlichen Reproduktionstraktes wie testikulärer Dysfunktion, Hodenhochstand und Hypospadien resultieren. Im späteren Leben kann dies zu einer verminderten männlichen Fertilität, sexueller Dysfunktion, verminderter Muskelbildung und Knochenmineralisierung, Störungen des Fettmetabolismus und kognitiver Dysfunktion führen und zur Entwicklung von Hodentumoren beitragen. Geringfügig sinkende Testosteronspiegel gehören zum Alterungsprozess; Risikofaktoren für die Entwicklung eines Altershypogonadismus sind: Übergewicht, chronische Erkrankungen und ein schlechter Allgemeinzustand. Symptomatische hypogonadale Patienten können von einer Testosteronbehandlung profitieren. Das vorliegende Dokument präsentiert die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Urologie (European Association of Urology, EAU) für die Diagnostik und Behandlung des männlichen Hypogonadismus und zielt darauf ab, praktische Empfehlungen zum Umgang mit den primären und sekundären Formen des Hypogonadismus, der altersbezogenen Testosteronabnahme bei Männern sowie zur Behandlung von Testosteronmangelzuständen zu geben.

Es ist zu betonen, dass klinische Leitlinien die beste den Experten zugängliche Evidenz darstellen. Den Leitlinien zu folgen, wird jedoch nicht unbedingt zum besten Ergebnis führen. Leitlinien können niemals klinische Expertise ersetzen, wenn es darum geht, Behandlungsentscheidungen für individuelle Patienten zu treffen; vielmehr helfen sie dabei, Entscheidungen zu fokussieren – auch unter Berücksichtigung persönlicher Werte und Präferenzen bzw. der jeweils individuellen Situation der Patienten.

Leitlinien sind nicht bindend und geben nicht vor – und sollten dies auch nicht –, rechtsbindender Behandlungsstandard zu sein.

1.2 Publikationsgeschichte

Die vorliegende Leitlinie ist Ergebnis einer Reihe von Revisionen der ersten Ausgabe der EAU-Leitlinie zum männlichen Hypogonadismus aus dem Jahre 2012 [1].

1.3 Verfügbare Veröffentlichungen

Eine Schnellübersicht (Taschenleitlinie), die die wesentlichen Ergebnisse der Leitlinie zum männlichen Hypogonadismus präsentiert, ist sowohl als gedruckte Version als auch in einer Vielzahl von Versionen für mobile Endgeräte verfügbar. Es handelt sich hier um gekürzte Versionen, die ein Nachschlagen zusammen mit der Volltextversion erfordern können. Das gesamte verfügbare Material kann auf der EAU-Webseite für den persönlichen Gebrauch eingesehen werden. Die EAU-Webseite umfasst außerdem eine Auswahl von EAU-Leitlinienartikeln sowie Übersetzungen durch nationale urologische Fachgesellschaften:

<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.

1.4 Zusammensetzung des Expertenkomitees

Das EAU-Expertenkomitee zum männlichen Hypogonadismus setzt sich aus einer multidisziplinären Gruppe von Experten zusammen, die aus andrologisch spezialisierten Urologen und Endokrinologen besteht.

■ 2. Methodik

2.1 Einleitung

Für die 2018er-Ausgabe der EAU-Leitlinien ist das Leitlinienbüro (Guidelines Office) zu einer modifizierten GRADE-Methodik bei allen 20 Leitlinien übergegangen [2, 3]. Für jede Empfehlung innerhalb der Leitlinien gibt es online eine begleitende Bewertung der Stärke der Evidenz (Gewichtung, „strength rating“), welche auf eine Reihe von Schlüsselfaktoren eingeht, und zwar:

1. die Gesamtqualität der Evidenz, die es für die Empfehlung gibt; die in diesem Text verwendeten Literaturangaben werden entsprechend eines modifizierten Klassifizierungssystems der „Levels of Evidence“ (LE) des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine bewertet [4];
2. das Ausmaß der Wirkung (individuelle oder kombinierte Wirkungen);

Eingegangen am 6. Januar 2020, angenommen am 10. Februar 2020 (Verantwortlicher Rubrikherausgeber F. M. Köhn, München)

*Übersetzt mit freundlicher Genehmigung der EAU nach: Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S. EAU Guidelines on Male Hypogonadism. Presented at the EAU Annual Congress, Barcelona 2019, ©European Association of Urology 2019, ISBN 978-94-92671-04-2, von Ingrid Rambow und Sabine Kliesch im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Andrologie e. V.

#Anmerkung der Redaktion: Im JRE publizierte Leitlinien einer Gesellschaft stellen nicht automatisch die Auffassung aller Organgesellschaften des JRE dar.

Aus ¹Andrologische Abteilung, Klinik für Urologie, Erasmus MC, Rotterdam, Niederlande; ²Zentrum für Andrologie und Sexualmedizin, Karolinska-Universität und -Krankenhaus, Huddinge, Stockholm, Schweden; ³Universität Bari, Klinik für Notfälle und Organtransplantationen, Abteilung für Urologie und Andrologie, Bari, Italien; ⁴Barnsley Hospital NHS Foundation Trust, Robert Hague Centre for Diabetes and Endocrinology, United Kingdom; ⁵Abteilung für Klinische und Operative Andrologie, Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Universitätsklinikum Münster.

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Sabine Kliesch, Abteilung für Klinische und Operative Andrologie, Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Geb. D11, D-48149 Münster; E-Mail: sabine.kliesch@ukmuenster.de

3. die Sicherheit der Ergebnisse (Genauigkeit, Konstanz, Heterogenität und andere statistische oder studienbezogene Faktoren);
4. die Ausgewogenheit zwischen erwünschten und unerwünschten Behandlungsergebnissen;
5. den Einfluss der Werte und Präferenzen des Patienten auf die Intervention;
6. die Sicherheit dieser Werte und Präferenzen des Patienten.

Auf der Grundlage dieser Schlüsselfaktoren definieren die Expertenkomitees die Stärke jeder Empfehlung. Diese wird durch die Worte „stark“ oder „schwach“ dargestellt [5] und festgelegt durch die Ausgewogenheit zwischen erwünschten und unerwünschten Folgen alternativer Behandlungsstrategien, die Qualität der Evidenz (einschließlich der Sicherheit der Schätzungen) und durch die Art und die Variabilität der Werte und Präferenzen des Patienten. Die Bewertungen der Stärke werden online zur Verfügung gestellt. Weitere Informationen sind zu finden im allgemeinen Methodik-Abschnitt dieser Veröffentlichung und online auf der EAU-Webseite: <http://www.uroweb.org/guideline/>

Eine Liste der Fachgesellschaften, die den EAU-Leitlinien zustimmen, kann ebenfalls online unter dieser Webadresse eingesehen werden.

Die Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie basieren auf einer systematischen Literaturrecherche und einem Begutachtungsprozess durch die Mitglieder des Expertenkomitees im Jahre 2016. Für die Aktualisierung 2018 wurde eine Rahmensuche durchgeführt, welche alle Bereiche der Leitlinie und die Suchbegriffe „hypogonadism“, „eugonadal or hypogonadism or hypogonadal or gonadal“, und „low or lower testosterone“ für den Zeitraum April 2016 bis zum Stichtag Juli 2017 umfasste. Embase, Medline und die Datenbanken des Cochrane Central Register of Controlled Trials wurden durchsucht, wobei die Suche beschränkt war auf Übersichtsarbeiten, Metaanalysen oder die Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien („randomised controlled trials“, RCT). Insgesamt 542 eindeutige Treffer wurden identifiziert, herausgesucht und nach ihrer Relevanz gefiltert. Eine detaillierte Suchstrategie ist online verfügbar: <http://www.uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/>

2.2 Begutachtung durch Fachkollegen

Die Leitlinie wurde vor der Publikation 2015 einer Begutachtung durch Fachkollegen (peer review) unterzogen.

2.3 Zukünftige Ziele

Die Ergebnisse laufender und neuer systematischer Übersichtsarbeiten werden in der 2019er-Aktualisierung der Leitlinie zum männlichen Hypogonadismus eingeschlossen werden. Laufende systematische Übersichtsarbeiten sind:

- Welches sind die Risiken für größere kardiovaskuläre Ereignisse durch die Testosteronersatztherapie („testosterone replacement therapy“, TRT)? [6]
- Welches sind Nutzen und Schaden einer Testosteronbehandlung für die männliche sexuelle Dysfunktion? [7]

3. Epidemiologie, Ätiologie und Pathologie

3.1 Epidemiologie

Definition: Der männliche Hypogonadismus ist ein durch Androgenmangel verursachtes klinisches Syndrom, welches verschiedene Organfunktionen und die Lebensqualität („quality of life“, QoL) negativ beeinflussen kann [8]. Die Diagnose eines männlichen Hypogonadismus muss sowohl anhaltende klinische Symptome als auch die biochemische Evidenz eines Testosteronmangels umfassen [9].

Ein Androgenmangel nimmt auch bei gesunden Männern mit zunehmendem Alter geringfügig zu [10, 11]. Bei Männern mittleren Alters variiert die Inzidenz eines biochemischen Hypogonadismus zwischen 2,1 und 12,8 % [12]. Die Inzidenz von niedrigem Testosteron und Symptomen eines Hypogonadismus liegt bei 40- bis 79-jährigen Männern zwischen 2,1 und 5,7 % [11, 12]. Die Prävalenz eines Hypogonadismus ist höher bei älteren Männern, bei übergewichtigen Männern sowie bei Männern mit Komorbiditäten und einem schlechten Gesundheitszustand.

3.1.1 Rolle des Testosterons für die männliche reproduktive Gesundheit

Die Androgene, die im Hoden und den Nebennieren produziert werden, spielen eine zentrale Rolle für die männliche reproduktive und sexuelle Funktion. Androgene sind wesentlich für die Entwicklung der männlichen reproduktiven Organe, wie Nebenhoden, Samenleiter, Samenblase, Prostata und Penis. Zudem werden Androgene für Pubertät, männliche Fertilität, männliche Sexualfunktion, Muskelbildung, Körperzusammensetzung, Knochenmineralisierung, Fettstoffwechsel und kognitive Funktionen benötigt [13].

3.2 Physiologie

Die männliche Sexualentwicklung beginnt zwischen der 7. und 12. Schwangerschaftswoche. Die undifferenzierten Gonaden entwickeln sich zu einem fetalen Hoden durch die Expression mehrerer Gene, darunter die Sex-determinierende Region des Y-Chromosoms (*SRY*-Genkomplex) und die *SOX*-Gene [14]. (Der Name ist die Abkürzung von „sex determining region Y-*[SRY]* box 2“.)

Der fetale Hoden produziert drei Hormone: Testosteron, Insulin-ähnliches Peptid 3 (*INSL3*) und Anti-Müller-Hormon (*AMH*). Testosteron wird für die Stabilisierung der Wolff-Gänge mit Bildung von Nebenhoden, Samenleiter und Samenblase benötigt. Die Wirkung des Anti-Müller-Hormons führt zu einer Rückbildung der Müller-Gänge (Abbildung 1). *INSL3*, *AMH* und Testosteron regulieren den Hodendeszensus.

Unter dem Einfluss des intratestikulären Testosterons steigt die Zahl der Gonozyten pro Tubulus um das Dreifache während der fetalen Phase [15]. Zusätzlich wird Testosteron für die Entwicklung von Prostata, Penis und Skrotum benötigt. In diesen Organen wird das Testosteron jedoch durch das Enzym 5 α -Reduktase in den potenteren Metaboliten 5 α -Dihydrotestosteron (*DHT*) umgewandelt. Testosteron und *DHT*, die beide den Androgenrezeptor aktivieren, sind erforderlich für das Peniswachstum [16].

Während der Pubertät wird das intratestikuläre Testosteron benötigt, um zunächst den Prozess der Spermatogenese in Gang

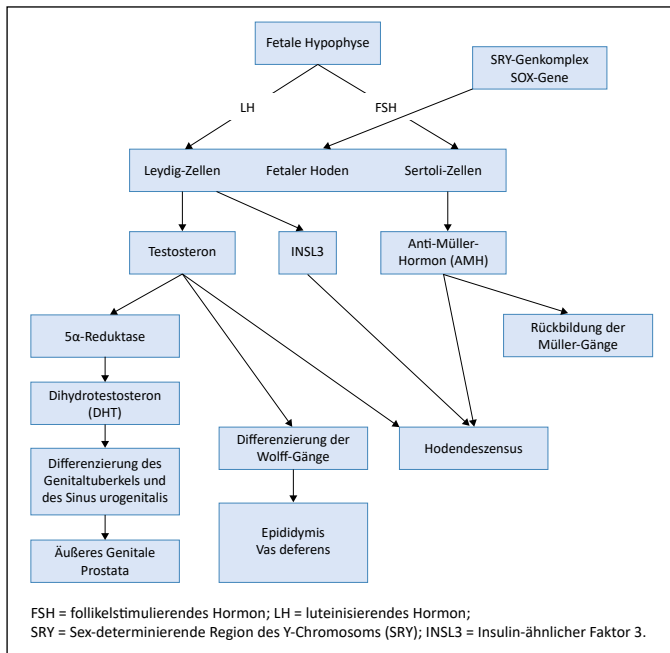


Abbildung 1: Entwicklung des männlichen reproduktiven Systems
 FSH = follikelstimulierendes Hormon; LH = luteinisierendes Hormon; SRY = Sex-determinierende Region des Y-Chromosoms (SRY); INSL3 = Insulin-ähnlicher Faktor 3.

zu bringen und dann aufrecht zu erhalten und die Apoptose von Keimzellen zu hemmen [17]. Die Samenkanälchen der Hoden sind Testosteronkonzentrationen ausgesetzt, die 25- bis 100-mal höher liegen als die zirkulierenden Spiegel. Die Suppression der Gonadotropine (z. B. durch exzessiven Testosteronmissbrauch) resultiert in einer verminderten Spermienzahl im Ejakulat und einer Hypospermatogenese [18]. Die komplette Inhibition des intratestikulären Testosterons führt zu einem völligen Sistieren der Meiose bis zur Ebene der runden Spermatozyten [19, 20].

Testosteron scheint nicht direkt auf die Keimzellen zu wirken, sondern agiert über die Sertoli-Zellen durch die Androgenrezeptor- (AR-) Expression und die Beeinflussung des Mikromilieus der Samenkanälchen [19]. Testosteron kann ferner durch die Aromatase, die in Fettgewebe, Prostata, Hoden und Knochen vorhanden ist, in Östradiol verstoffwechselt werden. Östradiol ist auch bei Männern wichtig für die Knochenmineralisierung [21]. Die Testosteronproduktion wird beim Fötus durch das plazentare Choriongonadotropin (hCG) und nach der Geburt durch das luteinisierende Hormon (LH) aus der Hypophyse kontrolliert. Unmittelbar nach der Geburt erreichen die Serum-Testosteronspiegel über einige Monate hinweg die Konzentration Erwachsener (Minipubertät). Danach und bis zur Pubertät sind die Testosteronspiegel niedrig, sodass eine Virilisierung des Jungen verhindert wird. Die Pubertät beginnt mit der Gonadotropinproduktion, welche durch die Sekretion von Gonadotropin-releasing-Hormon (GnRH) aus dem Hypothalamus initiiert wird und zur Testosteronproduktion sowie zur Ausbildung der männlichen Sexualmerkmale und der Spermatogenese führt [22]. Abbildung 1 zeigt die Entwicklung des männlichen reproduktiven Systems.

3.2.1 Der Androgenrezeptor

Testosteron übt seine Wirkung durch den Androgenrezeptor (AR) aus, der im Zytoplasma und Nukleus der Zielzellen lokalisiert ist. Während der fetalen Phase steigert das Testos-

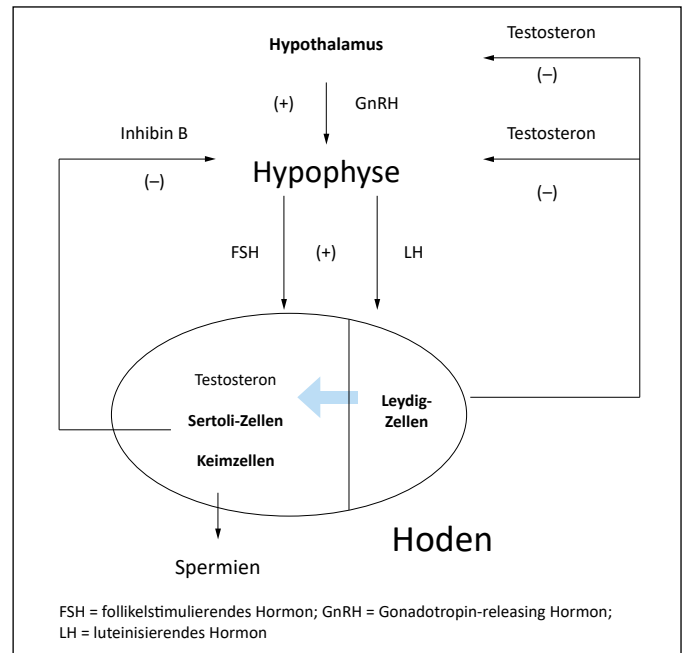


Abbildung 2: Die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse
 FSH = follikelstimulierendes Hormon; GnRH = Gonadotropin-releasing Hormon; LH = luteinisierendes Hormon

teron die Zahl der AR durch die Erhöhung der Anzahl AR-haltiger Zellen und durch die Erhöhung der AR-Zahl in jeder einzelnen Zelle [16, 21]. Das AR-Gen ist auf dem X-Chromosom (Xq 11-12) lokalisiert: Defekte und Mutationen im AR-Gen können in einer männlichen sexuellen Fehlentwicklung resultieren, die eine testikuläre Feminisierung oder eine geringe Virilisierung verursachen (d. h. Störungen bzw. Varianten der Geschlechtsentwicklung; „disorder of sexual development“ [DSD]). Weniger schwere Mutationen im AR-Gen können milde Formen einer Androgenresistenz und männliche Infertilität verursachen [23]. In Exon 1 des Gens besteht die Transaktivierungsdomäne aus einem Trinukleotidbereich (Cytosin-Adenin-Guanin [CAG] Repeats [CAG-Wiederholungen]) variabler Länge. Die Androgensensitivität kann durch die Länge der CAG-Wiederholungen in Exon 1 des AR-Gens beeinflusst werden [23]. Kürzere Wiederholungen wurden in Zusammenhang gebracht mit einem erhöhten Risiko für Prostataerkrankungen und längere mit einer verminderten Androgenwirkung in verschiedenen Geweben [24]. Die Zahl der CAG-Repeats kann androgene phänotypische Effekte beeinflussen, sogar im Falle normaler Testosteronspiegel [25].

Zusammenfassung der Evidenz
 Testosteron ist wesentlich für die normale männliche Entwicklung.

3.3 Ätiologie

Hypogonadismus resultiert aus einem Versagen des Hodens oder ist zurückzuführen auf die Störung einer oder mehrerer Ebenen der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse (Abbildung 2).

Der männliche Hypogonadismus kann entsprechend der Störungen auf folgenden Ebenen klassifiziert werden:

- Hoden (primärer Hypogonadismus);

Tabelle 1: Formen des primären Hypogonadismus

Erkrankung	Ursache des Versagens
Nicht-deszendierte oder ektope Hoden	Ausbleiben des Hodendeszensus, Fehlentwicklung des Hodens [43]
Klinefelter-Syndrom 47,XXY	Non-disjunction der Geschlechtschromosomen in den Keimzellen
Keimzelltumor des Hodens	Hodenfehlentwicklung
Orchitis	Virale oder unspezifische Orchitis
Erworbene Anorchie	Trauma, Tumor, Torsion, Entzündung, iatrogen, chirurgische Entfernung
Sekundäre testikuläre Fehlfunktion	Medikamente, Drogen, Toxine, systemische Erkrankungen, Varikozele
(Idiopathische) testikuläre Atrophie/Hodendysgenese	Männliche Infertilität (idiopathisch oder spezifische Ursachen)
Kongenitale Anorchie (bilateral bei 1:20.000 Männern, unilateral viermal so häufig)	Intrauterine Torsion ist die wahrscheinlichste Ursache
46,XY-Störungen der sexuellen Entwicklung („disorders of sexual development“; DSD) (ehemals männlicher Pseudohermaphroditismus)	Gestörte Testosteronsynthese aufgrund von Enzymdefekten der Steroidbiosynthese (17,20-Hydroxylase-Defekt, 17β-Hydroxysteroiddehydrogenase-Defekt)
Gonadendysgenese (Synonym „Strang-Gonaden“)	XY-Gonadendysgenese kann durch Mutationen in verschiedenen Genen verursacht werden
46,XX-Mann-Syndrom (Prävalenz 1: 10.000-20.000)	Männer mit vorhandener genetischer Information des Y-Chromosoms nach Translokation eines DNA-Segments vom Y- zum X-Chromosom während der väterlichen Meiose
Noonan-Syndrom (Prävalenz 1:1000 bis 1:5000)	Klein von Statur, angeborene Herzerkrankung, Hodenhochstand
Inaktivierende LH-Rezeptor-Mutationen, Leydig-Zell-Hypoplasie (Prävalenz 1:1.000.000 bis 1:20.000)	Leydig-Zellen können sich aufgrund der Mutation nicht entwickeln [44]

- Hypothalamus und Hypophyse (sekundärer Hypogonadismus);
- Hypothalamus/Hypophyse und Gonaden (häufig beim Altershypogonadismus);
- Androgenzielorgane (Androgeninsensitivität/-resistenz).

3.4 Klassifizierung

3.4.1 Männlicher Hypogonadismus testikulären Ursprungs (primärer Hypogonadismus)

Primäres testikuläres Versagen ist die häufigste Ursache eines Hypogonadismus und führt zu niedrigen Testosteronspiegeln, einer Beeinträchtigung der Spermatogenese und erhöhten Gonadotropinen (hohes LH und FSH). Männliche Infertilität geht bei bis zu 32 % der Patienten mit einem Hypogonadismus ein-

her und ist in Abhängigkeit vom Schweregrad der zugrunde liegenden Ursachen ein assoziierter Risikofaktor für den Hypogonadismus [26, 27]. Die häufigsten klinischen Formen des primären Hypogonadismus sind das Klinefelter-Syndrom und Hodentumorerkrankungen:

- Das *Klinefelter-Syndrom* betrifft 0,2 % der männlichen Bevölkerung. Es ist die häufigste Form des männlichen Hypogonadismus und geht mit der häufigsten numerischen Chromosomenaberration 47,XXY in 90 % der Fälle einher [28]. Es tritt aufgrund einer sog. non-disjunction während der väterlichen oder mütterlichen meiotischen Teilung der Keimzellen auf [29].
- *Keimzelltumoren des Hodens* sind die häufigste Krebsart bei jungen Männern nach der Pubertät. Risikofaktoren sind ein kontralateraler Keimzelltumor, Hodenhochstand, Gona-

Tabelle 2: Formen des sekundären Hypogonadismus

Erkrankung	Ursache des Versagens
Hyperprolaktinämie	Prolaktin-produzierende Hypophysenadenome (Prolaktinome) oder durch Medikamente ausgelöst
Isolierter (kongenitaler) hypogonadotroper Hypogonadismus (IHH/CHH) (früher bezeichnet als idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus)	Spezifische (oder unbekannte) Mutationen, welche die GnRH-Synthese oder -Wirkung beeinträchtigen
Kallmann-Syndrom (hypogonadotroper Hypogonadismus mit Anosmie) (Prävalenz 1:10.000)	GnRH-Mangel und Anosmie, genetisch determiniert
Sekundärer GnRH-Mangel	Medikamente, Drogen, Toxine, systemische Erkrankungen
Hypopituitarismus	Radiotherapie, Trauma, Infektionen, Hämochromatose, vaskuläre Insuffizienz oder kongenital
Hypophysenadenome	Hormonproduzierende Adenome; hormoninaktive Hypophysenadenome; Metastasen der Hypophyse oder des Hypophysenstiels
Hämochromatose, Thalassämie	Zweithäufigste endokrine Anomalie bei Hämochromatose in einem relativ fortgeschrittenen Stadium der Eisenüberladung [45]
Prader-Willi-Syndrom (PWS) (ehemals Prader-Labhart-Willi-Syndrom) (Prävalenz 1:10.000 Individuen)	Kongenitale Störung der GnRH-Sekretion
Kongenitale Nebennierenhypoplasie mit hypogonadotropem Hypogonadismus (Prävalenz 1:12.500 Individuen)	X-chromosomal rezessive Erkrankung, in der Mehrzahl der Patienten verursacht durch DAX1-Genmutationen
Pasqualini-Syndrom	Isolierter LH-Mangel

dendysgenese, Infertilität, Hodenatrophie und familiärer Keimzelltumor. Fünfundzwanzig Prozent der Männer mit Hodentumoren entwickeln nach der Behandlung einen Testosteronmangel [30–32].

Die Hauptgründe für einen primären Hypogonadismus sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

3.4.2 Männlicher Hypogonadismus hypothalamisch-hypophysären Ursprungs (sekundärer Hypogonadismus)

Zentrale Defekte des Hypothalamus oder der Hypophyse verursachen ein sekundäres testikuläres Versagen. Die Identifizierung eines sekundären Hypogonadismus ist von klinischer Bedeutung, weil er Folge einer hypophysären Pathologie (einschließlich Prolaktinomen) sein und zur Infertilität führen kann, die durch hormonelle Stimulation bei den meisten Patienten mit sekundärem Hypogonadismus reversibel ist.

Die wichtigsten Formen des sekundären Hypogonadismus sind:

- *Hyperprolaktinämie* (HP), verursacht durch Prolaktin-produzierende Hypophysenadenome (Prolaktinome) (Mikroprolaktinome mit einem Durchmesser < 10 mm vs. Makroprolaktinome) oder induziert durch Medikamente (durch dopaminantagonistische Wirkungen von Substanzen wie Phenothiazin, Imipramin, Risperidon und Metoclopramid); weitere Ursachen können chronisches Nierenversagen oder eine Hypothyreose sein. Die Testosteronspiegel können allerdings auch in Gegenwart eines Prolaktinoms normal sein [33].
- *Isolierter* (früher idiopathischer) oder *kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus* (IHH, CHH).
- *Kallmann-Syndrom* (hypogonadotroper Hypogonadismus mit Anosmie, genetisch determiniert, Prävalenz 1 von 10.000 Männern).

Diese Störungen sind charakterisiert durch eine gestörte hypothalamische Sekretion (niedrige Spiegel von Gonadotropin-releasing-Hormon [GnRH], gefolgt von niedrigen Spiegeln der Gonadotropine LH und FSH). Ein angeborener Fehler bei der Migration und der Ansiedlung GnRH-produzierender Neuronen führt zum Kallmann-Syndrom [34, 35]. Kardinalsymptom ist das Ausbleiben der Pubertät: Es ist die Hauptursache einer verzögerten Pubertät (*Pubertas tarda*) [36]. Andere seltene Formen eines sekundären Hypogonadismus sind in Tabelle 2 aufgeführt.

3.4.3 Männlicher Hypogonadismus aufgrund einer gemischten Dysfunktion von Hypothalamus/Hypophyse und Gonaden (Altershypogonadismus)

Ein gemischtes primäres und sekundäres testikuläres Versagen resultiert in niedrigen Testosteronspiegeln und variablen Gonadotropinspiegeln. Die Gonadotropinspiegel hängen vom dominierenden primären oder sekundären Versagen ab. Die Bezeichnungen Late-onset-Hypogonadismus und altersabhängiger Hypogonadismus umfassen ebenfalls diese beiden Formen des Hypogonadismus [37–39].

3.4.4 Männlicher Hypogonadismus aufgrund von Defekten androgener Zielorgane

Diese Formen repräsentieren im Wesentlichen seltene Defekte und werden im Rahmen dieser Leitlinie nicht weiter im Detail

bearbeitet. Es gibt AR-Defekte mit komplettem, partiellem und minimalem Androgeninsensitivitäts-Syndrom; Reifenstein-Syndrom; bulbospinale Muskelatrophie (Kennedy-Syndrom); wie auch einen 5 α -Reduktasemangel (siehe Review Nieschlag et al. 2010) [40].

Die Klassifizierung des Hypogonadismus hat Auswirkungen auf die Therapie. Bei Patienten mit sekundärem Hypogonadismus kann eine hormonelle Stimulation mit hCG und FSH oder alternativ eine pulsatile GnRH-Behandlung in den meisten Fällen die Fertilität wiederherstellen [41, 42]. Eine eingehende Diagnostik kann beispielsweise Hypophysentumoren, eine systemische Erkrankung oder Hodentumoren aufdecken (siehe Tabelle 2). Mischformen eines primären und sekundären Hypogonadismus können bei älteren, meistens übergewichtigen Männern beobachtet werden mit einem begleitenden altersabhängigen Rückgang der Testosteronspiegel, die auf Störungen sowohl der testikulären als auch der hypothalamisch-hypophysären Funktionen zurückgehen.

Empfehlung

Beurteilung der Stärke der Evidenz

Die beiden Formen des Hypogonadismus (primärer und sekundärer Hypogonadismus) müssen durch die Bestimmung des luteinisierenden und des follikelstimulierenden Hormons differenziert werden, da dies Folgen für die Diagnostik und Behandlung des Patienten hat und es möglich macht, Patienten mit assoziierten Gesundheitsproblemen und Infertilität zu identifizieren.

Stark

4. Diagnostische Bewertung

Die Diagnose eines Hypogonadismus wird auf der Basis persistierender Anzeichen und Symptome gestellt, die einen Bezug zum Androgenmangel haben, sowie durch die Bestimmung anhaltend niedriger Testosteronspiegel (bei mindestens zwei Untersuchungen) mittels einer zuverlässigen Methode [12, 46–49]. Dabei ist zu beachten, dass es einen nicht unwesentlichen Anteil von Männern gibt, die sich im Laufe der Zeit von einem sekundären Hypogonadismus erholen, was den Stellenwert einer Neubewertung deutlich macht, wenn eine Testosterontherapie bei Männern ohne definierte hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung eingeleitet wurde [50].

4.1 Klinische Symptome und Labortests

Niedrige Spiegel zirkulierender Androgene können mit Anzeichen und Symptomen einhergehen (Tabelle 3) [12, 51, 52].

Die am weitesten verbreiteten Symptome des männlichen Hypogonadismus bei alternden Männern sind eine Verringerung des Sexualverlangens und der sexuellen Aktivität, erektile Dysfunktion, Vitalitätsverlust und Stimmungsschwankungen [12, 52]. Weitere Faktoren, die mit einem niedrigen Testosteronspiegel assoziiert werden, sind Übergewicht und ein schlechter Allgemeinzustand [12]. Anzeichen und Symptome eines Androgenmangels variieren in Abhängigkeit vom Alter bei Krankheitsbeginn, Dauer und Schweregrad des Mangels. Die Referenzbereiche für

Tabelle 3: Symptome und Anzeichen, die für einen Androgenmangel sprechen**Klinische Symptome**

Reduziertes Hodenvolumen
Männliche Infertilität
Verminderte Körperbehaarung
Gynäkomastie
Rückgang von fettfreier Körpermasse und Muskelstärke
Viszerales Übergewicht
Metabolisches Syndrom
Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes mellitus
Rückgang der Knochenmineraldichte (Osteoporose) mit Frakturen bei geringem Trauma
Milde Anämie

Sexuelle Symptome

Verminderte sexuelle Lust und sexuelle Aktivität
Erektile Dysfunktion
Abnahme nächtlicher Erektionen in Häufigkeit und Ausprägung

Kognitive und psychovegetative Symptome

Hitzewallungen
Stimmungsschwankungen, Erschöpfung und Aggressivität
Schlafstörungen
Depression
Verminderte kognitive Funktion

Tabelle 4: Anzeichen und Symptome, die einen präpubertär einsetzenden Hypogonadismus nahe legen

Verzögerte Pubertät
Kleine Hoden
Hodenhochstand
Gynäkomastie
Hohe Stimmlage
Nicht geschlossene Epiphysenfugen
Lineare Wachstumskurve bis zum Erwachsenenalter
Eunuchoider Habitus
Spärliche Körper-/Gesichtsbehaarung
Infertilität
Geringe Knochenmasse
Sarkopenie
Vermindertes Sexualverlangen/sexuelle Aktivität

den unteren normalen Testosteronspiegel (2,5 %) setzen sich aus drei großen Stichproben aus der Allgemeinbevölkerung zusammen; diese legen einen Grenzwert von 12,1 nmol/L für das Gesamt-Serumtestosteron und 243 pmol/L für das freie Testosteron nahe, um zwischen normalen Spiegeln und solchen, die möglicherweise mit einem Mangel assoziiert sind, zu unterscheiden [53]. Symptome, die das Vorliegen eines Hypogonadismus vermuten lassen [12, 52], sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Es muss jedoch angemerkt werden, dass diese Symptome auch bei Männern mit normalen Testosteronspiegeln vorliegen können und andere Ursachen als einen Androgenmangel haben können.

Bei Männern im Alter zwischen 40 und 79 Jahren lag der Schwellenwert für eine verminderte Häufigkeit sexueller Gedanken bei einem Gesamt-Testosteron von 8 nmol/L, für eine erektile Dysfunktion bei 8,5 nmol/L, für die verminderte Häufigkeit morgendlicher Erektionen bei 11 nmol/L und für eine verminderte Vitalität bei 13 nmol/L [54, 55]. Der aussagekräftigste Prädiktor für einen Hypogonadismus in dieser Altersgruppe waren drei sexuelle Symptome (verminderte sexuelle Gedanken, schwächere Morgenerektionen, erektile Dysfunktion) sowie entweder ein Gesamt-Testosteronspiegel von < 8 nmol/L oder Serum-Testosteron im Bereich von 8–11 nmol/L und freies Testosteron < 220 pmol/L. Diese Daten basieren auf Serumproben, die morgens abgenommen wurden, wenn bei jüngeren Männern die Durchschnittsspiegel am höchsten und am besten reproduzierbar sind [56].

Die Laboruntersuchung des Testosterons sollte die Tagesschwankung des Testosterons berücksichtigen. In den meisten Fällen sind zwei morgendliche Proben (7.00 bis 11.00 Uhr) ausreichend, sollten aber weitere Bewertungen nach sich ziehen, falls die Differenz > 20 % [57] beträgt. Sowohl Immunoassays als auch auf Massenspektrometrie basierende Assays können zuverlässige Ergebnisse erbringen, solange sie gut validiert sind. Die Bewertung sollte auf den Referenzbereichen für normale Männer beruhen, welche das messende Labor zur Verfügung stellt.

In Fällen mit einer Diskrepanz zwischen Testosteronspiegeln und Symptomen sollte der freie Testosteronspiegel (FT) analysiert werden. Für die Bestimmung der FT-Spiegel wird die Kalkulation des FT mit Hilfe des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) empfohlen.

Ein Hypogonadismus kann auch in einer eher subtilen Form auftreten und ist nicht immer anhand von niedrigen Testosteronspiegeln ersichtlich. Beispielsweise haben Männer mit primärer Hodenschädigung oft normale Testosteronspiegel, aber ein hohes LH. Dies kann als eine subklinische oder kompensierte Form des Hypogonadismus betrachtet werden. Die klinischen Konsequenzen einer isolierten LH-Erhöhung sind noch unklar, doch möglicherweise können diese Männer im weiteren Verlauf hypogonadal werden.

Um zwischen den primären und sekundären Formen des Hypogonadismus zu unterscheiden und das Vorliegen eines Hypogonadismus beim erwachsenen Mann zu klären, ist die Bestimmung der LH-Serumspiegel erforderlich. Sowohl die LH- als auch die Testosteron-Serumspiegel sollten zweimal innerhalb von 30 Tagen analysiert werden, vorzugsweise nüchtern [58].

4.2 Anamneseerhebung und Fragebögen

Symptome eines Hypogonadismus sind aufgeführt in Tabelle 3 und 4 und sollten bei der Anamneseerhebung angesprochen werden. Ein früh einsetzender Hypogonadismus verursacht eine ausbleibende oder minimale Pubertätsentwicklung, eine ausbleibende Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale, möglicherweise eunuchoider Körperproportionen und eine hohe Stimme. Diese Anzeichen und Symptome weisen deutlich auf einen sekundären Hypogonadismus hin. Der Altershypogonadismus ist charakterisiert durch sexuelle Dysfunktion, Übergewicht und Vitalitätsverlust. Die publizierten Fragebögen sind unzuverlässig, haben eine geringe Spezifität und sind nicht effektiv zum Herausfiltern hypogonadaler Fälle [59–62]. Es ist wichtig, systemische Erkrankungen, Anzeichen von Fehlernährung und Malabsorption wie auch akute Erkrankungen zu identifizieren und auszuschließen. Pharmakologische Behandlungen mit Kortikosteroiden, Missbrauch von Drogen wie Marihuana, Opiaten und Alkohol und eine frühere Behandlung mit oder die Verwendung von Testosteron sowie der Missbrauch anaboler Steroide sollten ebenfalls bei der Anamneseerhebung Berücksichtigung finden [63, 64].

4.3 Körperliche Untersuchung

Body-mass-Index (BMI) und Taillen-Hüften-Verhältnis (oder Sagittal-Abdominal-Durchmesser), Körperbehaarung, Anzeichen einer androgenetischen Alopezie, eine Gynäkomastie und die Hodengröße (gemessen mit einem Orchidometer oder per Ultraschall [US]) sollten erfasst, sowie eine Untersuchung des Penis und eine digitale Rektaluntersuchung (DRU) der Prostata durchgeführt werden.

4.4 Zusammenfassung der Evidenz und Empfehlungen für die diagnostische Bewertung

Zusammenfassung der Evidenz

Die Diagnose eines männlichen Hypogonadismus basiert auf Anzeichen und Symptomen eines Androgenmangels sowie durchgängig niedrigen Testosteronserumspiegeln.

Empfehlungen	Beurteilung der Stärke der Evidenz
Die Diagnose eines Testosteronmangels soll auf Männer mit persistierenden Symptomen, welche einen Hypogonadismus nahelegen, beschränkt sein (Tabellen 3 und 4).	Stark
Das Testosteron soll morgens vor 11.00 Uhr – vorzugsweise nüchtern – gemessen werden. Das Gesamt-Testosteron soll an mindestens zwei Zeitpunkten mit einer zuverlässigen Methode bestimmt werden. Zusätzlich soll der freie Testosteronspiegel bestimmt werden bei Männern mit:	Stark
– Gesamt-Testosteronspiegeln nahe dem unteren Normbereich (8–12 nmol/L), um die Aussagekraft der Laborbestimmung zu verstärken; – vermuteten oder bekannten anormalen SHBG-Spiegeln.	
Die Testosteronbestimmung soll bei Männern mit einer Erkrankung oder Behandlung in Betracht gezogen werden, bei der ein Testosteronmangel verbreitet ist und eine Behandlung indiziert sein könnte. Dies schließt Männer ein mit:	Stark
– sexueller Dysfunktion – Typ-2-Diabetes – metabolischem Syndrom – Übergewicht – Raumforderungen der Hypophyse, nach Radiatio im Bereich der Sellaregion und anderen Erkrankungen der Hypothalamus- und Sellaregion – Behandlung mit Medikamenten, die eine Suppression der Testosteronspiegel verursachen – z. B. Kortikosteroide und Opiate	

- mittelgradiger bis schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung
- Infertilität
- Osteoporose oder Frakturen bei geringem Trauma
- HIV-Infektion mit Sarkopenie

Die LH- und FSH-Serumspiegel sollen analysiert werden, um zwischen primären und sekundären Formen des Hypogonadismus zu differenzieren.

Stark

4.5 Klinische Auswirkungen des Hypogonadismus

Die klinischen Konsequenzen des Hypogonadismus ergeben sich aus dem Manifestationsalter und dem Schweregrad des Hypogonadismus.

4.5.1 Pränataler Androgenmangel

Während der ersten vierzehn Schwangerschaftswochen ist das Vorhandensein von Testosteron entscheidend für eine normale Virilisierung des männlichen äußeren Genitale. Ein Androgenmangel oder eine Androgenresistenz aufgrund einer mangelhaften AR- oder LH-Rezeptorfunktion in diesem Lebensstadium können in einer anormalen Genitalentwicklung resultieren, die von einer Hypospadie bis hin zu einem weiblichen äußeren Genitale mit Abdominalhoden reichen. Häufig werden Patienten mit Störungen der sexuellen Entwicklung (DSD) wegen ihres deutlich anormalen äußeren Genitale in jungem Alter diagnostiziert. Es gibt jedoch auch Fälle, wo Patienten an beiden Enden des phänotypischen Spektrums unbemerkt die Kindheit durchlaufen und wegen einer verzögerten Pubertätsentwicklung erst während der Pubertät diagnostiziert werden.

4.5.2 Präpubertär einsetzender Androgenmangel

Bei Pubertätsbeginn führen steigende Gonadotropinspiegel zu einer Zunahme des Hodenvolumens und der Aktivierung von Spermatogenese und Testosteronsekretion. Während der Pubertät führen steigende Testosteronkonzentrationen zur Entwicklung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale, zu denen der Stimmbruch, die Entwicklung der sekundären Körperbehaarung, die Stimulation des Haarwuchses in geschlechtsspezifischen Bereichen, die Gesichtsbehaarung, die Größenzunahme des Penis, die Zunahme der Muskelmasse sowie Knochengröße und -masse, die Induktion des Wachstumsschubes und schließlich der Schluss der Epiphysenfugen gehören.

Zudem hat das Testosteron deutliche psychosexuelle Wirkungen einschließlich der Zunahme der Libido. Eine verzögerte Pubertät wird definiert als eine ausbleibende Hodenvolumenzunahme im Alter von 14 Jahren [65]. Da dies eine „statistische“ Definition ist, die auf den Referenzbereichen für den Pubertätsbeginn in der normalen Bevölkerung basiert, weist eine Verzögerung der Pubertät nicht unbedingt auf das Vorliegen einer Erkrankung hin. In Fällen eines schwerwiegenden Androgenmangels ist das klinische Bild eines präpubertär einsetzenden Hypogonadismus offensichtlich (Tabelle 4), und Diagnose und Behandlung sind recht zielgerichtet.

Die größere Herausforderung bei jungen Individuen mit Verdacht auf isolierten (kongenitalen) hypogonadotropen Hypo-

gonadismus ist es, diesen Zustand von einer konstitutionellen Pubertätsverzögerung abzugrenzen und den Zeitpunkt für den Beginn einer Androgenbehandlung festzulegen. In leichteren Fällen eines Androgenmangels, wie bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom, kann die Pubertätsentwicklung normal, unvollständig oder verzögert sein und in einem subtileren phänotypischen Bild resultieren. Bei diesen Patienten können mehrere Hinweise zur Diagnose eines Hypogonadismus führen. Dazu gehören: kleine Hoden, (Zustand nach) Hodenhochstand, Gynäkomastie, spärliche Körperbehaarung, eunuchoider Habitus, geringe Knochenmasse und Subfertilität [66].

4.5.3 Altershypogonadismus

Altershypogonadismus wird definiert als ein üblicherweise mit klinischen Symptomen oder Anzeichen assoziierter Testosteronmangel bei einer Person, die eine normale Pubertätsentwicklung durchlaufen und somit normale männliche sekundäre Geschlechtsmerkmale entwickelt hat.

In Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Ursache des Hypogonadismus kann der Rückgang der Gonadenfunktion allmählich und partiell erfolgen. Das sich ergebende klinische Bild kann variabel, die Anzeichen und Symptome durch die physiologische phänotypische Variation verschleiert sein. Symptome, die mit einem Altershypogonadismus assoziiert werden, sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die meisten dieser Symptome haben eine multifaktorielle Ätiologie, erscheinen wie normale Alterungsanzeichen und können auch bei Männern mit völlig normalem Testosteronspiegel gefunden werden [10]. Dementsprechend können die Anzeichen und Symptome eines Altershypogonadismus unspezifisch sein, und die Bestätigung eines klinischen Verdachts durch Hormontests ist obligatorisch. Bei den meisten der oben genannten Symptome steigt die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens mit niedrigeren Plasma-Testosteronspiegeln. Die meisten Studien deuten auf einen Schwellenwert hin, unterhalb dessen die Häufigkeit der Symptome zu steigen beginnt [52, 67]. Dieser Schwellenwert liegt im Bereich des unteren Wertes des Normalbereichs für Plasma-Testosteronspiegel bei jungen Männern, wobei es eine große individuelle Schwankungsbreite zu geben scheint, und sogar innerhalb eines Individuums kann der Schwellenwert unterschiedlich sein für verschiedene Zielorgane. Die Androgenrezeptoraktivität kann ebenfalls zu dieser Variationsbreite beitragen [68, 69].

4.5.4 Hypogonadismus bei Typ-2-Diabetes

Es gibt eine hohe Prävalenz für einen Hypogonadismus bei Männern mit Typ-2-Diabetes [70–72]. Das verbreitetste Symptom und die Hauptindikation für eine Behandlung ist die sexuelle Dysfunktion. Eine erektile Dysfunktion wird bei bis zu 70 % der Männer mit Typ-2-Diabetes berichtet, wobei diese durch unterschiedliche oder auch kombinierte Ätiologien (Angiopathie, Neuropathie, Medikamente und psychologische Faktoren) ebenso wie in etwa 30 % der Fälle durch einen Hypogonadismus verursacht sein kann. Eine Testosterontherapie allein kann unzureichend sein und eine Kombination mit Phosphodiesterase-5-Hemmern (PDE5I) erfordern. Der Testosteronmangel ist auch mit einem Versagen der PDE5-Inhibitor-Therapie assoziiert [73]. Randomisierte kontrollierte Studien mit einer mindestens sechsmonatigen Testosteronersatztherapie (TRT) berichteten bei Männern mit Typ-2-Diabetes von einer signi-

fikanten Besserung des sexuellen Verlangens, nicht jedoch der erektilen Funktion [74–76], wenngleich eine Studie keinen Nutzen für das sexuelle Verlangen zeigte [77].

Testosteronmangel ist assoziiert mit einem unerwünschten kardiovaskulären Risikoprofil bei Männern mit Typ-2-Diabetes, und in einigen Studien konnten bei Durchführung einer TRT die Verbesserung der Insulinresistenz und der glykämischen Kontrolle gezeigt werden sowie eine Reduktion des Körperfettanteils und des Taillenumfangs, des Gesamt- und LDL-Cholesterins sowie des Lipoprotein (a); auch eine geringgradige Minderung des HDL-Cholesterins kann eintreten. Es gibt einige Evidenz dafür, dass die TRT die Mortalität reduziert [76, 78, 79]. Diese Vorteile sind jedoch gegenwärtig keine eigenständigen Indikationen für die TRT bei Typ-2-Diabetes und erfordern weitere Forschung, könnten aber als möglicher zusätzlicher Nutzen betrachtet werden, wenn Patienten im Zusammenhang mit einer sexuellen Dysfunktion behandelt werden [80].

4.5.4.1 Empfehlungen für das Screening von Männern mit Altershypogonadismus

Empfehlungen	Beurteilung der Stärke der Evidenz
Ein Screening auf Testosteronmangel wird nur empfohlen bei erwachsenen Männern mit mehreren und persistierenden Anzeichen und Symptomen, wie in Tabelle 3 aufgeführt.	Schwach
Junge Männer mit einer testikulären Dysfunktion und Männer > 50 Jahre mit niedrigem Testosteron sollten zusätzlich auf Osteoporose gescreent werden.	Stark

5. Krankheitsmanagement

5.1 Indikationen und Kontraindikationen der Behandlung

Die Testosteronbehandlung zielt darauf ab, physiologische Testosteronspiegel wiederherzustellen bei Männern mit fortgesetzt niedrigen Serum-Testosteronspiegeln und assoziierten Symptomen des Androgenmangels. Ziel der Testosteronbehandlung sind die Wiederherstellung der physiologischen androgenabhängigen Funktionen und die Verbesserung der Lebensqualität (QoL), z. B. Wohlbefinden, Sexualfunktion, Muskelstärke und Knochenmineraldichte. Tabelle 5 stellt die Hauptindikationen für eine Testosteronbehandlung heraus. Tabelle 6 führt die Hauptkontraindikationen gegen eine Testosteronbehandlung auf.

5.2 Nutzen der Behandlung

Eine Behandlung ist beim angeborenen hypogonadotropen Hypogonadismus üblicherweise indiziert. Bei diesen Patienten kann eine hormonelle Stimulation mit hCG und FSH oder alternativ eine pulsatile GnRH-Behandlung die Pubertät induzieren, in den meisten Fällen die Fertilität herstellen und die Knochenmineralisation normalisieren [42, 81, 82]. Wenn nach der Pubertätsinduktion der aktive Kinderwunsch nicht im Be-

Tabelle 5: Hauptindikationen für eine Testosteronbehandlung

Verzögerte Pubertät (konstitutionelle oder kongenitale Formen [HH, Kallmann-Syndrom])
 Klinefelter-Syndrom mit Hypogonadismus
 Sexuelle Dysfunktion und niedriges Testosteron, die nicht auf PDE5I ansprechen
 Niedrige Knochenmasse bei Hypogonadismus (Osteopenie, Osteoporose)
 Erwachsene Männer mit niedrigem Testosteron und möglichst mehreren anhaltenden Anzeichen und Symptomen eines Hypogonadismus nach erfolgloser Behandlung von Übergewicht und Komorbiditäten (aufgeführt in Tabelle 3)
 Hypopituitarismus

Tabelle 6: Kontraindikationen gegen eine Testosteronbehandlung

Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Prostatakarzinom
 Männliches Mammakarzinom
 Männer mit aktivem Kinderwunsch
 Hämatokrit > 54 %
 Schwere chronische Herzschwäche (Klasse IV der New York Heart Association)

handlungsfokus steht, wird eine lebenslange Testosteronsubstitution empfohlen [83].

Beim Altershypogonadismus kann eine Testosteronbehandlung die Symptome verbessern, doch viele der hypogonadalen Männer sind übergewichtig und haben Komorbiditäten, sodass Gewichtsreduktion, Änderung des Lebensstils und die angemessene Behandlung der Komorbiditäten wichtiger sind als nur eine Testosteronbehandlung [84, 85]. Die Verringerung des BMI bei übergewichtigen Patienten ist beispielsweise verbunden mit einer signifikanten Zunahme der Serum-Testosteronspiegel [86].

Eine Testosteronbehandlung kann einigen Nutzen hinsichtlich Körperzusammensetzung, metabolischer Kontrolle sowie psychologischer und Sexualparameter erbringen, auch wenn die Effekte normalerweise moderat sind. Beobachtungsstudien zeigen eine Korrelation zwischen wiederhergestellten physiologischen Testosteronspiegeln, Muskelmasse und -stärke, gemessen als Kraft beim Beindrücken und dem Quadrizeps-Muskelvolumen [51, 87–89]. Niedrige Testosteronspiegel sind verbreitet bei Männern mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse, auch ist eine Verschlechterung der Prognose mit niedrigeren Testosteronspiegeln assoziiert. Es mangelt jedoch an Interventionsstudien, die den eventuellen Nutzen der Testosterontherapie in dieser Gruppe von Männern evaluieren [90]. Ähnlich positive Ergebnisse werden in Metaanalysen berichtet, die auf den Wert des exogenen Testosterons für die Knochenmineraldichte ausgerichtet sind: Es ist nachgewiesen, dass eine Testosterontherapie die Knochendichte im Lendenwirbelbereich verbessert, indem sie eine Reduktion der Knochenresorptionsmarker bewirkt. Die verfügbaren Studien konnten keinen vergleichbaren Effekt am Oberschenkelhals zeigen. Gegenwärtig jedoch scheint die Knochenmineraldichte weiterhin ein Ersatzparameter für die Knochengesundheit zu sein. Es liegen keine randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) zur exakten Beurteilung des tatsächlichen Frakturrisikos vor

[88, 91–93]. Die Verbesserung der Knochenmineraldichte und Knochenstruktur bei Männern mit Klinefelter-Syndrom wurde ebenfalls gezeigt [94]. Die Körperzusammensetzung wird durch eine Testosterontherapie bei hypogonadalen Männern im Sinne einer nachfolgenden Abnahme der Fettmasse und einer Zunahme der fettfreien Körpermasse beeinflusst [88, 95]. Hypogonadale Männer haben ein erhöhtes Risiko für Osteoporose und Osteopenie. Junge Männer mit testikulärer Dysfunktion und Männer über 50 Jahre mit niedrigem Testosteron sollten zusätzlich auf Osteoporose gescreent werden [96].

Einige Beobachtungsstudien mit Testosteronundecanoat zeigen einen signifikanten Rückgang beim Stamm- und Bauchfett mit einer nachgewiesenen Abnahme des Taillenumfangs [97–99]. In denselben Studien zeigte die Verabreichung von Testosteronundecanoat nach drei Monaten Therapie eine Verbesserung von Körpergewicht, Body-mass-Index und Lipidprofil [97].

Eine starke Korrelation zwischen verminderten Testosteronspiegeln und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität wurde in Metaanalysen und retrospektiven Studien berichtet und gezeigt, dass Gesamttestosteron und freies Testosteron im Normalbereich mit einer reduzierten Gesamtmortalität verbunden sind [100–106]. Es wird angenommen, dass ein erniedrigtes Testosteron ein Biomarker für einen schlechten Gesundheitszustand und als solcher ein Marker für ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist [107]. Von Interesse ist auch die Beobachtung, dass eine Testosteronbehandlung (transdermal) über einen Zeitraum von drei Jahren im Vergleich zu Placebo keine Veränderung in der Dynamik einer atherosklerotischen Plaque-Entwicklung der Intima media der Karotiden verursachte [108]. Die Normalisierung der Testosteronspiegel unter einer Testosterontherapie (TRT) scheint ferner mit einer verminderten Inzidenz des Vorhofflimmerns assoziiert zu sein [109].

Eine kürzlich publizierte doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit Männern, die 65 Jahre und älter waren, konnte zeigen, dass eine TRT bei Männern mit niedrigen Testosteronspiegeln die Hämoglobinspiegel deutlich erhöht und so eine Anämie bekannter oder unklarer Genese verbessert [110].

Sexuelle Dysfunktion und Testosteronbehandlung

Symptome einer männlichen sexuellen Dysfunktion sind die entscheidenden prädiktiven Anzeichen eines potenziellen männlichen Hypogonadismus: 23 bis 36 % der Männer mit sexueller Dysfunktion sind hypogonadal [111]. Es konnte gezeigt werden, dass eine Testosterontherapie die Sexualfunktion bei hypogonadalen Männern moderat verbessert [112]. In einer großen RCT führte die Testosterontherapie zu einer signifikanten Verbesserung der sexuellen Erregung, des sexuellen Interesses und Triebes [113]. Zwei RCTs berichteten, dass die Testosterontherapie einen Nutzen für die Sexualfunktion bei Männern mit Typ-2-Diabetes hat [114]. In einer aktuellen Metaanalyse von RCTs zur Testosterontherapie und Sexualfunktion zeigte Testosteron einen positiven Einfluss auf die Sexualfunktion – jedoch nur bei deutlich hypogonadalen Männern (Testosteron < 8 nmol/L) [115]. In einer kürzlich publizierten RCT mit älteren Männern mit verminderter Libido und niedrigen Testosteronspiegeln wurden Verbesserungen des Sexualverlangens und der sexuellen Aktivität als Antwort auf die TRT mit dem

Ausmaß der Erhöhung der Testosteronspiegel korreliert. Es gab keinen signifikanten Effekt auf die erektile Dysfunktion [116]. Die Verbesserung sexueller Symptome hängt erheblich von der Ätiologie der Dysfunktion ab: Eine Testosterontherapie bei Männern mit normalen Testosteronspiegeln ist nicht sehr effektiv, doch kann eine TRT bei hypogonadalen Männern das Ansprechen auf PDE5-Hemmer verbessern helfen [117], obwohl eine aktuelle Metaanalyse von Studien mit täglicher PDE5-Hemmer-Gabe bei Männern mit niedrigem Testosteron zeigte, dass PDE5-Hemmer bei Männern mit niedrigem Testosteron genauso effektiv waren wie bei Männern mit normalem Testosteron [118]. Der Vorteil der Verwendung von PDE5-Hemmern bei erektiler Dysfunktion ist, dass diese Medikamente gewöhnlich sehr effektiv sind und schnell wirken. Im Gegensatz dazu kann eine Testosteronbehandlung bei erektiler Dysfunktion bis zu einige Monate erfordern, bis sie effektiv wirkt. Die Verwendung eines PDE5-Hemmers kann auch die Serum-Testosteronspiegel erhöhen [119].

In einer kleinen RCT verbesserte eine Testosterontherapie die kognitiven Funktionen nicht, hatte aber einen positiven Effekt auf das verbale Gedächtnis und depressive Symptome [120]. Eine kürzlich publizierte große placebokontrollierte Studie zeigte jedoch nach einjähriger Testosteronbehandlung keine signifikante Verbesserung von Gedächtnis und anderen kognitiven Funktionen bei älteren Männern mit symptomatischem Hypogonadismus [121]. Eine signifikante Verbesserung depressiver Symptome bei Männern, die mit Testosteronundecanoat behandelt wurden, wurde in einer aktuellen randomisierten Studie berichtet [74]. Die Metaanalyse von Daten randomisierter placebokontrollierter Studien zeigte eine signifikante positive Wirkung des Testosterons auf die Stimmungslage [122].

Zusammenfassung der Evidenz	LE
Die Testosterontherapie kann Symptome verbessern, allerdings haben viele hypogonadale Männer chronische Krankheiten und sind übergewichtig. Gewichtsreduktion, Änderung des Lebensstils und eine gute Behandlung von Komorbiditäten können Testosteron erhöhen und assoziierte Risiken für Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen vermindern.	2
Eine Testosteronbehandlung kann Körperzusammensetzung, Knochenmineralisation, Zeichen eines metabolischen Syndroms, männliche Sexualprobleme, die Regulierung eines Diabetes, Gedächtnis und depressive Symptome verbessern.	3
Eine Reduktion von BMI und Taillenumfang, eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle und des Lipidprofils werden bei hypogonadalen Männern unter einer Testosteronbehandlung beobachtet.	2a

Empfehlungen	Beurteilung der Stärke der Evidenz
Vor dem Beginn einer Testosterontherapie sollen der Lebensstil verbessert, bei Übergewicht das Gewicht reduziert und Komorbiditäten behandelt werden.	Stark
Bei hypogonadalen Männern mit erektiler Dysfunktion soll die Behandlung mit einem PDE5-Hemmer als Primärtherapie begonnen und im Falle eines geringen Ansprechens auf die Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE5I-) Behandlung Testosteron ergänzt werden.	Stark

5.3 Wahl der Behandlung

Das Ziel der Testosteronbehandlung ist die Wiederherstellung physiologischer Testosteronserumkonzentrationen bei hypogonadalen Männern [123]. Es sind verschiedene Präparate erhältlich, die sich in Verabreichungsart, Pharmakokinetik und Nebenwirkungen unterscheiden; die Wahl der Therapie sollte eine gemeinsame Entscheidung von Patient und Arzt sein [124]. In der initialen Behandlungsphase sind kurzwirkende Präparate der langwirksamen Depot-Verabreichung vorzuziehen, sodass jegliches unerwünschtes Ereignis, das sich entwickeln könnte, früh beobachtet und die Behandlung nötigenfalls beendet werden kann [125]. Die verfügbaren Wirksubstanzen sind erhältlich als orale Präparate, intramuskuläre Injektionen und transdermale Gele.

5.3.1 Präparate

5.3.1.1 Testosteronundecanoat
 Testosteronundecanoat (TU) ist die meist verbreitete und sicherste orale Darreichungsform. Es führt nur selten zu einem Anstieg der Testosteronspiegel über den mittleren Bereich hinaus und ist daher auch selten mit Nebenwirkungen assoziiert [123]. Bei oraler Verabreichung hängt die Resorption von der gleichzeitigen Aufnahme fettreicher Nahrung ab. Testosteronundecanoat ist auch als langwirksame intramuskuläre Injektion (mit Intervallen von bis zu drei Monaten) erhältlich. Diese lange Wirkungsdauer stellt eine normale Testosteronserumkonzentration für die gesamte Dauer des Behandlungsintervalles sicher, doch die relativ lange Auswaschphase kann zu Problemen führen, falls es zu Komplikationen kommt [126]. In der kürzlich publizierten IPASS-Studie wurde eine weltweite Stichprobe von 1438 Männern über neun bis zwölf Behandlungsmonate mit TU-Injektionen ausgewertet: TU war effektiv und gut verträglich, mit deutlichen Verbesserungen bei mehreren psychosexuellen Funktionen und dem Bauchumfang. Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Nebenwirkungen der Medikation (darunter am häufigsten: Zunahme des Hämatokrit, Anstieg des Prostata-spezifischen Antigens [PSA] und Schmerzen an der Injektionsstelle) lagen jeweils bei 12 % und 6 % und waren meistens leicht- bis mittelgradig, und es konnte keine Zunahme von Prostatakarzinomen beobachtet werden [99]. Eine kürzlich beendete RCT zeigt, dass Verbesserungen der Sexualfunktion hauptsächlich bei Patienten mit schwerem Hypogonadismus (< 8 nmol/L) nachgewiesen werden: Verbes-

serungen in der Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr und dem sexuellen Verlangen treten bis zur sechsten Behandlungswoche auf, während solche der erektilen Funktion sich nach frühestens 30 Behandlungswochen zeigen [75].

5.3.1.2 Testosteroncyptionat und -enanthat

Testosteroncyptionat und -enanthat sind erhältlich als kurzzeitig wirkende intramuskuläre Darreichungsform (mit Intervallen von 2–3 Wochen) und stellen sichere und valide Präparate dar. Sie verursachen jedoch Fluktuationen im Serum-Testosteron von hohen bis hin zu subnormalen Konzentrationen und gehen dementsprechend einher mit Phasen guten Befindens im Wechsel mit Phasen eines nicht zufriedenstellenden klinischen Ansprechens [127, 128]. Sie sind auch assoziiert mit erhöhten Raten einer Erythrozytose. Tatsächlich haben kurzwirkende intramuskuläre Injektionen die höchste Inzidenz einer Erythrozytose (annähernd 40 %). Der pathophysiologische Mechanismus ist noch unbekannt. In gefährdeten Populationen (Typ-2-Diabetes, Raucher, Fettleibigkeit, Thrombophilie bzw. thrombogene Stoffwechsellagen) sollte die Verschreibung kurzwirkender intramuskulärer Präparate mit Vorsicht erfolgen [129].

5.3.1.3 Transdermales Testosteron

Transdermale Testosteronpräparate sind erhältlich als 1- oder 2%iges Gel. Sie sorgen für einen gleichmäßig normalen Serum-Testosteronspiegel für 24 Stunden (tägliches Intervall). Die allgemeinen Nebenwirkungen bestehen in dem Risiko einer Übertragung auf andere Personen, falls keine geeigneten Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden [130, 131]. In einer kürzlich publizierten Phase-III-open-label-Studie erwies sich ein 2%iges Gelpräparat bereits nach der ersten Gabe bei mehr als der Hälfte der Betroffenen als wirksam bei der Normalisierung der Serum-Testosteronspiegel und bei mehr als 85 % ab dem dritten Verabreichungsmonat. Die Nebenwirkungen waren milde bis moderat, doch ein sorgfältiges Titrieren und Dosieren werden empfohlen, um supraphysiologische Serum-Testosteronspiegel zu vermeiden [132]. Es ist zu beachten, dass Patienten mit hohem BMI höhere Dosierungen benötigen können, da Übergewicht die Pharmakokinetik transdermaler Testosteronpräparate zu beeinflussen scheint [133, 134].

5.3.1.4 Zukunftsperspektiven

Es existiert eine randomisierte klinische Phase-II-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Enclomiphencitrat (EC) als Alternative zu Testosteronpräparaten. Enclomiphencitrat sollte für eine adäquate Ergänzung von Testosteron sorgen und gleichzeitig bei ausreichendem Sicherheitsprofil eine Oligospermie verhindern. Gegenwärtig wird es als Off-label-Medikation beim männlichen Hypogonadismus verwendet [135–138].

5.4 Hypogonadismus und Fertilitätsaspekte

Exogenes Testosteron reduziert die endogene Testosteronproduktion durch negative Rückkopplung auf die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse. Wenn Hypogonadismus in Kombination mit Infertilität auftritt, sollte eine hCG-Behandlung in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Männern mit niedrigen Gonadotropinen (sekundärer Hypogonadismus). Humanes Choriongonadotropin (hCG) stimuliert die Testosteronproduktion der Leydig-Zellen. Normale physiologische Serumspiegel können mit einer Standarddosierung von 1500–5000 IU intramuskulär oder subkutan zweimal pro Woche erreicht werden.

Bei Patienten mit sekundärem Hypogonadismus wird die hCG mit einer FSH-Behandlung kombiniert (üblicherweise 150 IU 3× pro Woche intramuskulär oder subkutan) bei Erwachsenen wie auch bei Adoleszenten [43, 139]. In naher Zukunft könnten langwirkende FSH-Präparate für die Behandlung des Mannes erhältlich sein [140]. In Fällen milder Formen eines sekundären Hypogonadismus oder bei ausgewählten Fällen eines primären Hypogonadismus kann die Induktion der Testosteronsynthese durch hCG allein zu einer Suppression des FSH führen (negative Rückkopplung auf die Testosteronproduktion) und muss dementsprechend ebenfalls mit einer FSH-Behandlung kombiniert werden, falls erforderlich.

Eine Behandlung mit humanem Choriongonadotropin ist teurer als eine Testosteronbehandlung. Die Informationen zu den therapeutischen und unerwünschten Wirkungen einer Langzeitbehandlung mit hCG sind unzureichend. Diese Behandlungsform kann daher nicht für die Langzeitbehandlung des männlichen Hypogonadismus empfohlen werden, außer bei Patienten mit der Indikation zu einer Kinderwunschbehandlung. Eine frühere Testosteronbehandlung scheint die Wirksamkeit einer Gonadotropintherapie nicht zu beeinträchtigen [82, 83]. Anti-Östrogene und Aromataseinhibitoren sind weitere Optionen für hypogonadale Patienten mit aktivem Kinderwunsch, wenn gleich die Evidenz hierfür begrenzt ist [141] (Tabelle 7).

5.5 Empfehlungen für die Testosteronersatztherapie

Empfehlungen	Beurteilung der Stärke der Evidenz
Der Patient soll vollständig informiert sein über den zu erwartenden Nutzen und die Nebenwirkungen der Behandlungsoption. Die Wahl des Präparates soll eine gemeinsame Entscheidung des informierten Patienten und des Arztes sein.	Stark
Kurzwirkende Präparate sind einer langwirkenden Depotverabreichung bei initialem Behandlungsbeginn vorzuziehen, sodass die Therapie im Falle unerwünschter Nebenwirkungen angepasst oder beendet werden kann.	Schwach
Eine Testosterontherapie soll bei Patienten mit männlicher Infertilität oder aktivem Kinderwunsch nicht durchgeführt werden, da diese die Spermatogenese unterdrücken kann.	Stark
Eine hCG-Behandlung kann nur für (hypogonadotrop) hypogonadale Patienten mit gleichzeitiger Kinderwunschbehandlung empfohlen werden.	Stark
Bei Patienten mit Altershypogonadismus soll eine Testosteronbehandlung nur bei Männern mit mehreren Symptomen verordnet werden und wenn Gewichtsreduktion, Veränderung des Lebensstils und eine gut ausgewogene Behandlung von Komorbiditäten sich als nicht erfolgreich erwiesen haben.	Stark

Tabelle 7: Testosteronpräparate für die Ersatztherapie

Rezeptur	Verbreichung	Vorteile	Nachteile
Testosteronundecanoat	Oral; 2–6 Kapseln alle 6 h	Absorption durch das lymphatische System mit nachfolgender Reduktion der Leberbeteiligung.	Variable Testosteronspiegel oberhalb und unterhalb des mittleren Bereichs [123]. Mehrere Dosierungen täglich erforderlich bei gleichzeitiger Aufnahme fetthaltiger Nahrung.
Testosteroncyptionat	Intramuskulär; eine Injektion alle 2–3 Wochen	Kurzwirkendes Präparat, das im Falle des Einsetzens von Nebenwirkungen einen raschen Entzug erlaubt.	Mögliche Fluktuation der Testosteronspiegel [127].
Testosteronenanthat	Intramuskulär; eine Injektion alle 2–3 Wochen	Kurzwirkendes Präparat, das im Falle des Einsetzens von Nebenwirkungen einen raschen Entzug erlaubt.	Fluktuation der Testosteronspiegel [126, 127].
Testosteronundecanoat	Intramuskulär; eine Injektion alle 10–14 Wochen	Gleichbleibende Testosteronspiegel ohne Fluktuation.	Langwirkendes Präparat, das im Falle des Einsetzens von Nebenwirkungen keinen Entzug ermöglichen kann [128].
Transdermales Testosteron	Gel; tägliche Applikation	Gleichbleibende Testosteronspiegel ohne Fluktuation.	Risiko einer Übertragung auf andere Personen [130, 131].
Subdermale Depots	Subdermales Implantat alle 5–7 Monate	Lange Wirkdauer und konstanter Serum-Testosteronspiegel.	Risiko von Infektion und Extrusion der Implantate [123, 142, 143].

5.6 Risikofaktoren der Testosteronbehandlung

Ärzte sind oftmals zurückhaltend, eine Testosteronbehandlung insbesondere älteren Männern wegen eines potenziellen Behandlungsrisikos anzubieten. Die häufigsten Bedenken betreffen mögliche Folgen für die Prostata und kardiovaskuläre Risiken.

5.6.1 Männlicher Brustkrebs

Männlicher Brustkrebs ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von $< 1\%$ aller Karzinome bei Männern [144]. Die Inzidenz ist höher bei Männern mit Klinefelter-Syndrom. Eine Testosteronbehandlung ist kontraindiziert bei Männern mit Brustkrebs in der Vorgeschichte [39]. Eine Assoziation von Testosteronbehandlung und Brustkrebsentwicklung wird nicht durch eine entsprechende Evidenz gestützt, auch wenn es einige wenige Berichte gibt, die auf kleinen Patientenzahlen basieren [145].

5.6.2 Risiko für Prostatakarzinom

Das Wachstum von Prostatakrebs kann durch Testosteron beeinflusst werden: Studien zeigen, dass der Hypogonadismus mit einer geringeren Inzidenz des Prostatakarzinoms assoziiert ist; wenn jedoch bei hypogonadalen Männern ein Prostatakrebs diagnostiziert wird, dann für gewöhnlich im fortgeschrittenen Stadium und mit einem höheren Gleason-Score [146, 147]. Randomisierte, kontrollierte Studien mit kurzer Studiendauer unterstützen die Hypothese, dass eine Testosteronbehandlung weder in Veränderungen der Prostatahistologie resultiert noch in einem signifikanten Anstieg des intraprostatatischen Testosterons und DHT [148, 149]. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass eine Testosterontherapie weder das Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms erhöht noch zu aggressiveren Prostatatumoren führt [99, 148, 150, 151]. In einer kürzlich publizierten Metaanalyse wurden weder ein erhöhtes Risiko für die Verschlechterung des International Prostate Symptom Score (IPSS) noch der Nachweis anormaler PSA-Spiegel oder die Entwicklung eines Prostatakarzinoms beobachtet [152].

Eine Testosteronbehandlung ist klar kontraindiziert bei Männern mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Ein derzeit dis-

kutiertes Thema ist der Einsatz einer Testosteronbehandlung bei hypogonadalen Männern mit einer Prostatakrebsvorgeschichte und ohne Nachweis für eine aktive Erkrankung. Bisher sind nur Studien mit begrenzter Patientenzahl und zeitlich relativ kurzem Follow-up verfügbar, und diese weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinomrezidiv hin [153, 154]. Gemäß einer aktuellen retrospektiven Studie mit hypogonadalen Männern mit einer Prostatakrebsanamnese, die Testosteron nach der Krebsdiagnose erhielten, war die Behandlung nicht mit einer Erhöhung der Gesamt- oder krebspezifischen Mortalität assoziiert, aber die Verordnung einer Testosteronbehandlung war wahrscheinlicher bei Patienten, die sich einer radikalen Prostataektomie aufgrund gut differenzierter Tumoren unterzogen [155]. Noch sind keine randomisierten und placebokontrollierten Studien verfügbar, um die Langzeitsicherheit der Behandlung dieser Patienten zu dokumentieren [123]. Symptomatische hypogonadale Männer, die bereits wegen eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms chirurgisch behandelt wurden und gegenwärtig ohne Evidenz für eine aktive Erkrankung sind (wie z. B. messbares PSA, anormale Rektaluntersuchung, Nachweis von Knochen-/Viszeralmetastasen), können mit Bedacht für eine Testosteronbehandlung in Betracht gezogen werden [156].

Bei diesen Männern sollte die Behandlung auf Patienten mit einem niedrigen Risiko für ein Prostatakarzinomrezidiv (d. h. Gleason-Score < 8 ; pathologisches Stadium pT1–2; präoperativer PSA < 10 ng/ml) beschränkt sein. Es wird empfohlen, die Therapie frühestens nach einem Jahr Follow-up nach der operativen Therapie zu beginnen, und wenn diese Patienten keinen PSA-Wiederanstieg haben [157].

Patienten, die sich einer Brachytherapie oder externen Strahlentherapie („external beam radiation“, EBRT) wegen eines Niedrig-Risiko-Prostatakarzinoms unterzogen haben, können ebenfalls im Falle eines symptomatischen Hypogonadismus mit Bedacht für eine Testosteronbehandlung in Betracht gezogen werden, verbunden mit einer engmaschigen Überwachung im Hinblick auf ein Prostatakarzinomrezidiv [155, 157, 158], wengleich keine Langzeitdaten für die Sicherheit dieser Patientengruppe verfügbar sind.

5.6.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Es gibt gute Evidenz, dass sowohl der Testosteronmangel als auch die erektile Dysfunktion voneinander unabhängige Biomarker, aber nicht unbedingt die Ursache einer kardiovaskulären Erkrankung wie auch der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität darstellen [159]. Endogene Testosteronspiegel im mittleren Normalbereich sind mit dem geringsten Mortalitätsrisiko assoziiert [106].

Zwei Studien berichteten, dass Männer mit Testosteronspiegeln im oberen Quartil des Normalbereichs eine geringere Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse haben im Vergleich zu den kombinierten Daten der unteren drei Quartile [160, 161]. Das Wissen darüber, dass Hypogonadismus und erektile Dysfunktion Biomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen sind, zeigt, dass Patienten hinsichtlich ihrer kardiovaskulären Risikofaktoren beurteilt und gegebenenfalls zur Kardiologie überwiesen werden sollten. Individuelle kardiovaskuläre Risikofaktoren (z. B. Lebensstil, Ernährung, sportliche Betätigung, Rauchen, Bluthochdruck, Diabetes, Dyslipidämie) sollten bei Männern mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung behandelt werden. Die Sekundärprävention sollte bei ihnen bestmöglich optimiert werden.

Die Testosterontherapie hat in einigen Studien auch günstige Effekte auf bestimmte kardiovaskuläre Risikofaktoren gezeigt [162]. Bei Männern mit angiographisch bestätigter koronarer Herzerkrankung haben jene mit niedrigem Testosteron ein höheres Mortalitätsrisiko [163, 164]. Bis vor Kurzem gab es über all die Jahre, seitdem die Testosteronbehandlung verfügbar ist, in der medizinischen Literatur keine klinischen Studien, die Anlass zur Sorge hinsichtlich eines erhöhten Risikos für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse gaben („major cardiovascular events“, MACE) (ausgenommen Herzversagen) [165]. MACE definiert zusammenfassend kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen akuten Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall und Herzversagen. Drei neuere Studien (eine placebokontrollierte [166] und zwei Beobachtungsstudien [167, 168]) legten jedoch nahe, dass eine Testosteronbehandlung mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert sein kann. Diese Studien wurden daraufhin durch die US-amerikanische Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit (Food and Drug Administration, FDA) überprüft mit dem Ergebnis, dass „jede der Studien größere Qualitätseinschränkungen hatte, die definitive Schlussfolgerungen von vornherein ausschlossen“ [169]. Diese Feststellungen werden durch Leserbriefe als Reaktion auf den Artikel von Vigen et al. [170] gestützt. Die Kontroverse wurde zudem genährt durch eine Metaanalyse von Xu et al. [171] über 27 kleine Studien mit 2994 meist älteren Männern, die zeigte, dass eine Testosterontherapie das Risiko für Zwischenfälle mit kardiovaskulärem Bezug erhöhte und dass der Effekt der Testosterontherapie mehr von der Finanzierungsquelle der berichteten Studien abhing als von den zu Grunde liegenden Ausgangswerten für Testosteron [172, 173]. Andere Studien zeigten jedoch, dass die Testosteronbehandlung über eine weite Dosierungsspannbreite zumindest nicht proatherogen ist [174]. Um einige der Limitationen der Analyse von Xu et al. zu überwinden, führten Corona et al. eine aktualisierte systematische Durchsicht und Metaanalyse von RCTs zur Testosteronbehandlung durch und wandten dabei eine konventionellere Definition kardiovaskulä-

rer Ereignisse an, wie sie von den Zulassungsbehörden verwendet wird, um die Sicherheit neu angemeldeter Medikamente zu verifizieren (inklusive MACE). Die Ergebnisse bestätigen eine kausale Beziehung zwischen Testosteronbehandlung und kardiovaskulären Nebenwirkungen nicht [101].

Neuere Studien haben einiges an Klarheit gebracht hinsichtlich der Wirkung einer Testosteronbehandlung auf kardiovaskuläre Ereignisse. Eine große (n = 83.010, Follow-up durchschnittlich > 4,7 Jahre) retrospektive Studie von Männern mit niedrigem Testosteron, die eine Testosteronsubstitution mit Werten im Normalbereich erhielten, war assoziiert mit einer Reduktion von Myokardinfarkten, während Männer mit einer Testosteronbehandlung, die keine Normalisierung der Werte erreichten, keinen Nutzen hatten [175]. Eine zweite retrospektive Analyse von MACE nach drei Jahren (n = 4736) bei Männern, die wiederum behandelt wurden, um ihr Testosteron zu normalisieren, verglich Gruppen mit niedrigem, normalem und hohem Testosteron. Das Ergebnis war, dass normales Testosteron MACE und Tod reduzierte [176]. Eine dritte große Studie (bevölkerungsbasierte, gematchte Kohorte, 10.311 TRT-Patienten versus 28.029 Kontrollen) beobachtete den Verlauf über fünf Jahre und zeigte, dass sich bei Männern, die dem höchsten Terzil der Testosteronbehandlung ausgesetzt waren, Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse verminderten, während Männer, die dem untersten Terzil der Testosteronbehandlung ausgesetzt waren, erhöhte Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse aufwiesen [105]. Diese Studien zeigen, dass bei einer Testosteronanwendung eine adäquate Substitution zur Normalisierung der Testosteronspiegel verabreicht werden sollte und dass die Patienten therapietreu sein müssen.

Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellte fest: „Die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren bei Humanarzneimitteln (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures – Human, CMDh), eine die EU-Mitgliedsstaaten repräsentierende regulatorische Körperschaft, hat per Konsensus festgelegt, dass es keine übereinstimmende Evidenz für ein erhöhtes Risiko für Herzprobleme bei Testosteronmedikamenten für Männer gibt, die einen Hormonmangel haben (ein Zustand, der als Hypogonadismus bekannt ist). Die Produktinformation muss jedoch in Übereinstimmung mit der allerneuesten Evidenz zur Sicherheit aktualisiert werden und Warnungen enthalten, dass der Testosteronmangel durch Anzeichen und Symptome wie auch durch Labortests bestätigt sein sollte, bevor ein Behandlung mit diesen Medikamenten bei Männern erfolgt“.

Eine aktuelle, umfassende und detaillierte Metaanalyse der verfügbaren randomisierten Placebo-kontrollierten Studien schlussfolgerte, dass die Daten eine kausale Beziehung zwischen Testosteronbehandlung und kardiovaskulären Nebenwirkungen nicht unterstützen [101]. Es gibt jedoch keine Langzeitstudien oder RCTs, die eine definitive Antwort liefern. Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass die Testosterontherapie das Überleben verbessert, verglichen mit nicht behandelten Männern [78, 177]. Diese Ergebnisse werden durch eine große retrospektive Analyse von 6355 mit Testosteron behandelten im Vergleich zu 19.065 unbehandelten Männern unterstützt, die kein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt unter Tes-

tosteronbehandlung demonstrierte [178]. Eine Registerstudie berichtete, dass eine Testosteronbehandlung im Vergleich zu unbehandelten Männern mit einem mittleren Follow-up von 6,5 Jahren eine signifikante Verbesserung bei kardiometabolischen Risikofaktoren und eine Verminderung der kardiovaskulären Mortalität zeigte [179]. Eine zweite Registerstudie (RHYME) mit zugeordneten MACE-Ereignissen fand keinen Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten MACE und auch kein der Testosteronbehandlung zuzuschreibendes Ereignis während eines Follow-up von bis zu drei Jahren [180].

Eine große retrospektive Analyse von 76.639 Männern zeigte, dass eine Testosterontherapie, die eine Normalisierung der Spiegel erreicht, in einer signifikanten Reduktion des Auftretens von Vorhofflimmern resultiert, der am weitesten verbreiteten Herzrhythmusstörung, welche mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall, Herzkomplikationen und Tod assoziiert ist [109].

Man sollte jedoch Vorsicht walten lassen bei Männern mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen. Erstens muss ein Hypogonadismus sorgfältig und zweifelsfrei diagnostiziert werden. Zweitens sollten bei einer Testosteronverschreibung die Testosteronspiegel nicht den mittleren Normalbereich überschreiten, und der Hämatokrit sollte nicht 54 % überschreiten [181]. Eine Testosterondosisanpassung und/oder ein Aderlass (500 ml) können erforderlich werden und nötigenfalls wiederholt werden, falls der Hämatokrit 54 % übersteigt. Der Wert von > 54 % basiert auf dem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Mortalität aus der Framingham Heart Study [182] und wurde kürzlich in einer weiteren Studie bestätigt [183]. Dieser Wert wird auch unterstützt durch das bekannte erhöhte Thromboseisiko im Fall der angeborenen idiopathischen Erythropoese [184]. Die Mehrzahl der Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung wird eine Anti-Thrombose-Therapie erhalten. Ein Elektrokardiogramm vor Testosteronbehandlung könnte bei der Beurteilung des Hypogonadismus berücksichtigt werden.

Die Kontroverse wird verstärkt durch eine kürzlich abgeschlossene doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie in neun akademischen medizinischen Zentren der Vereinigten Staaten, die zeigt, dass eine Behandlung mit Testosterongel für ein Jahr mit einer signifikant größeren Zunahme des nicht verkalkten Plaquevolumens der Herzkranzgefäße einhergeht, gemessen mittels computertomographischer Koronarangiographie. Allerdings ist die klinische Bedeutung dieses Befundes nicht geklärt [185]. Zwei große retrospektive Studien haben keinerlei Evidenz für die Assoziation einer Testosteronbehandlung mit einer erhöhten Inzidenz venöser Thromboembolien erbracht [186, 187]. Eine Studie von Männern unter Testosteronbehandlung berichtete von 42 Fällen (38 Männern), von denen bei 40 eine gesicherte Thrombophilie-Grunderkrankung vorlag (welche Faktor-V-Leiden-Mangel, Prothrombinmutationen, Homozysteinurie einschlossen), deren Erkrankung wiederum bei 39 Patienten erst nach einem entsprechenden Ereignis diagnostiziert wurde [188]. Das Risiko für eine venöse Thromboembolie scheint kurz nach Beginn der Testosteronanwendung zu steigen und während der ersten sechs Behandlungsmonate am höchsten zu sein [189]. Außerdem sind hohe endogene Testosteron- und/oder Östradiolspiegel nicht mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien assoziiert [186, 187, 190].

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse früherer RCTs unterstützt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko in Verbindung mit einer TRT nicht. Sie zieht auch ähnliche Schlussfolgerungen für das Verhältnis zwischen TRT und dem Risiko für venöse Thromboembolien, wohingegen sie darlegt, dass berichtete Fälle venöser Thromboembolie häufig verbunden sind mit einem nicht diagnostizierten Thrombophilie-Hypofibrinolyse-Status [191].

5.6.4 Herzinsuffizienz

Eine Testosteronbehandlung ist kontraindiziert bei Männern mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz, da eine Flüssigkeitseinlagerung zu einer Exazerbation des Zustandes führen könnte. Einige Studien, darunter eine zwölfmonatige, zeigten, dass Männer mit mittlerer chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III) von niedrigen Testosterondosierungen profitieren können, welche Testosteronspiegel im mittleren Normalbereich erreichen [87, 192, 193]. Wenn bei Männern mit chronischer Herzinsuffizienz die Entscheidung für eine Behandlung des Hypogonadismus getroffen wird, dann ist die sorgfältige und regelmäßige Verlaufsbeobachtung des Patienten mit klinischer Bewertung und Testosteron- sowie Hämatokritmessungen essentiell. Eine interessante Beobachtung ist, dass ein Testosteronmangel die Rate für die Wiedereinlieferung ins Krankenhaus und für die Mortalität bei Männern mit Herzversagen erhöhte [104].

5.6.5 Obstruktive Schlafapnoe

Es gibt keine gesicherte Evidenz für eine Korrelation von Testosteronbehandlung und obstruktiver Schlafapnoe. Auch gibt es keine Evidenz dafür, dass eine TRT zum Ausbruch oder einer Verschlechterung dieses Leidens führt [194].

5.6.6 Durch anabole Steroide induzierter Hypogonadismus

Nicht rezeptierte anabol-androgene Steroide („anabolic-androgenic steroids“, AAS) werden verwendet, um einen Schub in der sportlichen Leistung zu erreichen. Der Gebrauch von AAS resultiert in einem hypogonadotropen Hypogonadismus durch negative Rückkopplung der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen („hypothalamic-pituitary-gonadal“, HPG) Achse mittels Inhibition der pulsatilen GnRH-Ausschüttung und nachfolgendem Rückgang von LH und FSH. Die Dauer der Suppression und der resultierende symptomatische Hypogonadismus sind stark variabel und auf vielfältige Faktoren zurückzuführen, wie Unterschiede in der Wahl der Präparate, der verwendeten Menge und Einnahmedauer. Nach einer vollständigen hormonellen und metabolischen Untersuchung kann dieses Leiden mit hCG und selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) behandelt werden [195], bis sich die reproduktive Hormonachse wieder erholt hat. Eine erste systematische Durchsicht und Metaanalyse der Effekte von AAS auf Athleten und Freizeitsportler zeigt, dass auf das Absetzen der AAS eine Erholung der Gonadotropinspiegel nach 13–24 Wochen erfolgt, während das Serum-Testosteron sich nicht zu erholen scheint und sogar 16 Wochen nach Absetzen vermindert bleibt. Zudem ist die Verwendung von AAS verbunden mit persistierenden Veränderungen der Spermieigenschaften (8–30 Wochen nach Absetzen), Reduktion des Hodenvolumens (bis zu 16 Wochen nach Absetzen) und Gynäkomastie (häufig irreversibel) [196].

5.7 Zusammenfassung der Evidenz und Empfehlungen zu Risikofaktoren der Testosteronersatztherapie

Zusammenfassung der Evidenz	LE
Fallberichte und kleine Kohortenstudien weisen auf eine mögliche Korrelation zwischen Testosteronbehandlung und dem Auftreten eines Mammakarzinoms hin, jedoch gibt es bislang keine starke Evidenz für diese Beziehung.	3
Randomisierte, kontrollierte Studien unterstützen die Hypothese, dass eine Testosteronbehandlung nicht zu Veränderungen in der Prostatahistologie führt.	1b
Neuere Studien zeigen, dass eine Testosteronbehandlung das Risiko für ein Prostatakarzinom nicht erhöht, wengleich Langzeit-Follow-up-Daten noch nicht verfügbar sind.	3
Es gibt keine Evidenz für eine Beziehung zwischen Testosteronbehandlung und obstruktiver Schlafapnoe.	3
Es gibt keine substanziale Evidenz dafür, dass eine Testosteronbehandlung, die im physiologischen Normalbereich substituiert, mit dem Auftreten größerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) verbunden ist.	1a
Bei hypogonadalen Männern hat die Testosteronbehandlung nachweislich einen positiven Einfluss auf kardiovaskuläre Risiken.	1b

Empfehlungen	Beurteilung der Stärke der Evidenz
Eine hämatologische, kardiovaskuläre, Mamma- und Prostatauntersuchung soll vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden.	Stark
Testosteron, Hämatokrit, Hämoglobin und prostataspezifisches Antigen (PSA) sollen während der Testosteronbehandlung überwacht werden.	Stark
Symptomatischen hypogonadalen Männern, die wegen eines lokalen Prostatakarzinoms operativ therapiert wurden und gegenwärtig ohne Nachweis für eine aktive Erkrankung sind (z. B. messbares PSA, anormale Rektaluntersuchung, Hinweis auf Knochen-/Viszeralmetastasen), kann eine Testosteronbehandlung angeboten werden: Die Behandlung sollte beschränkt sein auf Patienten mit einem geringen Risiko für ein Prostatakarzinomrezidiv (d. h. Gleason-Score < 8; pathologisches Stadium pT1-2; präoperativer PSA < 10 ng/ml) und sollte erst nach einem Jahr Follow-up beginnen.	Schwach
Die Bestimmung kardiovaskulärer Risikofaktoren soll vor Beginn einer Testosterontherapie erfolgen, und die Sekundärprävention bei Männern mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung soll optimiert werden.	Stark

Hypogonadale Männer mit der Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung, einer venösen Thromboembolie oder chronischer Herzinsuffizienz, die eine Testosterontherapie benötigen, sollen mit Vorsicht behandelt und sorgfältig überwacht werden mit klinischer Untersuchung, Bestimmung von Hämatokrit (nicht > 54 %) und Testosteronspiegeln, die möglichst dem Alter angepasst innerhalb des mittleren gesunden Normbereichs gehalten werden sollen. **Stark**

6. Verlaufskontrollen

6.1 Überwachung von Patienten unter Testosteronersatztherapie

Ein regelmäßiges Follow-up ist bei Patienten unter Testosteronbehandlung erforderlich, da potenziell androgenabhängige Symptome und Zustände auftreten können. Die Nebenwirkungen der Testosteronbehandlung sind begrenzt, doch ihre Inzidenz und klinische Relevanz ist bisher unklar. Primäres Ziel einer Testosteronbehandlung ist es, klinische Symptome des Testosteronmangels abzumildern. Eine sorgfältige Überwachung der Veränderungen der klinischen Manifestationen eines Testosteronmangels sollte daher wesentlicher Bestandteil jeder Kontrolluntersuchung sein. Die Wirkungen der Testosteronbehandlung auf das sexuelle Interesse können bereits nach dreiwöchiger Behandlung eintreten und nach sechs Wochen ein Plateau erreichen [88]. Veränderungen der erektilen Funktion und Ejakulation können bis zu sechs Monate Anwendungsdauer erfordern [88]. Wirkungen auf die Lebensqualität und auch auf eine depressive Stimmungslage können innerhalb eines Monats feststellbar werden, doch bis zum maximalen Effekt kann es länger dauern [88].

6.2 Testosteronkonzentration

Noch ist die Datenlage zur Definition optimaler Testosteron-Serumspiegel unter einer Testosteronbehandlung unzureichend. Nach Expertenmeinung soll die Testosteronbehandlung den Testosteron-Serumspiegel bis zum mittleren normalen Bereich spezifischer Altersgruppen von Männern wiederherstellen, der üblicherweise ausreicht, um die unterschiedlichen Manifestationen des Hormonmangels zu mildern. Ein optimaler Überwachungsplan für die Testosteron-Serumspiegel hängt auch vom eingesetzten Testosteronpräparat ab. Es ist wichtig, den Symptomrückgang zu beurteilen, und ein mangelndes Ansprechen führt zur Beendigung der Behandlung und einer erneuten Beurteilung der Diagnose.

6.3 Knochendichte

Die Knochenmineraldichte („bone mineral density“, BMD) sollte nur bei Männern überwacht werden, deren BMD vor Einleitung der Testosteronbehandlung anormal war. Eine Zunahme der Lendenwirbel-BMD kann schon nach sechsmonatiger Behandlung feststellbar sein und sich weitere drei Jahre fortsetzen [88].

6.4 Hämatokrit

Es ist wichtig, bei der Blutentnahme für Hämatokritmessungen nur eine minimale oder gar keine Venenokklusion vorzunehmen

[184]. Ein erhöhter Hämatokrit ist die häufigste Nebenwirkung einer Testosteronbehandlung. Die klinische Bedeutung eines hohen Hämatokritspiegels ist unklar, er kann jedoch mit einer erhöhten Viskosität und Thromboseneigung assoziiert sein [190]. Der Effekt auf die Erythropoese kann nach drei Monaten nachweisbar sein und erreicht ihren Peak (Höchststand) nach zwölf Monaten [88].

6.5 Prostatasicherheit

Die Testosteronersatztherapie führt zu einem marginalen Anstieg des PSA und des Prostatavolumens und erreicht nach zwölf Monaten ein Plateau [88]. Früheren Befürchtungen, dass die Testosteronbehandlung das Risiko für ein Prostatakarzinom erhöhen könnte, wurde durch mehrere Metaanalysen widersprochen [124, 148, 153, 197]. Es sind jedoch nur unzureichende Langzeitdaten verfügbar, um die Testosteronbehandlung im Hinblick auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms als sicher einzustufen. Ein Monitoring der Prostata bleibt daher weiterhin indiziert. Patienten mit substanziellem oder kontinuierlichem Anstieg des PSA-Spiegels müssen zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms untersucht werden.

6.6 Kardiovaskuläre Überwachung

Bei Männern mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung sollte mit Vorsicht vorgegangen werden. Bei Männern mit chronischer Herzinsuffizienz kann eine Testosteronbehandlung zu einer Flüssigkeitsretention und einer Verschlimmerung des Zustandes führen [192, 193]. Fällt die Entscheidung zur Behandlung eines Hypogonadismus bei Männern mit chronischen Herzerkrankungen, so ist es wichtig, dass die Patienten regelmäßig sorgfältigen Verlaufskontrollen mit klinischer Untersuchung sowie Testosteron- und Hämatokritmessung unterzogen werden.

■ Interessenkonflikt

Alle Mitglieder der EAU-Arbeitsgruppe zur Leitlinie Männlicher Hypogonadismus haben Offenlegungserklärungen zu allen bei ihnen bestehenden Beziehungen vorgelegt, die als potenzielle Quelle eines Interessenkonfliktes betrachtet werden könnten. Diese Informationen sind öffentlich zugänglich über die Webseite der European Association of Urology: <http://www.uroweb.org/guideline/>. Dieses Leitliniendokument wurde mit finanzieller Unterstützung der European Association of Urology entwickelt. Externe Finanzierungs- und Unterstützungsquellen waren nicht involviert. Die EAU ist eine Non-

6.7 Empfehlungen für die Verlaufskontrollen

Empfehlungen	Beurteilung der Stärke der Evidenz
Das Ansprechen auf die Testosteronbehandlung soll 3, 6 und 12 Monate nach Behandlungsbeginn beurteilt werden, danach jährlich.	Stark
Testosteron und Hämatokrit sollen nach 3, 6 und 12 Monaten und danach jährlich überwacht werden. Die Testosterondosis soll verringert oder das Präparat von intramuskulär auf topisch umgestellt oder ein Aderlass durchgeführt werden, falls sich der Hämatokrit über 54 % erhöht. Sollte der Hämatokrit erhöht bleiben, dann sollte das Testosteron abgesetzt und in einer niedrigeren Dosierung wieder eingeleitet werden, sobald sich der Hämatokrit normalisiert hat.	Stark
Die Prostatagesundheit soll durch die digital-rectale Untersuchung (DRU) und die PSA-Bestimmung vor Beginn der Testosteronersatztherapie (TRT) beurteilt werden. Eine PSA-Verlaufskontrolle soll nach 3, 6 und 12 Monaten und danach jährlich erfolgen.	Stark
Männer mit kardiovaskulärer Erkrankung sollen vor Einleitung einer Testosteronbehandlung auf kardiovaskuläre Symptome hin beurteilt werden und während der Behandlung weiter engmaschig klinisch überwacht werden.	Stark

Profit-Organisation, und die Finanzierung ist beschränkt auf administrative Unterstützung sowie die Kosten für Reisen und Treffen. Es wurden keine Honorare oder andere Rückerstattungen gezahlt.

Die EAU und ihr Guidelines Office (EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands, <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines>) übernehmen keine Verantwortung für die Korrektheit dieser Übersetzung.

Literatur

1. Dohle GR, et al. EAU Guidelines panel on male hypogonadism. Presented at the EAU Annual Congress Paris 2012, Arnhem, the Netherlands. <http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/>
2. Guyatt GH, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336: 995–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631>
3. Guyatt GH, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
4. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
5. Guyatt GH, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049–51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413>
6. t Hoen L, et al. What are the risks of major cardiovascular events (MACE) from testosterone replacement therapy (TRT)? PROSPERO: International prospective register of systematic reviews, 2016. http://www.crd.york.ac.uk/prosperto/display_record.asp?src=trip&ID=CRD42016035584
7. Van den Broeck T, et al. What are the benefits and harms of testosterone treatment for male sexual dysfunction? PROSPERO: International prospective register of systematic reviews, 2015. http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015028029
8. Nieschlag E, et al. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. 3rd ed, 2010, Heidelberg. <http://www.springer.com/us/book/9783540783541>
9. Khera M, et al. Diagnosis and treatment of testosterone deficiency: Recommendations from the fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med* 2016; 13: 1787–1804. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27914560>
10. Kaufman JM, et al. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005; 26: 833–76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15901667>
11. Wu FC, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2737–45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270261>
12. Hall SA, et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3870–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18664536>
13. Nieschlag E, et al. *Testosterone: action, deficiency, substitution*. 2004, Cambridge. <http://www.andrology.org/books/37-isa-library/books/114-testosterone-action-deficiency-substitution>
14. Parker KL, et al. Genes essential for early events in gonadal development. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 831–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10412366>
15. Brinkmann AO. Molecular mechanisms of androgen action--a historical perspective. *Methods Mol Biol* 2011; 776: 3–24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21796517>
16. Bentvelsen FM, et al. The androgen receptor of the urogenital tract of the fetal rat is regulated by androgen. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 105: 21–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7821714>
17. Singh J, et al. Induction of spermatogenesis by androgens in gonadotropin-deficient (hpg) mice. *Endocrinology* 1995; 136: 5311–21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7588276>
18. Sun YT, et al. The effects of exogenously administered testosterone on spermatogenesis in intact and hypophysectomized rats. *Endocrinology* 1989; 125: 1000–10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2502373>
19. McLachlan RI, et al. Hormonal regulation of spermatogenesis in primates and man: insights for development of the male hormonal contraceptive. *J Androl* 2002; 23: 149–62. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11868805>
20. Weinbauer GF, et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogue-induced manipulation of testicular function in the monkey. *Hum Reprod* 1993; 8 (Suppl 2): 45–50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8276968>
21. de Ronde W, et al. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9: 93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21693046>
22. Brinkmann AO. Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 179: 105–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420135>
23. Zitzmann M. Mechanisms of disease: pharmacogenetics of testosterone therapy in hypogonadal men. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4: 161–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17347661>
24. Rajender S, et al. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl* 2007; 9: 147–79. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17334586>
25. Canale D, et al. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 356–61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16117826>
26. Bobjer J, et al. High prevalence of hypogonadism and associated impaired metabolic and bone mineral status in subfertile men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85: 189–95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26857217>
27. Latif T, et al. Semen quality as a predictor of subsequent morbidity: A danish cohort study of 4,712 men with long-term follow-up. *Am J Epidemiol* 2017; 186: 910–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28498890>
28. Bojesen A, et al. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 622–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12574191>
29. Tuttleman F, et al. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod* 2010; 16: 386–95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228051>
30. Abouassaly R, et al. Sequelae of treatment in long-term survivors of testis cancer. *Eur Urol* 2011; 60: 516–26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684072>
31. Eberhard J, et al. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 561–70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362304>
32. Puhse G, et al. Testosterone deficiency in testicular germ-cell cancer patients is not influenced by oncological treatment. *Int J Androl* 2011; 34: e351–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062302>
33. Shimon I, et al. Male prolactinomas presenting with normal testosterone levels. *Pituitary* 2014; 17: 246–50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756784>
34. Behre H, et al. *Andrology – male reproductive health and dysfunction*. 3rd ed., Springer, Berlin, 2010. <http://www.springer.com/us/book/9783540783541>
35. Pitteloud N, et al. Complex genetics in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Front Horm Res* 2010; 39: 142–53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20389092>
36. Sedlmeyer IL, et al. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5581–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12466356>
37. Kelsey TW, et al. A validated age-related normative model for male total testosterone shows increasing variance but no decline after age 40 years. *PLoS One* 2014; 9: e109346. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25295520>
38. Nieschlag E, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol* 2005; 48: 1–4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951102>
39. Wang C, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol* 2009; 55: 121–30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762364>
40. Nieschlag E, et al. Disorders at the testicular level. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds). *Andrology – male reproductive health and dysfunction*. 3rd ed., Springer, Berlin, 2010. <http://www.springer.com/us/book/9783540783541>
41. Buchter D, et al. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 298–303. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9758439>
42. Sykiotis GP, et al. Congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: evidence of defects in the hypothalamus, pituitary, and testes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3019–27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20382682>
43. Rohayem J, et al. Delayed treatment of undescended testes may promote hypogonadism and infertility. *Endocrine* 2017; 55: 914–24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28070708>
44. Huhtaniemi I, et al. Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 561–76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161332>
45. El Osta R, et al. Hypogonadotropic hypogonadism in men with hereditary hemochromatosis. *Basic & Clinical Andrology* 2017; 27: 13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28694969>
46. Bhasin S, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95: 2536–59. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525905>
47. Rosner W, et al. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 405–13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090633>
48. Rosner W, et al. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4542–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20926540>
49. Wang C, et al. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89: 534–43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764758>
50. Rastrelli G, et al. Development of and Recovery from Secondary Hypogonadism in Aging Men: Prospective Results from the EMAS. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3172–82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26000545>
51. Bhasin S, et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E1172. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11701431>
52. Wu FC, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363: 123–35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20554979>
53. Bhasin S, et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2430–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21697255>
54. Ahern T, et al. New horizons in testosterone and the ageing male. *Age Ageing* 2015; 44: 188–95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25666224>
55. Vesper HW, et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone [corrected] measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids* 2009; 74: 498–503. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428438>
56. Bremner WJ, et al. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1278–81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6841562>
57. Morales A. Testosterone Deficiency Syndrome: An overview with emphasis on the diagnostic conundrum. *Clin Biochem* 2014; 47: 960–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355693>
58. Berookhim B, et al. Intra-individual variations in serum total testosterone among men presenting for evaluation of hypogonadism. *J Urol* 2014; 191: e334. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(14\)01201-4/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(14)01201-4/abstract)
59. Buvat J, et al. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol* 1997; 158: 1764–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334596>
60. Moore C, et al. The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol* 2004; 46: 80–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183551>
61. Morley JE, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; 49: 1239–42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11016912>

62. Smith KW, et al. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 703–11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11155092>
63. Basaria S, et al. Effects of testosterone replacement in men with opioid-induced androgen deficiency: a randomized controlled trial. *Pain* 2015; 156: 280–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599449>
64. Birthi P, et al. Hypogonadism associated with long-term opioid therapy: A systematic review. *J Opioid Manag* 2015; 11: 255–78. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25985810>
65. Traggiai C, et al. Delayed puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 139–51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11987904>
66. Lanfranco F, et al. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; 364: 273–83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262106>
67. Zitzmann M, et al. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4335–43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16926258>
68. Schneider G, et al. Aging males' symptoms in relation to the genetically determined androgen receptor CAG polymorphism, sex hormone levels and sample membership. *Psychoneuroendocrinology*, 2010; 35: 578–87. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19804943>
69. Zitzmann M, et al. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. *Int J Androl* 2003; 26: 76–83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12641825>
70. Dhindsa S, et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5462–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531498>
71. Ding EL, et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 1288–99. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16537739>
72. Kapoor D, et al. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* 2007; 30: 911–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392552>
73. Kalinchenko SY, et al. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. *Aging Male* 2003; 6: 94–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12898793>
74. Giltay EJ, et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J Sex Med* 2010; 7: 2572–82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20524974>
75. Hackett G, et al. Testosterone Undecanoate improves Sexual Function in Men with Type 2 diabetes and Severe Hypogonadism: Results from a 30 week randomized placebo controlled study. *BJU Int* 2016; 118: 804–13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27124889>
76. Jones TH, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 2011; 34: 828–37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21386088>
77. Gianatti EJ, et al. Effect of testosterone treatment on constitutional and sexual symptoms in men with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 3821–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24978674>
78. Muralidharan V, et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 725–33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23999642>
79. Rao PM, et al. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 479–93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23797822>
80. Grossmann M, et al. Effects of testosterone treatment on glucose metabolism and symptoms in men with type 2 diabetes and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83: 344–51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25557752>
81. Dwyer AA, et al. Psychosexual development in men with congenital hypogonadotropic hypogonadism on long-term treatment: A mixed methods study. *Sex Med* 2015; 3: 32–41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844173>
82. Rastrelli G, et al. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology* 2014; 2: 794–808. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271205>
83. Rohayem J, et al. Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? A multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86: 75–87. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467188>
84. Camacho EM, et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 445–55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425925>
85. Kumagai H, et al. Lifestyle modification increases serum testosterone level and decrease central blood pressure in overweight and obese men. *Endocr J* 2015; 62: 423–30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25753766>
86. Eriksson J, et al. Causal relationship between obesity and serum testosterone status in men: A bi-directional mendelian randomization analysis. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2017; 12: e0176277. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28448539>
87. Caminiti G, et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 919–27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19712802>
88. Saad F, et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 675–85. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21753068>
89. Storer TW, et al. Changes in muscle mass, muscle strength, and power but not physical function are related to testosterone dose in healthy older men. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1991–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18795988>
90. Bello AK, et al. Serum testosterone levels and clinical outcomes in male hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 268–75. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896484>
91. Irwig MS. Bone health in hypogonadal men. *Curr Opin Urol* 2014; 24: 608–13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144148>
92. Isidori AM, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 280–93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16117815>
93. Tracz MJ, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2011–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720668>
94. Shanbhogue VV, et al. Bone geometry, volumetric density, microarchitecture, and estimated bone strength assessed by HR-pQCT in Klinefelter syndrome. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 2188–99. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26096924>
95. Kelly DM, et al. Testosterone and obesity. *Obes Rev* 2015; 16: 581–606. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982085>
96. Gaffney CD, et al. Osteoporosis and low bone mineral density in men with testosterone deficiency syndrome. *Sex Med Rev* 2015; 3: 298–315. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784602>
97. Saad F, et al. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 1975–81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23512691>
98. Traish AM, et al. Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 314–29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127736>
99. Zitzmann M, et al. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men. *J Sex Med* 2013; 10: 579–88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22812645>
100. Araujo AB, et al. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3007–19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21816776>
101. Corona G, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 1327–51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139126>
102. Haring R, et al. Association of low testosterone levels with all-cause mortality by different cut-offs from recent studies. *Eur Heart J* 2010; 31: 1494–501. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20164245>
103. Morgentaler A. Testosterone, cardiovascular risk, and hormonophobia. *J Sex Med* 2014; 11: 1362–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24787518>
104. Santos MR, et al. Testosterone deficiency increases hospital readmission and mortality rates in male patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2015; 105: 256–64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200897>
105. Wallis CJ, et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 498–506. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27165609>
106. Yeap BB, et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E9–18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24257908>
107. Zarotsky V, et al. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. *Andrology* 2014; 2: 819–34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25269643>
108. Basaria S, et al. Effects of testosterone administration for 3 years on subclinical atherosclerosis progression in older men with low or low-normal testosterone levels: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 570–81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26262795>
109. Sharma R, et al. Normalization of testosterone levels after testosterone replacement therapy is associated with decreased incidence of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: 9: pii: e004880. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28487389>
110. Roy CN, et al. Association of testosterone levels with anemia in older men: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 480–90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28241237>
111. Isidori AM, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: From pathophysiology to treatment – A systematic review. *Eur Urol* 2014; 65: 99–112. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24050791>
112. Snyder PJ, et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* 2016; 374: 611–24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26886521>
113. Brock G, et al. Effect of testosterone solution 2% on testosterone concentration, sex drive and energy in hypogonadal men: Results of a placebo controlled study. *J Urol* 2016; 195: 699–705. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26498057>
114. Hackett G, et al. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. *J Sex Med* 2013; 10: 1612–27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26262795>
115. Corona G, et al. Meta-analysis of results of testosterone therapy on sexual function based on international index of erectile function scores. *Eur Urol* 2017; 72: 1000–1011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28434676>
116. Cunningham GR, et al. Testosterone treatment and sexual function in older men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3096–104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27355400>

117. Corona G, et al. Testosterone supplementation and sexual function: A meta-analysis study. *J Sex Med* 2014; 11: 1577–92. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24697970>
118. Mulhali JP, et al. Impact of baseline total testosterone level on successful treatment of sexual dysfunction in men taking once-daily Tadalafil 5 mg for lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia: An integrated analysis of three randomized controlled trials. *J Sex Med* 2016; 13: 843–51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27017071>
119. Spitzer M, et al. Sildenafil increases serum testosterone levels by a direct action on the testes. *Andrology* 2013; 1: 913–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24106072>
120. Cherrier MM, et al. Testosterone treatment of men with mild cognitive impairment and low testosterone levels. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2015; 30: 421–30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392187>
121. Resnick SM, et al. Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. *JAMA* 2017; 317: 717–27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28241356>
122. Amanatkar HR, et al. Impact of exogenous testosterone on mood: a systematic review and metaanalysis of randomized placebo-controlled trials. *Ann Clin Psychiatry* 2014; 26: 19–32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24501728>
123. Bassil N, et al. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 427–48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707253>
124. Calof OM, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1451–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339333>
125. Parsons JK, et al. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2257–60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172240>
126. Wang C, et al. Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial. *J Androl* 2010; 31: 457–65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20133964>
127. Bhasin S, et al. Clinical review 85: Emerging issues in androgen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8989221>
128. Comhaire FH. Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. *Eur Urol* 2000; 38: 655–62. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111180>
129. Ohlander SJ, et al. Erythrocytosis following testosterone therapy. *Sex Med Rev* 2018; 6: 77–85. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28526632>
130. Lakshman KM, et al. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 397–412. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19966909>
131. Swerdloff RS, et al. Transdermal androgens: pharmacology and applicability to hypogonadal elderly men. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 112–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16042369>
132. Belkoff L, et al. Efficacy and safety of testosterone replacement gel for treating hypogonadism in men: phase III open-label studies. *Andrologia* 2018; 50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28295450>
133. Dobs A, et al. Testosterone 2% gel can normalize testosterone concentrations in men with low testosterone regardless of body mass index. *J Sex Med* 2014; 11: 857–64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24283410>
134. Winter A, et al. Predictors of poor response to transdermal testosterone therapy in men with metabolic syndrome. *J Urol* 2014; 191: e528. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(14\)01736-4/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(14)01736-4/abstract)
135. Ramasamy R, et al. Testosterone supplementation versus clomiphene citrate for hypogonadism: an age matched comparison of satisfaction and efficacy. *J Urol* 2014; 192: 875–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24657837>
136. Wiehle R, et al. Testosterone restoration using enclomiphene citrate in men with secondary hypogonadism: A pharmacodynamic and pharmacokinetic study. *BJU Int* 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23875626>
137. Wiehle RD, et al. Enclomiphene citrate stimulates testosterone production while preventing oligospermia: a randomized phase II clinical trial comparing topical testosterone. *Fertil Steril* 2014; 102: 720–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25044085>
138. Wiehle RD, et al. Enclomiphene citrate stimulates serum testosterone in men with low testosterone within 14 days. *J Mens Health* 2014; 11: 1. <https://www.researchgate.net/publication/271134289>
139. Zitzmann M, et al. Gonadotropin treatment in male infertility. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2013. 10 (Sonderheft 1): 23–8. <http://www.kup.at/kup/pdf/11275.pdf>
140. Nieschlag E, et al. An open-label clinical trial to investigate the efficacy and safety of corifollitropin alfa combined with hCG in adult men with hypogonadotropic hypogonadism. *Reprod Biol Endocrinol*, 2017; 15: 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28270212>
141. Ho C, et al. Treatment of the hypogonadal infertile male – A review. *Sex Med Rev* 2013; 1: 42–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784559>
142. Jockenhövel F, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous testosterone implants in hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 61–71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8796140>
143. Kelleher S, et al. Influence of implantation site and track geometry on the extrusion rate and pharmacology of testosterone implants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 531–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11678837>
144. Johansen Taber KA, et al. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (Review). *Oncol Rep* 2010; 24: 1115–20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20878100>
145. Medras M, et al. Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 96: 263–5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418796>
146. Severi G, et al. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 86–91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434592>
147. Stattin P, et al. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer* 2004; 108: 418–24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14648709>
148. Marks LS, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2351–61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105798>
149. Thirumalai A, et al. Stable intraprostatic dihydrotestosterone in healthy medically castrate men treated with exogenous testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2937–44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27172434>
150. Cooper CS, et al. Effect of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men. *J Urol* 1998; 159: 441–3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649259>
151. Baillargeon J, et al. Long-term exposure to testosterone therapy and the risk of high grade prostate cancer. *J Urol* 2015; 194: 1612–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066403>
152. Corona G, et al. Testosterone replacement therapy: Long-term safety and efficacy. *World J Mens Health* 2017; 35: 65–76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28497912>
153. Shabsigh R, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res* 2009; 21: 9–23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18633357>
154. Kaplan AL, et al. Testosterone therapy in men with prostate cancer. *Eur Urol* 2016; 69: 894–903. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5000551/>
155. Kaplan AL, et al. Testosterone replacement therapy following the diagnosis of prostate cancer: outcomes and utilization trends. *J Sex Med*, 2014. 11: 1063–70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24443943>
156. Aversa A, et al. Cardiometabolic complications after androgen deprivation therapy in a man with prostate cancer: effects of 3 years intermittent testosterone supplementation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3: 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22645517>
157. Kaufman JM, et al. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2004; 172: 920–2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310998>
158. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007; 109: 536–41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183557>
159. Muralidharan V, et al. Testosterone and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81: 477–87. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25041142>
160. Ohlsson C, et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1674–81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21982312>
161. Soisson V, et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. *Maturitas* 2013; 75: 282–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23706278>
162. Jones TH. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 496–503. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20381374>
163. Corona G, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 687–701. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21852391>
164. Malkin CJ, et al. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart* 2010; 96: 1821–5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959649>
165. Haddad RM, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and metaanalysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 29–39. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285783>
166. Basaria S, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010; 363: 109–22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592293>
167. Finkle WD, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One*, 2014. 9: e85805. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24489673>
168. Vigen R, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 2013; 310: 1829–36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24193080>
169. FDA. Briefing Briefing document 2016. Joint Meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee (BRUDAC) and the Drug Safety and Risk Management (DSaRM) Advisory Committee Meeting. <https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/reproductivehealthdrugsadvisorycommittee/ucm530330.pdf>
170. FDA. Advisory committee industry briefing document. Testosterone therapy. Bone, reproductive and urologic drugs advisory committee and the drug safety and risk management advisory committee. 2014. https://www.swedish.org/~media/images/swedish/cme1/syllabuspdfs/r3%202016/06a_fda%20advisory%20committee.pdf
171. Xu L, et al. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med* 2013; 11: 108. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23597181>
172. Yuen KCJ. Testosterone and cardiovascular disease: Controversy or wake-up call? *Cardiovascular Endocrinol* 2014; 3: 117. <https://www.universalmensclinic.com/wp-content/uploads/2019/10/TRT-CVD-review-paper-Sept-2014.pdf>
173. Schooling CM. Testosterone and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014. 21: 202–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722171>
174. Roberts CK, et al. Effects of varying doses of testosterone on atherogenic markers in healthy younger and older men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014; 306: R118–23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24305063>

175. Sharma R, et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J* 2015; 36: 2706–15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26248567>
176. Anderson JL, et al. Impact of testosterone replacement therapy on myocardial infarction, stroke, and death in men with low testosterone concentrations in an integrated health care system. *Am J Cardiol* 2016; 117: 794–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26772440>
177. Shores MM, et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2050–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22496507>
178. Baillargeon J, et al. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 1138–44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24989174>
179. Traish AM, et al. Long-term testosterone therapy improves cardiometabolic function and reduces risk of cardiovascular disease in men with hypogonadism. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017; 22: 414–33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28421834>
180. Maggi M, et al. Testosterone treatment is not associated with increased risk of adverse cardiovascular events: results from the Registry of Hypogonadism in Men (RHIME). *Int J Clin Pract* 2016; 70: 843–52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27774779>
181. Jones SD, et al. Erythrocytosis and polycythemia secondary to testosterone replacement therapy in the aging male. *Sex Med Rev* 2015; 3: 101–2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784544>
182. Gagnon DR, et al. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease--the Framingham study: a 34-year follow-up. *Am Heart J* 1994; 127: 674–82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8122618>
183. Boffetta P, et al. A U-shaped relationship between haematocrit and mortality in a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2013; 42: 601–15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569195>
184. McMullin MF, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol* 2005; 130: 174–95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029446>
185. Budoff MJ, et al. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. *JAMA* 2017; 317: 708–16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28241355>
186. Baillargeon J, et al. Risk of venous thromboembolism in men receiving testosterone therapy. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 1038–45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26205547>
187. Sharma R, et al. Association between testosterone replacement therapy and the incidence of DVT and pulmonary embolism: A retrospective cohort study of the veterans administration database. *Chest* 2016; 150: 563–71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27179907>
188. Glueck CJ, et al. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolism* 2014; 63: 989–94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24930993>
189. Martinez C, et al. Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 2016; 355: i5968. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27903495>
190. Holmegard HN, et al. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 297–305. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24329981>
191. Corona G, et al. Testosterone treatment and cardiovascular and venous thromboembolism risk: what is “new”? *J Investig Med* 2017; 65: 954–73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495861>
192. Malkin CJ, et al. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 57–64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093267>
193. Pugh PJ, et al. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart* 2004; 90: 446–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020527>
194. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med* 2007. 4: 1241–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17645445>
195. Rahnema CD, et al. Anabolic steroid-induced hypogonadism: Diagnosis and treatment. *Fertil Steril* 2014; 101: 1271–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24636400>
196. Christou MA, et al. Effects of anabolic androgenic steroids on the reproductive system of athletes and recreational users: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2017; 47: 1869–83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28258581>
197. Fernandez-Balsells MM, et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2560–75. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525906>

Links zuletzt gesehen: 14.02.2020

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)