

EAU-Leitlinie Männlicher Hypogonadismus*#

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 Urologievereinigung (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 Expertisen ersetzen, wenn es darum geht, Behandlungsentscheidungen für individuelle Patienten zu treffen; vielmehr helfen sie dabei, Entscheidungen zu fokussieren – unter Berücksichtigung persönlicher Werte und Präferenzen bzw. individueller Verhältnisse 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.

1.3 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 dabei um gekürzte Versionen, die ein Nachschlagen zusammen mit der Volltextversion erfordern können. Das gesamte verfügbare Material kann auf der EAU-Website für den persönlichen Gebrauch eingesehen und heruntergeladen werden. Die EAU-Website 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

Die in diesem Text verwendeten Literaturangaben werden hinsichtlich ihrer Evidenzklasse (Level of Evidence, LE) eingeschätzt. Leitlinien erhalten einen Empfehlungsgrad (Grade of Recommendation, GR) entsprechend eines modifizierten Klassifikationssystems des „Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence“ [1]. Weitergehende Informationen zur Methodik sind im allgemeinen Methodik-Abschnitt dieses Druckwerkes und online auf der EAU-Webseite: <http://www.uroweb.org/guideline/> zu finden. Eine Liste der Vereinigungen, die die EAU-Leitlinien empfehlen, kann ebenfalls unter der o. g. Webadresse eingesehen werden.

Die Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie basieren auf einer systematischen Literaturrecherche und Begutachtung durch die Mitglieder des Expertenkomitees im Jahre 2016. MedLine, Embase und die Cochrane-Datenbanken wurden zwecks Ermittlung von Original- und Übersichtsartikeln durchsucht. Das kontrollierte Vokabular der Medical Subject Headings-(MeSH-) Datenbank wurde neben einem „Freitext-Protokoll“ eingesetzt, welches „male hypogonadism“ mit den Begriffen „diagnosis“, „epidemiology“, „investigations“, „treatment“, „testosterone“, „androgens“ und „hypogonadism“ kombinierte.

Eingegangen und angenommen am 24. Januar 2018

*Übersetzt mit freundlicher Genehmigung der EAU nach: Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S. Guidelines on Male Hypogonadism, © European Association of Urology 2017, 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, Andrologie und Nierentransplantation, Bari, Italien;

⁴Barnsley Hospital NHS FT, UK; ⁵Abteilung für Klinische und Operative Andrologie, Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Universitätsklinikum Münster

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Sabine Kliesch, Abteilung für Klinische Andrologie und Operative Andrologie, Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Geb. D11, D-48149 Münster, Domagkstraße 11; E-Mail: sabine.kliesch@ukmuenster.de

Für die Aktualisierung 2017 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 2011 bis zum Stichtag April 2016 umfasste. Embase, Medline und die Datenbanken des Cochrane Central Register of Controlled Trials wurden durchsucht, wobei die Suche auf Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen oder die Meta-Analyse randomisierter kontrollierter Studien beschränkt war. Insgesamt 2252 eindeutige Treffer wurden identifiziert, herausgesucht und nach ihrer Relevanz gefiltert; hiervon wurden 51 Publikationen ausgewählt und einbezogen. Eine detaillierte Suchstrategie ist online verfügbar: <http://www.uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/>.

2.2 Begutachtung durch Fachkollegen

Das aktuelle Dokument wurde vor seiner Veröffentlichung 2015 einer Begutachtung durch Fachkollegen (peer-review) unterzogen.

2.3 Zukünftige Ziele

Die Ergebnisse laufender und neuer systematischer Übersichtsarbeiten werden in der Aktualisierung der Leitlinie zum männlichen Hypogonadismus von 2018 eingeschlossen. Laufende systematische Übersichtsarbeiten sind:

- Welches sind die Risiken für größere kardiovaskuläre Ereignisse durch die Testosteronersatztherapie (testosterone replacement therapy, TRT)? [2].
- Welches sind Nutzen und Schaden einer Testosteronbehandlung für die männliche sexuelle Dysfunktion? [3].

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 negativ beeinflussen kann [4]. Die Diagnose eines männlichen Hypogonadismus muss sowohl anhaltende klinische Symptome als auch biochemische Evidenz eines Testosteronmangels umfassen.

Ein Androgenmangel nimmt auch bei gesunden Männern mit zunehmendem Alter allmählich zu [5, 6]. Bei mittelalten Männern variiert die Inzidenz eines biochemischen Hypogonadismus zwischen 2,1–12,8 % [7]. Die Inzidenz von niedrigem Testosteron und Symptomen eines Hypogonadismus liegt bei 40–79-jährigen Männern zwischen 2,1–5,7 % [6, 7]. Die Prävalenz eines Hypogonadismus ist höher bei älteren oder übergewichtigen Männern sowie bei Männern mit Komorbiditäten oder mit 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 in der männlichen reproduktiven und sexuellen Funktion eine zentrale Rolle. Androgene sind wesentlich für die Entwicklung der männlichen reproduktiven Organe, wie Nebenhoden, Vas deferens, Samenblase, Prostata und Penis.

Zudem werden Androgene für Pubertät, männliche Fertilität, männliche Sexualfunktion, Muskelbildung, Körperzusammensetzung, Knochenmineralisierung, Fettstoffwechsel und kognitive Funktionen benötigt [8].

3.2 Physiologie

Die männliche Sexualentwicklung beginnt zwischen der 7. und 12. Schwangerschaftswoche. Die undifferenzierten Gonaden entwickeln sich durch die Expression mehrerer Gene, darunter die Sex-determinierende Region des Y-Chromosoms (SRY-Genkomplex) und die SOX-Gene, zu einem fetalen Hoden [9]. Der fetale Hoden produziert 3 Hormone: Testosteron, Insulin-ähnlicher Faktor 3 (INSL3) und Anti-Müller-Hormon (AMH). Testosteron wird für die Ausdifferenzierung der Wolff-Gänge mit Bildung von Nebenhoden, Vas deferens und Samenblase benötigt. Die Wirkung des Anti-Müller-Hormons führt zu einer Rückbildung der Müller-Gänge (Abb. 1), INSL3, AMH und Testosteron regulieren den Hodendeszensus.

Unter dem Einfluss des intratestikulären Testosterons steigt die Zahl der Gonozyten pro Tubulus während der fetalen Phase um das Dreifache [10]. 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 [11].

Das intratestikuläre Testosteron wird benötigt, um den Prozess der Spermatogenese aufrechtzuerhalten und die Keimzellapoptose zu hemmen [12]. Die Samenkanälchen der Hoden sind Testosteronkonzentrationen ausgesetzt, die 25–100-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 [13]. Die komplette Inhibition des intratestikulären Testosterons führt zu einem völligen Erliegen der Meiose bis zur Ebene der runden Spermatozoen [14, 15].

Testosteron scheint nicht direkt auf die Keimzellen zu wirken, agiert aber über die Sertoli-Zellen durch die Androgenrezeptor- (AR-) Expression und Beeinflussung der Mikroumgebung der Samenkanälchen [15]. 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 [16]. Die Testosteronproduktion wird beim Fötus durch das plazentare Choriongonadotropin (hCG) und nach der Geburt durch das luteinisierende Hormon (LH) aus der Hypophyse kontrolliert. Direkt 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 [17]. Abbildung 1 zeigt die Entwicklung des männlichen reproduktiven Systems.

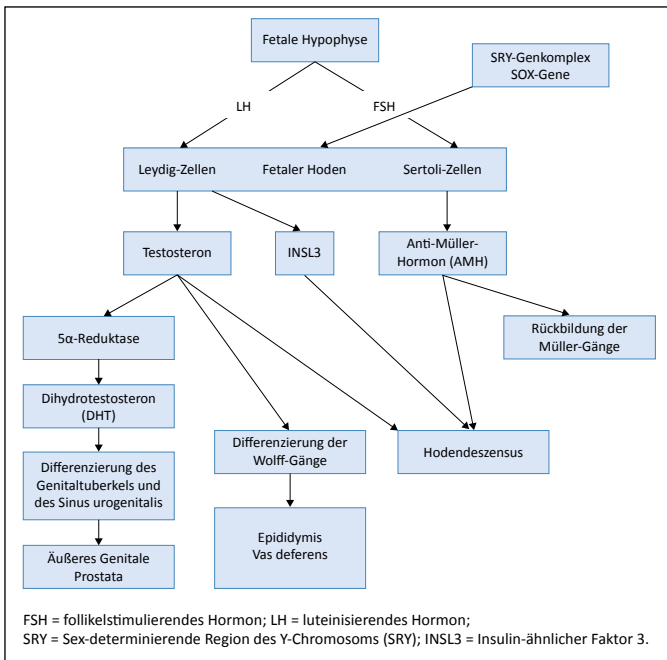


Abbildung 1: Entwicklung des männlichen reproduktiven Systems

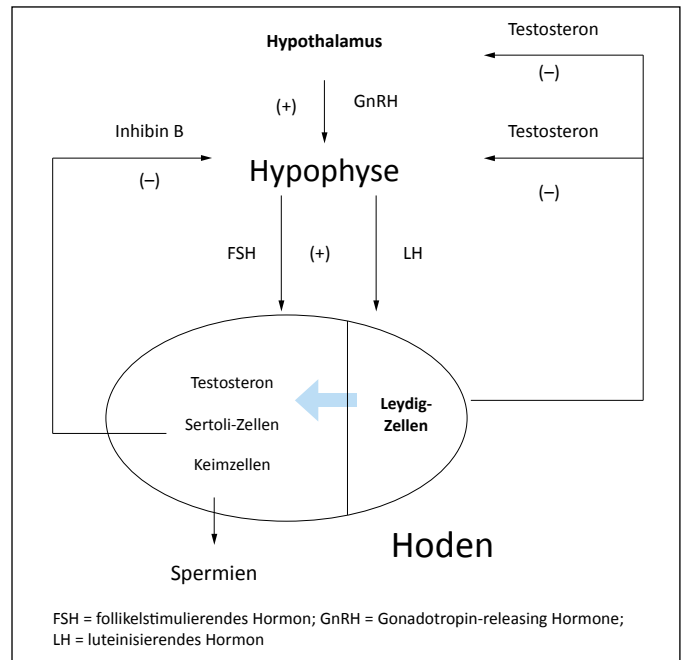


Abbildung 2: Die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse

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 Testosteron die Zahl der AR durch die Erhöhung der Anzahl AR-haltiger Zellen, aber auch durch die Erhöhung der AR-Zahl in jeder einzelnen Zelle [11, 16]. Das AR-Gen ist lokalisiert auf dem X-Chromosom (Xq 11-12); 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 der Geschlechtsentwicklung; disorder of sexual development [DSD]). Weniger schwere Mutationen im AR-Gen können milde Formen einer Androgenresistenz und männliche Infertilität verursachen [18]. In Exon 1 des Gens besteht die Transaktivierungsdomäne aus einem Trinukleotidbereich (Cytosin-Adenin-Guanin [CAG-Repeats]) variabler Länge. Die Androgensensitivität kann durch die Länge der CAG-Repeats in Exon 1 des AR-Gens beeinflusst werden [18]. Kürzere Repeats wurden mit einem erhöhten Risiko für Prostataerkrankungen und längere Repeats mit einer verminderten Androgenwirkung in verschiedenen Geweben in Zusammenhang gebracht [19]. Die Zahl der CAG-Repeats kann androgene phänotypische Effekte beeinflussen, sogar im Falle normaler Testosteronspiegel [20].

Zusammenfassung der Evidenz

Testosteron ist wesentlich für die normale männliche Entwicklung.

3.3 Ätiologie

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

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

- Hoden (primärer Hypogonadismus);

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

3.4 Klassifikation

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). Die am weitesten verbreiteten klinischen Formen des primären Hypogonadismus sind das Klinefelter-Syndrom und Hodentumoren.

- Das Klinefelter-Syndrom betrifft 0,2 % der männlichen Bevölkerung. Es ist die am weitesten verbreitete Form des männlichen Hypogonadismus und die häufigste numerische Chromosomenaberration, mit dem Chromosomensatz 47, XXY in 90 % der Fälle [21]. Es tritt aufgrund einer sog. non-disjunction während der väterlichen oder mütterlichen meiotischen Teilung der Keimzellen auf [22].
- Hodentumoren sind die häufigste Krebsart bei jungen Männern nach der Pubertät. Risikofaktoren sind ein kontralateraler Keimzelltumor, Hodenhochstand, Gonadendysgenese, Infertilität, Hodenatrophie und familiärer Keimzelltumor. Fünfundzwanzig Prozent der Männer mit Hodentumor entwickeln nach der Behandlung einen Testosteronmangel [23–25].

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 Identifi-

Tabelle 1: Formen des primären Hypogonadismus

| Erkrankung | Ursache des Versagens |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht-deszendierte oder ektope Hoden | Ausbleiben des Hodendeszensus, Fehlentwicklung des Hodens |
| Klinefelter-Syndrom 47,XXY | Non-disjunction der Geschlechtschromosomen in Keimzellen |
| Hodentumor | 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 4x 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-Hydroxysteroid-dehydrogenase-Defekt) |
| Gonadendysgenese (Synonym „Strang-Gonaden“) | XY-Gonadendysgenese kann durch Mutationen in verschiedenen Genen verursacht werden |
| 46,XX-Mann-Syndrom (Prävalenz 1:10.000–1:20.000) | 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 1:1000–1:5000) | Klein von Statur, angeborene Herzerkrankung, Hodenhochstand |
| Inaktivierende LH-Rezeptor-Mutationen, Leydig-Zell-Hypoplasie (Prävalenz 1:1.000.000–1:20.000) | Leydig-Zellen können sich aufgrund der Mutation nicht entwickeln [36] |

zierung eines sekundären Hypogonadismus ist von klinischer Wichtigkeit, weil er Folge einer hypophysären Pathologie sein (einschließlich Prolaktinomen) 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 al-

lerdings auch in Gegenwart eines Prolaktinoms normal sein [26].

- 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 Gonadatropin-releasing-Hormon [GnRH]) und/oder eine verminderte Gonadotropinsekretion (niedriges LH und FSH). Ein angeborener Fehler bei der Migration und der Ansiedlung GnRH-produzierender Neuronen führt zum Kallmann-Syndrom [27, 28]. Kardinalsymptom ist eine konstitutionelle Pubertätsverzögerung:

Tabelle 2: Formen des sekundären Hypogonadismus

| Erkrankung | Ursache des Versagens |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hyperprolaktinämie | Prolaktin-produzierende Hypophysenadenome (Prolaktinome) oder Medikamenten-induziert |
| 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 und vaskuläre Insuffizienz oder kongenital |
| Hypophysenadenome | Hormonproduzierende Adenome; hormoninaktive Hypophysenadenome; Metastasen der Hypophyse oder des Hypophysenstiels |
| Prader-Willi-Syndrom (PWS) (ehemals Prader-Labhart-Willi-Syndrom) (Prävalenz 1:12.500 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 |

Es ist die Hauptursache einer verzögerten Pubertät (Pubertas tarda) [29]. 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 [30–32].

3.4.4 Männlicher Hypogonadismus aufgrund von Defekten androgener Zielorgane

Diese Formen repräsentieren im Wesentlichen seltene Defekte und werden im Rahmen dieser Leitlinie nicht im Detail diskutiert. Es gibt AR-Defekte mit komplettem, partiellem und minimalem Androgeninsensitivitäts-Syndrom; Reifenstein-Syndrom; bulbospinale Muskelatrophie (Kennedy-Syndrom); wie auch der 5 α -Reduktasemangel (siehe Review Nieschlag et al. 2010) [33].

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 [34, 35]. Eine eingehende Diagnostik kann beispielsweise Hypophysentumoren, eine systemische Erkrankung oder Hodentumoren aufdecken. 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 | LE | GR |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| 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 Bewertung und Behandlung des Patienten hat und es möglich macht, Patienten mit assoziierten gesundheitlichen Problemen und Infertilität zu identifizieren. | 1b | B |

4. Diagnostik

Die Diagnose eines Hypogonadismus wird auf der Basis persistierender Anzeichen und Symptome, die einen Bezug zum Androgenmangel haben, sowie durch die Bestimmung konsistent niedriger Testosteronspiegel (bei mindestens 2 Untersuchungen) mittels einer zuverlässigen Methode gestellt [7, 37–40]. Dabei ist zu beachten, dass es einen nicht unwesentlichen Anteil von Männern gibt, die sich im Laufe der Zeit von einem se-

kundären Hypogonadismus erholen, was den Stellenwert einer Neubewertung deutlich macht, wenn eine Testosterontherapie bei Männern ohne definierte hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung eingeleitet wurde [41].

4.1 Klinische Symptome und Labortests

Niedrige Spiegel zirkulierender Androgene können mit Anzeichen und Symptomen einhergehen (Tab. 3) [7, 42, 43].

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 [7, 43]. Weitere Faktoren, die mit einem niedrigen Testosteronspiegel assoziiert werden, sind Übergewicht und ein schlechter Allgemeinzustand [7]. Anzeichen und Symptome eines Androgenmangels variieren in Abhängigkeit vom Alter bei Krankheitsbeginn, Dauer und Schweregrad des Mangels. Die Referenzbereiche für den unteren normalen Testosteronspiegel (2,5 %) setzen sich aus 3 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 [44]. Symptome, die das Vorliegen eines Hypogonadismus vermuten lassen [7, 43], 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 40–79 Jahren lag der Schwellenwert für eine verminderte Häufigkeit sexueller Gedanken bei einem Gesamttestosteron 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 [45, 46]. Der aussagekräftigste Prädiktor für einen Hypogonadismus in dieser Altersgruppe waren 3 sexuelle Symptome (verminderte sexuelle Gedanken, schwächere Morgenerektionen, erektile Dysfunktion) sowie entweder ein Gesamttestosteronspiegel 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 [47].

Die Testosteron-Labortests sollten die Tagesschwankung des Testosterons berücksichtigen. In den meisten Fällen sind 2 morgendliche Proben (7.00–11.00 Uhr) ausreichend, sollten aber weitere Bewertungen nach sich ziehen, falls die Differenz > 20 % [48] beträgt. Sowohl Immunoassays als auch auf Massenspektrometrie basierende Assays können valide 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.

Tabelle 3: Klinische 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

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 in der Zukunft 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 2x innerhalb von 30 Tagen analysiert werden, vorzugsweise nüchtern [49].

4.2 Anamneseerhebung und Fragebögen

Symptome des Hypogonadismus sind in Tabelle 3 und 4 aufgelistet 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 [50–53]. Es ist wichtig, systemische Erkrankungen, Anzeichen von Fehlnahrung 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 [54, 55].

4.3 Körperliche Untersuchung

Body-mass-Index (BMI) und Taillen-Hüften-Verhältnis (oder Sagittal-Abdominal-Durchmesser) sollten bestimmt, die Untersuchung der Körperbehaarung, die Untersuchung auf androgenetische Alopezie, das Vorliegen einer Gynäkomastie sowie die Messung der Hodengröße (mit einem Orchidometer oder per Ultraschall [US]) und eine Untersuchung des Penis wie auch eine digitale Rektaluntersuchung (DRU) der Prostata sollten einbezogen 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 | LE | GR |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| Die Diagnose eines Testosteronmangels soll auf Männer mit persistierenden Symptomen, welche einen Hypogonadismus nahe legen, beschränkt sein (Tab. 3, 4). | 3 | C |
| Das Testosteron soll morgens vor 11.00 Uhr – vorzugsweise nüchtern – gemessen werden. | 2 | A |
| Das Gesamttestosteron soll an mindestens 2 Zeitpunkten mit einer zuverlässigen Methode bestimmt werden. Zusätzlich soll der freie Testosteronspiegel bestimmt werden bei Männern: | 1 | A |
| – mit Gesamttestosteronspiegeln nahe dem unteren Normbereich (8–12 nmol/l), um die Aussagekraft der Laborbestimmung zu verstärken; | | |
| – mit vermuteten oder bekannten anormalen SHBG-Spiegeln. | | |

Die Testosteronbestimmung soll bei Männern mit einer Erkrankung oder Behandlung erfolgen, bei der ein Testosteronmangel typisch ist und eine Behandlung indiziert sein könnte.

2

B

Dies betrifft Männer mit:

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

2

A

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 14 Schwangerschaftswochen ist das Vorhandensein von Testosteron entscheidend für eine normale Virilisierung des männlichen äußeren Genitale. Androgenmangel oder 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 weiblichem 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 die Kindheit unbemerkt durchlaufen und wegen einer verzögerten Pubertätsentwicklung 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 Testosteronspiegel zur Entwicklung sekundärer männlicher Geschlechtsmerkmale, zu denen der Stimmbruch, die Entwicklung der sekundären Körperbehaarung, die Haarwuchsstimulation in geschlechtsspezifischen Bereichen, die Gesichtsbehaarung, Größenzunahme des Penis,

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, wie eine Zunahme der Libido. Eine verzögerte Pubertät wird definiert als fehlende Hodenvolumenzunahme im Alter von 14 Jahren [56]. 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 (Tab. 4), und Diagnose und Behandlung sind recht unkompliziert. Die größere Herausforderung bei jungen Individuen mit Verdacht auf isolierten (kongenitalen) hypogonadotropen Hypogonadismus ist es, diesen Zustand von einer konstitutionellen Pubertätsverzögerung zu differenzieren 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, (anamnestischer) Hodenhochstand, Gynäkomastie, spärliche Körperbehaarung, eunuchoider Habitus, geringe Knochenmasse und Subfertilität [57].

4.5.3 Altershypogonadismus

Altershypogonadismus wird definiert als 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 teilweise sein. 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 [5]. 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 [43, 58]. Dieser Schwellenwert liegt im Bereich des niedrigen Wertes des Normalbereichs für Plasma-Testosteronspiegel bei jungen Männern, doch scheint es eine große individuelle Schwankungsbreite zu geben, und sogar innerhalb eines Individuums kann der Schwellenwert unterschiedlich sein für verschiedene Zielorgane. Die Androgenrezeptoraktivität kann ebenfalls zu dieser Variationsbreite beitragen [59, 60].

4.5.4 Hypogonadismus bei Typ-2-Diabetes

Es gibt eine hohe Prävalenz für einen Hypogonadismus bei Männern mit Typ-2-Diabetes [61–63]. 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, psychologische Faktoren) verursacht werden kann, wie auch in etwa 30 % der Fälle durch einen Hypogonadismus. Eine Testosterontherapie allein kann unzureichend sein und eine Kombination mit PDE5-Inhibitoren erfordern. Der Testosteronmangel ist auch mit einem Versagen der PDE5-Inhibitor-Therapie assoziiert [64]. Randomisierte kontrollierte Studien mit einer mindestens 6-monatigen Testosteronersatztherapie (TRT) berichteten bei Männern mit Typ-2-Diabetes von einer signifikanten Besserung des sexuellen Verlangens, nicht jedoch der erektilen Funktion [65–67], wobei eine Studie keinen Nutzen für das sexuelle Verlangen zeigte [68].

Testosteronmangel ist assoziiert mit einem unerwünschten kardiovaskulären Risikoprofil bei Männern mit Typ-2-Diabetes. In einigen Studien konnte bei einer TRT die Verbesserung der Insulinresistenz und der glykämischen Kontrolle gezeigt werden sowie eine Reduktion des Körperfettanteils und des Taillenumfangs, des Gesamt- und LDL-Cholesterin wie auch des Lipoprotein (a); auch eine geringgradige Minderung des HDL-Cholesterins kann eintreten. Es gibt einige Evidenz dafür, dass sie die Mortalität reduziert [65, 69, 70]. 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.

4.5.4.1 Empfehlungen für das Screening von Männern mit Altershypogonadismus

| Empfehlungen | LE | GR |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| Ein Screening auf Testosteronmangel wird nur bei erwachsenen Männern mit persistierenden und mehreren Anzeichen und Symptomen empfohlen (wie in Tabelle 3 dargestellt). | 3 | C |
| Junge Männer mit einer testikulären Dysfunktion und Männer > 50 Jahre mit niedrigem Testosteron sollten zusätzlich auf Osteoporose gescreent werden. | 2 | B |

■ 5. Krankheitsmanagement

5.1 Indikationen und Kontraindikationen der Behandlung

Die Testosteronbehandlung zielt darauf ab, physiologische Testosteronspiegel bei Männern mit fortgesetzt niedrigen Serum-Testosteronspiegeln und assoziierten Symptomen des Androgenmangels wiederherzustellen. Ziel der Testosteronbehandlung sind die Wiederherstellung der physiologischen androgenabhängigen Funktionen und die Verbesserung der Lebensqualität (Quality of life, QoL), z. B. Wohlbefinden, Sexualfunktion, Muskelstärke und Knochenmineraldichte. Tabelle 5

Tabelle 5: Hauptindikationen für eine Testosteronbehandlung

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Verzögerte Pubertät (konstitutionelle oder kongenitale Formen [IHH, Kallmann-Syndrom]) |
| Klinefelter-Syndrom mit Hypogonadismus |
| Sexuelle Dysfunktion und niedriges Testosteron |
| Geringe Knochenmasse bei Hypogonadismus |
| Erwachsene Männer mit niedrigem Testosteron und möglichst mehreren Anzeichen und Symptomen eines Hypogonadismus nach erfolgloser Behandlung von Übergewicht und Komorbiditäten (aufgeführt in Tab. 3) |
| Hypopituitarismus |
| Testikuläre Dysfunktionen und Hypogonadismus |
| Typ-2-Diabetes mellitus mit Hypogonadismus |

Tabelle 6: Kontraindikationen gegen eine Testosteronbehandlung

| |
|---------------------------------------------------------------------------------|
| Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Prostatakarzinom |
| Männliches Mammakarzinom |
| Männer mit aktivem Kinderwunsch |
| Hämatokrit > 0,54 |
| Schwere chronische Herzschwäche/Klasse IV der New York Heart Association (NYHA) |

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 hypogonotropen Hypogonadismus gewöhnlich 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 wiederherstellen und die Knochenmineralisation normalisieren [35, 71, 72]. Wenn nach der Pubertätsinduktion der aktive Kinderwunsch nicht im Behandlungsfokus steht, wird eine lebenslange Testosteronsubstitution empfohlen [73].

Beim Altershypogonadismus kann eine Testosteronbehandlung die Symptome verbessern, doch viele hypogonadale Männer sind krank und/oder übergewichtig, sodass Gewichtsreduktion, Änderung des Lebensstils und die angemessene Behandlung der Komorbiditäten wichtiger sind als die alleinige Testosteronbehandlung [74, 75].

Eine Testosteronbehandlung kann einigen Nutzen hinsichtlich Körperzusammensetzung, metabolischer Kontrolle sowie psychologischen und Sexualparametern bringen. Beobachtungsstudien zeigen eine Korrelation zwischen wiederhergestellten physiologischen Testosteronspiegeln, Muskelmasse und -kraft, gemessen als Kraft beim Beindrücken, und dem Quadrizeps-Muskelvolumen [42, 76–78]. Niedrige Testosteronspiegel sind bekannt bei Männern mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse und darüber hinaus auch mit einer Verschlechterung der Prognose bei niedrigeren Testosteronspiegeln assoziiert. Es mangelt jedoch an Interventionsstudien, die den eventuellen Nutzen der Testosterontherapie in dieser Gruppe von Männern evaluieren [79]. Ähnlich positive Ergebnisse werden in Meta-Analysen berichtet, die auf den Wert des exogenen Testosterons für die Knochenmineraldichte ausgerichtet sind: Es ist offensichtlich, wie 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 scheint jedoch die Knochenmineraldichte weiterhin ein Ersatzparameter für die Knochengesundheit zu sein. Es liegen keine randomisierten, kontrollierten Studien (randomised controlled trials, RCT) zur exakten Beurteilung des tatsächlichen Frakturrisikos vor [77, 80–82]. Die Verbesserung der Knochenmineraldichte und Knochenstruktur bei Männern mit Klinefelter-Syndrom wurde ebenfalls berichtet [83]. Die Körperzusammensetzung wird durch eine Testosterontherapie bei hypogonadalen Männern im Sinne einer nachfolgenden Abnahme der Fettmasse und einer Zunahme der fettfreien Körpermasse beeinflusst [77, 84]. Hypogonadale Männer haben ein erhöhtes Risiko für Osteoporose und Osteopenie. Junge Männer mit testikulärer Dysfunktion und Männer > 50 Jahre mit niedrigem Testosteron sollten zusätzlich auf Osteoporose gescreent werden [85].

Einige Studien mit Testosteronundecanoat zeigen einen signifikanten Rückgang beim Stamm- und Bauchfett mit nachweisbarer Abnahme des Taillenumfangs [86–88]. In denselben Studien zeigte die Verabreichung von Testosteronundecanoat nach 3 Monaten Therapie eine Verbesserung von Körpergewicht, Body-mass-Index und Lipidprofil [86].

Eine starke Korrelation zwischen verminderten Testosteronspiegeln und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität wurde in Meta-Analysen und in retrospektiven Studien berichtet, die zudem zeigen konnten, dass Gesamttestosteron und freies Testosteron im Normalbereich mit einer reduzierten Gesamtmortalität verbunden sind [89–95]. Es drängt sich auf, dass Testosteron ein Biomarker für einen schlechten Gesundheitszustand und als solcher ein Marker eines erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen ist [96]. Von Interesse ist ebenfalls die Beobachtung, dass eine Testosteronbehandlung (transdermal) über einen Zeitraum von 3 Jahren im Vergleich zum Placebo keine Veränderung in der Dynamik einer atherosklerotischen Plaque-Entwicklung in der Intima media der Karotiden verursachte [97].

5.2.1 Sexuelle Dysfunktion und Testosteronbehandlung

Symptome einer sexuellen Dysfunktion sind die entscheidenden prädiktiven Anzeichen eines potenziellen männlichen Hypogonadismus: 23–36 % der Männer mit sexueller Dysfunktion sind hypogonadal [98]. Es konnte gezeigt werden, dass eine Testosterontherapie die Sexualfunktion bei hypogonadalen Männern moderat verbesserte [99]. In einer großen RCT führte die Testosterontherapie zu einer signifikanten Verbesserung der sexuellen Erregung, des sexuellen Interesses und des Triebes [100]. Zwei RCTs berichteten, dass die Testosterontherapie einen Nutzen für die Sexualfunktion bei Männern mit Typ-2-Diabetes hat [65, 101]. In einer aktuellen Meta-Analyse von RCTs zur Testosterontherapie und Sexualfunktion zeigte Testosteron einen positiven Einfluss auf die Sexualfunktion – jedoch nur bei deutlich hypogonadalen Männern (T < 8 nmol/L) [66]. Die Verbesserung sexueller Symptome wird weitgehend von der Ätiologie der Dysfunktion abhängen: Eine Testosterontherapie bei Männern mit normalen Testosteronspiegeln ist nicht sehr effektiv, doch kann diese bei hypogonadalen Männern das Ansprechen auf PDE5-Inhibitoren verbessern helfen [102], obwohl eine aktuelle Meta-Analyse von Studien mit

täglicher PDE5-Inhibitor-Gabe bei Männern mit niedrigem Testosteron zeigte, dass PDE5-Inhibitoren bei Männern mit niedrigem Testosteron genauso effektiv waren wie bei Männern mit normalem Testosteron [103]. Der Vorteil der Verwendung von PDE5-Inhibitoren 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-Inhibitors kann auch das Serum-Testosteron erhöhen [104].

In einer kleineren RCT verbesserte eine Testosterontherapie die kognitiven Funktionen nicht, hatte aber einen positiven Effekt auf das verbale Gedächtnis und depressive Symptome [105]. Eine signifikante Verbesserung depressiver Symptome bei Männern, die mit Testosteronundecanoat behandelt wurden, wurde in einer aktuellen randomisierten Studie berichtet [67]. Die Meta-Analyse von Daten randomisierter, placebokontrollierter Studien zeigte eine signifikante positive Wirkung des Testosterons auf die Stimmungslage [106]. In einer aktuellen Übersichtsarbeit wird herausgestellt, dass sich QoL und Körperfunktion bei gebrechlichen Männern mit niedrigem Testosteron zu verbessern scheinen, wenn diese mit Testosteron behandelt werden [46].

| Zusammenfassung der Evidenz | LE |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Die Testosterontherapie kann Symptome verbessern, allerdings haben viele hypogonadale Männer chronische Krankheiten und sind übergewichtig. Gewichtsreduktion, Änderung des Lebensstils und die angemessene 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 von Diabetes, Gedächtnis und depressive Symptome verbessern. | 3 |
| Eine Reduktion von BMI und Taillenumfang, eine Verbesserung von glykämischer Kontrolle und Lipidprofil werden bei hypogonadalen Männern unter Testosteronbehandlung beobachtet. | 2a |

| Empfehlungen | LE | GR |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| Vor dem Beginn einer Testosterontherapie sollen der Lebensstil verbessert, bei Übergewicht das Gewicht reduziert und Komorbiditäten behandelt werden. | 3 | C |
| Bei hypogonadalen Männern mit erektiler Dysfunktion soll die Primärtherapie mit einem PDE5-Inhibitor begonnen und im Falle eines geringen Ansprechens auf die PDE5-Behandlung Testosteron ergänzt werden. | 2 | A |
| Eine Testosterontherapie soll bei hypogonadalen Männern mit Diabetes berücksichtigt werden. | 2 | B |

5.3 Wahl der Behandlung

Das Ziel der Testosteronbehandlung ist die Wiederherstellung physiologischer Testosteronspiegel bei hypogonadalen Männern [107]. Es sind verschiedene Präparate erhältlich, die sich in Verabreichungsart, Pharmakokinetik und Nebenwirkungen unterscheiden; die Wahl sollte eine gemeinsame Entscheidung von Patient und Arzt sein [108]. In der initialen Behandlungsphase sind kurzwirkende Präparate der langwirkenden Depot-Verabreichung vorzuziehen, sodass jegliche unerwünschte Ereignisse, die sich entwickeln könnten, früh beobachtet werden und die Behandlung nötigenfalls abgebrochen werden kann [109]. Die verfügbaren Wirksubstanzen sind als orale Präparate, intramuskuläre Injektionen und transdermale Gele erhältlich.

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 [107]. 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 3 Monaten) erhältlich. Diese lange Wirkungsdauer stellt eine normale Testosteronserumkonzentration für die gesamte Dauer sicher, doch die relativ lange Auswaschphase kann zu Problemen führen, falls Komplikationen eintreten [110]. In der kürzlich publizierten IPASS-Studie wurde eine weltweite Stichprobe von 1438 Männern über 9–12 Behandlungsmonate mit TU-Injektionen ausgewertet: TU war effektiv und gut verträglich, mit deutlichen Verbesserungen bei mehreren psychosexuellen Funktionen und dem Bauchumfang. Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen der Medikation (Zunahme des Hämatokrit, Anstieg des PSA und Schmerzen an der Injektionsstelle) lagen jeweils bei 12 % und 6 %, waren meistens leicht- bis mittelgradig, und es konnte keine Zunahme von Prostatakarzinomen beobachtet werden [88].

5.3.1.2 Testosteroncyptionat und -enanthat

Testosteroncyptionat und -enanthat sind in der kurzwirkenden intramuskulären Darreichungsform (mit Intervallen von 2–3 Wochen) erhältlich und stellen sichere und valide Präparate dar. Diese Präparate verursachen jedoch Fluktuationen im Serum-Testosteron von hohen bis hin zu subnormalen Spiegeln, und sie gehen dementsprechend mit Phasen guten Befindens im Wechsel mit Phasen eines nicht zufriedenstellenden klinischen Ansprechens einher [111, 112]. Sie sind auch mit erhöhten Raten einer Erythrozytose assoziiert.

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 Vorkehrungen getroffen werden [113, 114]. Die topische Applikation von 2%igem Testosteron im Bereich der Axilla hat sich als sicher und mit einem effektiven Profil in einer multinationalen klinischen Open-label-Studie gezeigt; sie wurde für die Vereinigten Staaten und Europa zugelassen [115–117]. Es ist zu

beachten, dass Patienten mit hohem BMI höhere Dosierungen benötigen können, da ihr Übergewicht die Pharmakokinetik transdermaler Testosteronpräparate zu beeinflussen scheint [118, 119].

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 [120–123].

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 2× pro Woche erreicht werden. Bei Patienten mit sekundärem Hypogonadismus wird die hCG-Behandlung mit einer FSH-Behandlung (üblicherweise 150 IU 3× pro Woche intramuskulär oder subkutan) kombiniert; die alleinige hCG-Einleitung kann zu einer Suppression des FSH führen (negative Rückkopplung der Testosteronproduktion).

Eine Behandlung mit humanem Choriongonadotropin bringt höhere Kosten mit sich 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 Indikation zur Kinderwunschbehandlung. Eine frühere Testosteronbehandlung scheint die Wirksamkeit einer Gonadotropintherapie nicht zu beeinträchtigen [71, 73]. Antiöstrogene und Aromataseinhibitoren sind weitere Optionen für hypogonadale Patienten mit aktivem Kinderwunsch, wenngleich die Evidenz hierfür begrenzt ist [124].

5.5 Empfehlungen für die Testosteronersatztherapie

| Empfehlungen | LE | GR |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| Der Patient soll über den zu erwartenden Nutzen und die Nebenwirkungen der Behandlungsoption informiert sein. Die Wahl des Präparates soll eine gemeinsame Entscheidung des informierten Patienten und des Arztes sein. | 3 | A |
| Kurzwirkende Präparate sind einer langwirkenden Depotverabreichung bei initialem Behandlungsbeginn vorzuziehen, sodass die Therapie im Falle unerwünschter Nebenwirkungen angepasst oder beendet werden kann. | 3 | B |

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---|
| Eine Testosterontherapie soll bei Patienten mit männlicher Infertilität und aktivem Kinderwunsch nicht durchgeführt werden, da diese die Spermatogenese unterdrücken kann. | 1b | A |
| Eine hCG-Behandlung kann nur für (hypogonadotrop) hypogonadale Patienten mit gleichzeitiger Kinderwunschbehandlung empfohlen werden. | 1b | B |
| 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. | 2 | A |

diagnostiziert wird, dann für gewöhnlich im fortgeschrittenen Stadium und mit einem höheren Gleason-Score [129, 130]. 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 [131, 132]. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass eine Testosterontherapie weder das Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms erhöht noch zu aggressiveren Prostatatumoren führt [88, 131, 133, 134].

Eine Testosteronbehandlung ist klar kontraindiziert bei Männern mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Ein derzeit diskutiertes 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 deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinomrezidiv hin [135, 136]. 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, wobei die Verordnung einer Testosteronbehandlung bei Patienten mit radikaler Prostatektomie wegen gut differenzierter Tumoren wahrscheinlicher war [137]. Noch sind keine randomisierten und placebokontrollierten Studien verfügbar, um die Langzeitsicherheit einer solchen Behandlung dieser Patienten zu dokumentieren [107]. 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 [138]. 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 postoperativem Follow-up

5.6 Risikofaktoren der Testosteronbehandlung

Ärzten widerstrebt wegen potenzieller Behandlungsrisiken oftmals das Anbieten einer Testosteronbehandlung – besonders bei älteren Männern. Am häufigsten geht es hier um mögliche Folgen für die Prostata und ein kardiovaskuläres Risiko.

5.6.1 Männlicher Brustkrebs

Männlicher Brustkrebs ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von < 1 % aller Karzinome bei Männern [127]. Die Inzidenz ist bei Männern mit Klinefelter-Syndrom höher. Eine Testosteronbehandlung ist kontraindiziert bei Männern mit Brustkrebs in der Vorgeschichte [31]. Eine Assoziation von Testosteronbehandlung und Brustkrebsentwicklung wird nicht durch eine gesicherte Evidenz gestützt, auch wenn es einige wenige Berichte gibt, die auf kleinen Patientenzahlen basieren [128].

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

Tabelle 7: Testosteronpräparate für die Ersatztherapie

| Rezeptur | Verabreichung | 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 [107]. Mehrere Dosierungen täglich erforderlich bei gleichzeitiger Aufnahme fetthaltiger Nahrung. |
| Testosteroncyponat | Intramuskulär; eine Injektion alle 2–3 Wochen | Kurzwirkendes Präparat, das im Falle des Einsetzens von Nebenwirkungen einen raschen Entzug erlaubt. | Mögliche Fluktuation der Testosteronspiegel [111]. |
| Testosteronenanthat | Intramuskulär; eine Injektion alle 2–3 Wochen | Kurzwirkendes Präparat, das im Falle des Einsetzens von Nebenwirkungen einen raschen Entzug erlaubt. | Fluktuation der Testosteronspiegel [110, 111]. |
| Testosteronundecanoat | Intramuskulär; eine Injektion alle 10–14 Wochen | Gleichbleibende Testosteronspiegel ohne Fluktuation. | Langwirkendes Präparat, das im Falle des Einsetzens von Nebenwirkungen keinen Entzug ermöglicht [112]. |
| Transdermales Testosteron | Gel; tägliche Applikation | Gleichbleibende Testosteronspiegel ohne Fluktuation. | Risiko einer Übertragung auf andere Personen [113, 114]. |
| Subdermale Depots | Subdermales Implantat alle 5–7 Monate | Lange Wirksamkeit und konstanter Serum-Testosteronspiegel. | Risiko von Infektion und Extrusion der Implantate [107, 125, 126]. |

zu beginnen; diese Patienten sollten keinen PSA-Wiederanstieg haben [139].

Patienten, die sich einer Brachytherapie oder externen Strahlentherapie (EST) wegen eines Niedrigrisiko-Prostatakarzinoms unterzogen haben, können ebenfalls im Falle eines symptomatischen Hypogonadismus mit Bedacht mit Testosteron behandelt werden, verbunden mit einer engmaschigen Überwachung im Hinblick auf ein Prostatakarzinomrezidiv [137, 139, 140] – auch wenn 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 [141]. Endogene Testosteronspiegel im mittleren Normalbereich sind mit dem geringsten Mortalitätsrisiko assoziiert [93].

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 3 Quartile [142, 143]. Das Wissen darüber, dass Hypogonadismus und erektile Dysfunktion Biomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen sind, zeigt, dass Patienten hinsichtlich ihrer kardiovaskulären Risikofaktoren beurteilt und ggfs. zum Kardiologen 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 [144]. Bei Männern mit angiographisch bestätigter koronarer Herzerkrankung haben jene mit niedrigem Testosteron ein höheres Mortalitätsrisiko [145, 146]. Über all die Jahre seit Verfügbarkeit der Testosteronbehandlung gab es bis vor Kurzem in der medizinischen Literatur keine klinischen Studien, die – abgesehen vom Herzversagen – Anlass zur Sorge hinsichtlich eines erhöhten Risikos für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse gaben (major cardiovascular events, MACE) [147]. MACE definiert zusammenfassend kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen akuten Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall und Herzversagen. Drei neuere Studien (eine placebokontrollierte [148] und 2 Beobachtungsstudien [149, 150]) legten jedoch nahe, dass eine Testosteronbehandlung mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert sein kann. Diese Studien wurden kürzlich durch die US-amerikanische Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit (Food and Drug Administration, FDA) überprüft und kam zu dem Schluss, dass „jede der Studien größere Qualitätseinschränkungen hatte, die definitive Schlussfolgerungen von vornherein ausschlossen“ [151]. Diese Feststellungen werden durch Leserbriefe als Reaktion auf den Artikel von Vigen et al. gestützt [152]. Die Kontroverse wurde zudem durch eine Meta-Analyse von Xu et al. [153] über 27 kleine Studien mit 2994 meist älteren Männern genährt, die zeigte, dass eine Tes-

tosterontherapie 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 zugrunde liegenden Ausgangswerten für Testosteron [154, 155]. Andere Studien zeigten jedoch, dass die Testosteronbehandlung über eine weite Dosierungsspannbreite zumindest nicht proatherogen ist [156]. Um einige der Einschränkungen der Analyse von Xu et al. zu überwinden, führten Corona et al. eine aktualisierte systematische Literaturrecherche (systematic review) und eine Meta-Analyse von RCTs zur Testosteronbehandlung durch und wandten dabei eine konventionellere Definition kardiovaskulärer Ereignisse an, wie sie von den Zulassungsbehörden verwendet wird, um die Sicherheit neu angemeldeter Medikamente zu verifizieren (inklusive MACE). Die Ergebnisse stützen eine kausale Beziehung zwischen Testosteronbehandlung und kardiovaskulären Nebenwirkungen nicht [90].

Neuere Studien haben einiges an Klarheit hinsichtlich der Wirkung einer Testosteronbehandlung auf kardiovaskuläre Ereignisse gebracht. 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 [157]. Eine zweite retrospektive Analyse von MACE nach 3 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 [158]. Eine dritte große Studie (bevölkerungsbasierte, gematchte Kohorte, 10.311 TRT-Patienten versus 28.029 Kontrollen) beobachtete den Verlauf über 5 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, eine erhöhte Mortalität und eine Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse aufwiesen [95]. Diese Studien zeigen, dass bei Testosteronanwendung eine adäquate Substitution verabreicht werden sollte, um die Testosteronspiegel zu normalisieren, und dass die Patienten therapietreu sind.

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 vereinbart, dass es keine durchgängige Evidenz eines erhöhten Risikos 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 Männer mit diesen Medikamenten behandelt werden“. (<http://www.ema.europa.eu/ema/>)

Eine aktuelle, umfassende und detaillierte Meta-Analyse der verfügbaren und auswertbaren randomisierten placebokontrollierten Studien schlussfolgerte, dass die Daten eine kausale Beziehung zwischen Testosteronbehandlung und kardiovaskulären Nebenwirkungen nicht unterstützen [90]. 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 [69, 159]. Diese Ergebnisse werden durch eine große retrospektive Analyse von 6355 mit Testosteron behandelten Männern im Vergleich zu 19.065 unbehandelten unterstützt, die kein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt unter Testosteronbehandlung demonstrierte [160].

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, der Hämatokrit sollte nicht 0,54 überschreiten [161]. Eine Testosterondosisanpassung und/oder ein Aderlass (500 ml) können erforderlich werden und nötigenfalls wiederholt werden, falls der Hämatokrit 0,54 übersteigt. Der Wert von > 0,54 basiert auf dem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Mortalität aus der Framingham-Heart-Studie [162] und wurde kürzlich in einer weiteren Studie bestätigt [163]. Dieser Wert wird auch durch das bekannte erhöhte Thromboserisiko im Fall der angeborenen idiopathischen Erythropoese unterstützt [164]. 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.

Zwei große retrospektive Studien haben keinerlei Evidenz für die Assoziation einer Testosteronbehandlung mit einer erhöhten Inzidenz venöser Thromboembolien erbracht [165, 166]. Eine Studie von Männern unter Testosteronbehandlung berichtete von 42 Fällen (38 Männer), von denen bei 40 eine gesicherte Thrombophilie-Grunderkrankung vorlag (welche Faktor-V-Leiden-Mangel, Prothrombinmutationen, Homozysteinurie einschloss), deren Erkrankung wiederum bei 39 nach einem entsprechenden Ereignis diagnostiziert wurde [167]. Außerdem sind hohe endogene Testosteron- und/oder Östradiolspiegel nicht mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien assoziiert [165, 166, 168]. Eine Testosteronbehandlung ist kontraindiziert bei Männern mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz, da eine Flüssigkeitseinlagerung zu einer Exazerbation des Zustandes führen könnte. Einige Studien, darunter eine 12-monatige, zeigten, dass Männer mit mittlerer chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III) von niedrigen Testosterondosierungen profitieren können, welche Testosteronspiegel im mittleren Normalbereich erreichen [76, 169, 170]. Wenn bei Männern mit chronischer Herzinsuffizienz die Entscheidung für eine Behandlung des Hypogonadismus getroffen wurde, dann ist die sorgfältige und regelmäßige Verlaufsbeobachtung des Patienten mit klinischer Bewertung und Testosteron- sowie Hämatokritmessungen essentiell. Eine interessante Beobachtung ist, dass der Testosteronmangel die Rate für die Wiedereinlieferung ins Krankenhaus und für die Mortalität bei Männern mit Herzversagen erhöhte [94].

5.6.4 Obstruktive Schlafapnoe

Es gibt keine konsistente Evidenz für eine Korrelation von Testosteronbehandlung und obstruktiver Schlafapnoe (OSA). Auch gibt es keine Evidenz dafür, dass eine TRT zum Ausbruch oder einer Verschlechterung dieses Leidens führt [171].

5.6.5 Durch anabole Steroide induzierter Hypogonadismus

Nicht-rezeptierte anabole 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 Rückkopplung der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen (HPG-) Achse mittels Inhibition der pulsatilen GnRH-Ausschüttung und nachfolgenden 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 dieser Zustand mit hCG und selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) behandelt werden [172], bis sich die reproduktive Hormonachse wieder erholt hat.

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 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 substanzielle Evidenz dafür, dass eine Testosteronbehandlung, die den 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 [90]. | 1b |

| Empfehlungen | LE | GR |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| Eine hämatologische, kardiovaskuläre, Mamma- und Prostatauntersuchung soll vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden. | 1a | A |

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---|
| Testosteron, Hämatokrit, Hämoglobin und prostataspezifisches Antigen (PSA) sollen während der Testosteronbehandlung überwacht werden. | 3 | A |
| Symptomatischen hypogonadalen Männern, die wegen eines lokalen Prostatakarzinoms operativ therapiert wurden und gegenwärtig ohne Nachweis für eine aktive Erkrankung sind (z. B. messbares PSA, abnormale 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; Pathologiestadium pT1-2; präoperativer PSA < 10 ng/mL) und sollte erst nach einem Jahr Follow-up beginnen. | 3 | B |
| Die Bestimmung kardiovaskulärer Risikofaktoren soll vor Beginn einer Testosterontherapie erfolgen, die Sekundärprävention bei Männern mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung soll optimiert werden. | 1a | A |
| Hypogonadale Männer, bei denen eine Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung, venöser Thromboembolien oder chronischer Herzinsuffizienz bekannt ist und die eine Testosterontherapie benötigen, sollen mit Vorsicht behandelt und sorgfältig mit klinischer Untersuchung (Hämatokrit- [nicht > 0,54] und Testosteronspiegeln altersadaptiert innerhalb des mittleren Normbereichs) überwacht werden. | 1b | A |

■ 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 3-wöchiger Behandlung eintreten und nach 6 Wochen ein Plateau erreichen [77]. Veränderungen der erektilen Funktion und Ejakulation können bis zu 6 Monate Anwendungsdauer erfordern [77]. 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 [77].

6.2 Testosteronspiegel

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 (bon 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 6-monatiger Testosteronbehandlung feststellbar sein und sich weitere 3 Jahre fortsetzen [77].

6.4 Hämatokrit

Es ist wichtig, bei der Blutentnahme für Hämatokritmessungen nur eine minimale oder gar keine Venenokklusion vorzunehmen [164]. 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 [168]. Der Effekt auf die Erythropoese ist nach 3 Monaten nachweisbar und erreicht einen Höchststand nach 12 Monaten [77].

6.5 Prostatasicherheit

Die Testosteronersatztherapie führt zu einem marginalen Anstieg des PSA und des Prostatavolumens und erreicht nach 12 Monaten ein Plateau [77]. Früheren Befürchtungen, dass die Testosteronbehandlung das Risiko für ein Prostatakarzinom erhöhen könnte, wurde durch mehrere Meta-Analysen widersprochen [108, 131, 135, 173]. Es sind jedoch nur unzureichende Langzeitdaten verfügbar, um die Testosteronbehandlung im Hinblick auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms als sicher einzustufen. Ein Prostatamonitoring bleibt daher weiterhin indiziert. Patienten mit substanziellem oder dauerhaftem Anstieg des PSA-Spiegels müssen zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms untersucht werden.

6.6 Kardiovaskuläre Überwachung

Bei Männern mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung sollte Vorsicht walten. Bei Männern mit chronischer Herzinsuffizienz kann eine Testosteronbehandlung zu einer Flüssigkeitsretention und einer Verschlimmerung des Zustandes führen [169, 170]. Fällt die Entscheidung zur Behandlung eines Hypogonadismus bei Männern mit chronischen Herzerkrankungen, so ist es wichtig, dass der Patient regelmäßig sorgfältigen Verlaufskontrollen mit klinischer Untersuchung sowie Testosteron- und Hämatokritmessung unterzogen wird.

6.7 Empfehlungen für die Verlaufskontrollen

| Empfehlungen | LE | GR |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| Das Ansprechen auf die Testosteronbehandlung soll 3, 6 und 12 Monate nach Behandlungsbeginn beurteilt werden, danach jährlich. | 4 | C |
| Testosteron und Hämatokrit sollen nach 3, 6 und 12 Monaten und danach jährlich überwacht werden. Die Testosterondosis soll verringert oder das Präparat von parenteral auf topisch umgestellt oder ein Aderlass durchgeführt werden, falls sich der Hämatokrit über 0,54 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. | 4 | C |
| Die Prostatagesundheit soll durch die digital rektale 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. | 4 | C |
| Männer mit kardiovaskulärer Erkrankung sollen vor Einleitung einer Testosteronbehandlung auf kardiovaskuläre Symptome hin beurteilt werden und während der Behandlung weiter engmaschig klinisch überwacht werden. | 1B | A |

■ 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-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 übernehmen keine Verantwortung für die Korrektheit dieser Übersetzung.

Die Übersetzung wurde ermöglicht mit freundlicher Unterstützung der Fa. Dr. Kade/Besins Pharma GmbH.

Literatur

- 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/> (zuletzt gesehen: 31.01.2018).
- 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. https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=35584 (zuletzt gesehen: 31.01.2018).
- 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. https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=28029 (zuletzt gesehen: 31.01.2018).
- Nieschlag E, et al. Andrology: male reproductive health and dysfunction. 3rd ed. Springer Verlag, Heidelberg, 2010.
- Kaufman JM, et al. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005; 26: 833–76.
- 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.
- 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.
- Nieschlag E, et al. Testosterone: action, deficiency, substitution. 4th ed. Cambridge University Press, Cambridge, 2012.
- Parker KL, et al. Genes essential for early events in gonadal development. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 831–8.
- Brinkmann AO. Molecular mechanisms of androgen action--a historical perspective. *Methods Mol Biol* 2011; 776: 3–24.
- 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.
- Singh J, et al. Induction of spermatogenesis by androgens in gonadotropin-deficient (hpg) mice. *Endocrinology* 1995; 136: 5311–21.
- Sun YT, et al. The effects of exogenously administered testosterone on spermatogenesis in intact and hypophysectomized rats. *Endocrinology* 1989; 125: 1000–10.
- Weinbauer, G.F., et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogue-induced manipulation of testicular function in the monkey. *Hum Reprod* 1993; (8 Suppl) 2: 45.
- 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.
- de Ronde W, et al. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9: 93.
- Brinkmann AO. Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 179: 105–9.
- Zitzmann M. Mechanisms of disease: pharmacogenetics of testosterone therapy in hypogonadal men. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4: 161–6.
- Rajender S, et al. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl* 2007; 9: 147–79.
- Canale D, et al. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 356–61.
- Bojesen A, et al. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 622–6.
- Tuttelmann F, et al. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod* 2010; 16: 386–95.
- Eberhard J, et al. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 561–70.
- 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.
- Abouassaly R, et al. Sequelae of treatment in long-term survivors of testis cancer. *Eur Urol* 2011; 60: 516–26.
- Shimon I, et al. Male prolactinomas presenting with normal testosterone levels. *Pituitary* 2014; 17: 246–50.
- Behre H, et al (eds). Andrology – male reproductive health and dysfunction. 3rd ed. Springer, Berlin, 2010.
- Pitteloud N, et al. Complex genetics in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Front Horm Res* 2010; 39: 142–53.
- 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.
- 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.

31. 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.
32. 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.
33. Nieschlag E, et al. Disorders at the testicular level. In: Behre H, et al (eds). *Andrology – male reproductive health and dysfunction*. 3rd ed. Springer, Berlin, 2010; 193–238.
34. 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.
35. 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.
36. Huhtaniemi I, et al. Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 561–76.
37. 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.
38. 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.
39. Rosner W, et al. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4542–8.
40. 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.
41. 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.
42. Bhasin S, et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E1172–81.
43. Wu FC, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363: 123–35.
44. Bhasin S, et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy non-obese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2430–9.
45. Vesper HW, et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone [corrected] measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids* 2009; 74: 498–503.
46. Ahern T, et al. New horizons in testosterone and the ageing male. *Age Ageing* 2015; 44: 188–95.
47. 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.
48. Morales A. Testosterone Deficiency Syndrome: An overview with emphasis on the diagnostic conundrum. *Clin Biochem* 2014; 47: 960–6.
49. Berookhim B, et al. Intra-individual variations in serum total testosterone among men presenting for evaluation of hypogonadism. *J Urol* 2014; 191: e334.
50. 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.
51. Moore C, et al. The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol* 2004; 46: 80–7.
52. Morley JE, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; 49: 1239–42.
53. 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.
54. Birthi P, et al. Hypogonadism associated with long-term opioid therapy: A systematic review. *J Opioid Manag* 2015; 11: 255–78.
55. Basaria S, et al. Effects of testosterone replacement in men with opioid-induced androgen deficiency: a randomized controlled trial. *Pain* 2015; 156: 280–8.
56. Traggiai C, et al. Delayed puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 139–51.
57. Lanfranco F, et al. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; 364: 273–83.
58. 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.
59. 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.
60. Zitzmann M, et al. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. *Int J Androl* 2003; 26: 76–83.
61. 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.
62. Dhindsa S, et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5462–8.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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; 99: 3821–8.
69. Muraleedharan 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.
70. Rao PM, et al. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 479–93.
71. Rastrelli G, et al. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology* 2014; 2: 794–808.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Bello AK, et al. Serum testosterone levels and clinical outcomes in male hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 268–75.
80. 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.
81. 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.
82. Irwig MS. Bone health in hypogonadal men. *Curr Opin Urol* 2014; 24: 608–13.
83. 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.
84. Kelly DM, et al. Testosterone and obesity. *Obes Rev* 2015; 16: 581–606.
85. Gaffney CD, et al. Osteoporosis and low bone mineral density in men with testosterone deficiency syndrome. *Sex Med Rev* 2015; 3: 298–315.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. Araujo AB, et al. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3007–19.
90. 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.
91. 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.
92. Morgentaler A. Testosterone, cardiovascular risk, and hormonophobia. *J Sex Med* 2014; 11: 1362–6.
93. 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.
94. 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.
95. 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.

96. Zarotsky V, et al. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. *Andrology* 2014; 2: 819–34.
97. 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.
98. 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.
99. Snyder PJ, et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* 2016; 374: 611–24.
100. 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.
101. 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.
102. Corona G, et al. Testosterone supplementation and sexual function: A meta-analysis study. 8th Congress of the European Academy of Andrology, Barcelona, Spain 2014; 2: 37.
103. Mulhall 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.
104. Spitzer M, et al. Sildenafil increases serum testosterone levels by a direct action on the testes. *Andrology* 2013; 1: 913–8.
105. Cherrier MM, et al. Testosterone treatment of men with mild cognitive impairment and low testosterone levels. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2015; 30: 421–30.
106. Amanatkar HR, et al. Impact of exogenous testosterone on mood: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ann Clin Psychiatry* 2014; 26: 19–32.
107. Bassil N, et al. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 427–48.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. Bhasin S, et al. Clinical review 85: Emerging issues in androgen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3–8.
112. Comhaire FH. Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. *Eur Urol* 2000; 38: 655–62.
113. Lakshman KM, et al. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 397–412.
114. Swerdloff RS, et al. Transdermal androgens: pharmacology and applicability to hypogonadal elderly men. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 112–6.
115. Muram D, et al. Comparability of single measurements of serum testosterone to the 24-hour cavg in patients using testosterone 2% solution. *J Sex Med* 2014; 11: 2826–9.
116. Muram D, et al. Skin reactions in a phase 3 study of a testosterone topical solution applied to the axilla in hypogonadal men. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 761–6.
117. Wang C, et al. Efficacy and safety of the 2% formulation of testosterone topical solution applied to the axillae in androgen-deficient men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 836–43.
118. 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.
119. Winter A, et al. Predictors of poor response to transdermal testosterone therapy in men with metabolic syndrome. *J Urol* 2014; 191: e528.
120. 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.
121. 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.
122. Wiehle RD, et al. Testosterone restoration using enclomiphene citrate in men with secondary hypogonadism: A pharmacodynamic and pharmacokinetic study. *BJU Int* 2013; 112: 1188–1200.
123. Wiehle RD, et al. Enclomiphene citrate stimulates serum testosterone in men with low testosterone within 14 days. *J Mens Health* 2014; 11: 1–17.
124. Ho CC, et al. Treatment of the hypogonadal infertile male – A review. *Sex Med Rev* 2013; 1: 42–9.
125. Jockenhövel F, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous testosterone implants in hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 61–71.
126. 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.
127. Johansen Taber KA, et al. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (Review). *Oncol Rep* 2010; 24: 1115–20.
128. Medras M, et al. Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 96: 263–5.
129. Severi G, et al. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 86–91.
130. 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.
131. 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.
132. Thirumalai A, et al. Stable intraprostatic dihydrotestosterone in healthy medically castrate men treated with exogenous testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2937–44.
133. 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.
134. Baillargeon J, et al. Long-term exposure to testosterone therapy and the risk of high grade prostate cancer. *J Urol* 2015; 194: 1612–6.
135. 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.
136. Kaplan AL, et al. Testosterone therapy in men with prostate cancer. *Eur Urol* 2016; 69: 894–903.
137. Kaplan AL, et al. Testosterone replacement therapy following the diagnosis of prostate cancer: outcomes and utilization trends. *J Sex Med* 2014; 11: 1063–9.
138. 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.
139. Kaufman JM, et al. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2004; 172: 920–2.
140. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007; 109: 536–41.
141. Muraleedharan V, et al. Testosterone and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81: 477–87.
142. 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.
143. 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.
144. Jones TH. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 496–503.
145. 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.
146. Malkin CJ, et al. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart* 2010; 96: 1821–5.
147. Haddad RM, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 29–39.
148. Basaria S, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010; 363: 109–22.
149. Finkle WD, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One* 2014; 9: e85805.
150. 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.
151. FDA. Briefing information for the September 17, 2014 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.pharmamedtechbi.com/-/media/Supporting%20Documents/The%20Pink%20Sheet/76/36/Testosterone%20replacement%20therapy%20FDA%20background%20documents%20for%20Sept%2017%20AC%20meeting.pdf> (zuletzt gesehen: 31.01.2018).
152. 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://wayback.archive-it.org/7993/20170403223739/https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/default.htm> (zuletzt gesehen: 31.01.2018).
153. 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.
154. Yuen KCJ. Testosterone and cardiovascular disease: Controversy or wake-up call? *Cardiovascular Endocrinol* 2014; 3: 117–22.
155. Schooling CM. Testosterone and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21: 202–8.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. Shores MM, et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2050–8.
160. Baillargeon J, et al. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 1138–44.

161. Jones SD, et al. Erythrocytosis and polycythemia secondary to testosterone replacement therapy in the aging male. *Sex Med Rev* 2015; 3: 101–12.
162. Gagnon DR, et al. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease--the Framingham study: a 34-year followup. *Am Heart J* 1994; 127: 674–82.
163. 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.
164. McMullin MF, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol* 2005; 130: 174–95.
165. Baillargeon J, et al. Risk of venous thromboembolism in men receiving testosterone therapy. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 1038–45.
166. 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.
167. Glueck CJ, et al. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolism* 2014; 63: 989–94.
168. Holmegard HN, et al. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 297–305.
169. 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.
170. Pugh PJ, et al. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart* 2004; 90: 446–7.
171. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med* 2007; 4: 1241–6.
172. Rahnama CD, et al. Anabolic steroid-induced hypogonadism: Diagnosis and treatment. *Fertil Steril* 2014; 101: 1271–9.
173. 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.