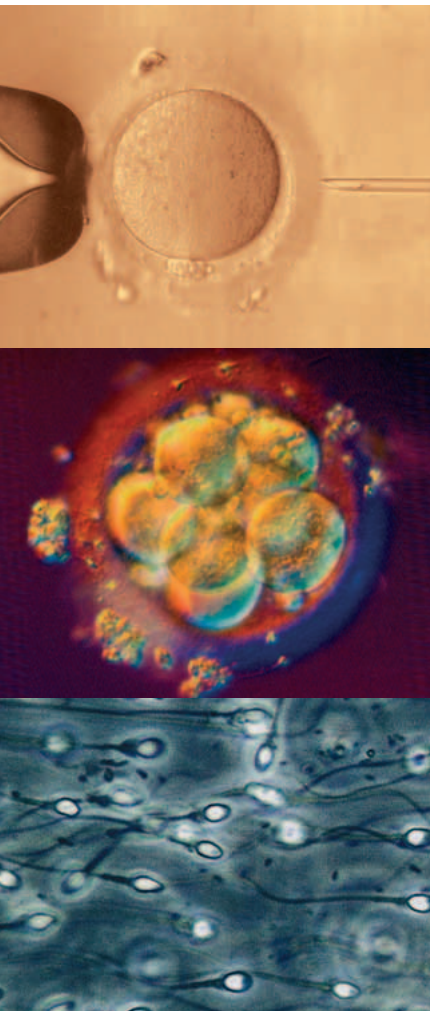


Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



Leitlinie Männlicher Hypogonadismus

Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Kliesch S, Punab M

de Ronde W

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2013; 10 (5-6)

279-292

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DIR, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Member of the



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

Leitlinie Männlicher Hypogonadismus**

G. R. Dohle¹, S. Arver², C. Bettocchi³, S. Kliesch⁴, M. Punab⁵, W. de Ronde⁶

■ 1. Einleitung und Definition

Definition: *Männlicher Hypogonadismus ist ein durch Androgenmangel verursachtes klinisches Syndrom, welches verschiedene Organfunktionen und die Lebensqualität negativ beeinflussen kann [1].*

Androgene spielen eine wesentliche Rolle in der Entwicklung und Aufrechterhaltung der männlichen reproduktiven und sexuellen Funktionen. Niedrige Spiegel der zirkulierenden Androgene können Störungen in der männlichen Sexualentwicklung verursachen, die in angeborenen Anomalien des männlichen Reproduktionstraktes resultieren. Im späteren Leben kann dies zu einer geringeren Fertilität, sexueller Dysfunktion, verminderter Muskelbildung und Knochenmineralisierung, Störungen des Fettmetabolismus und kognitiver Dysfunktion führen. Testosteronspiegel sinken im Laufe des Alterns: Anzeichen und Symptome dieser verminderten Testosteron-Serumspiegel können als normale Aspekte des Alterns angesehen werden. Allerdings können niedrige Testosteronspiegel auch mit einigen chronischen Erkrankungen assoziiert sein, und symptomatische Patienten können von einer Testosteronbehandlung profitieren.

Dieses Dokument stellt die Leitlinie der European Association of Urology (EAU) zu Diagnostik und Behandlung des männlichen Hypogonadismus dar. Diese Leitlinie zielt darauf ab, zum Umgang mit primär niedrigem Testosteron und altersbedingtem Testosteronrückgang bei männlichen Patienten sowie zur Behandlung von Testosterondefiziten und -mangelzuständen, die durch andere Erkrankungen verursacht werden, praktische Empfehlungen zu geben.

1.1. Literatur

1. Nieschlag E, Behre HM (eds). *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. 3. Aufl. Springer, Heidelberg, 2010.

■ 2. Methodik

Das EAU-Komitee zum männlichen Hypogonadismus setzt sich aus einer multidisziplinären Expertengruppe, zu der spezialisierte Urologen, Endokrinologen und Andrologen gehören, zusammen. Eine kontinuierliche Re-Evaluierung der in der vorliegenden Leitlinie vorgestellten Informationen durch ein EAU-Expertenkomitee ist unerlässlich. Es muss betont wer-

den, dass klinische Leitlinien die den Experten zum Zeitpunkt der Abfassung zugängliche größte Evidenz präsentieren. Jedoch wird das Befolgen von Leitlinienempfehlungen nicht zwangsläufig zum besten Ergebnis führen. Leitlinien können niemals klinische Erfahrung ersetzen, wenn es darum geht, eine Behandlungsentscheidung für einen individuellen Patienten zu treffen. Leitlinien helfen dabei, Entscheidungen zu fokussieren. Klinische Entscheidungen müssen auch die persönlichen Werte und Präferenzen wie auch die individuelle Situation der Patienten berücksichtigen.

2.1. Datenermittlung

Die in der vorliegenden Leitlinie präsentierten Empfehlungen basieren auf einer systematischen Literaturrecherche durch die Komiteemitglieder. 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 „männlicher Hypogonadismus“ mit den Begriffen „Diagnostik“, „Epidemiologie“, „Studien“, „Behandlung“, „Testosteron“, „Androgene“ und „Hypogonadismus“ kombinierte.

Alle vor Januar 2012 veröffentlichten Artikel wurden bei der Durchsicht berücksichtigt. Das Expertenkomitee überprüfte diese Dokumente und wählte nach einem vom Oxford Centre for Evidence-based Medicine adaptierten Bewertungsmaßstab die Artikel mit der höchsten Evidenzklasse aus.

2.2. Evidenzklassen und Empfehlungsgrade

Die im Text verwendeten Literaturangaben wurden entsprechend ihrer wissenschaftlichen Evidenzklasse eingeschätzt (Tab. 1). Die Leitlinienempfehlungen wurden nach den Evidenzklassen (levels of evidence, LE) des Oxford Centre for Evidence-based Medicine bewertet (Tab. 2) [1]. Das Ziel der Angabe eines Empfehlungsgrades (grade of recommendation, GR) ist es, Transparenz zwischen der zugrunde liegenden Evidenz und der ausgesprochenen Empfehlung herzustellen.

Bei der Empfehlungsbewertung besteht keine automatische Beziehung zwischen Evidenzklasse und Empfehlungsgrad. Die Verfügbarkeit randomisierter, kontrollierter Studien (randomised, controlled trials, RCT) führt nicht unbedingt zu einer A-Bewertung, wenn es methodische Einschränkungen oder

* Übersetzt mit freundlicher Genehmigung der EAU nach: dies., Guidelines on Male Hypogonadism, ©European Association of Urology 2012, 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; ⁴Abteilung für Klinische Andrologie, Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Universitätsklinikum Münster; ⁵Andrologische Abteilung, Vereinigte Laboratorien des Universitätsklinikums Tartu, Estland; ⁶Abteilung für Endokrinologie, Medizinisches Zentrum der Freien Universität Amsterdam, Niederlande

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

Tabelle 1: Evidenzklassen (levels of evidence, LE). Mod. nach [1].

Klasse	Art der Evidenz
1a	Evidenz durch Meta-Analyse randomisierter Studien.
1b	Evidenz aufgrund von mindestens einer randomisierten Studie.
2a	Evidenz aufgrund von einer gut angelegten kontrollierten, jedoch nicht randomisierten Studie.
2b	Evidenz aufgrund von mindestens einer gut angelegten quasi-experimentellen Studie anderer Art.
3	Evidenz aufgrund von gut angelegten nicht-experimentellen Studien, wie z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Case-Reports.
4	Evidenz aufgrund von Berichten der Experten-Ausschüsse oder Expertenmeinungen oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten.

Tabelle 2: Empfehlungsgrad (grade of recommendation, GR). Mod. nach [1].

Bewertung	Art der Empfehlung
A	Basierend auf hochwertigen, konsistenten klinischen Studien mit direktem Bezug zur Empfehlung, inklusive mindestens einer randomisierten Studie.
B	Basierend auf gut durchgeführten klinischen Studien, aber ohne randomisierte klinische Studien.
C	Ausgesprochen trotz nicht vorliegender direkt anwendbarer hochwertiger klinischer Studien.

widersprüchliche veröffentlichte Ergebnisse gibt. Umgekehrt schließt eine nicht gegebene hohe Evidenz nicht von vornherein eine A-Empfehlung aus, wenn es überwältigende klinische Erfahrung und klinischen Konsens gibt. Zudem mag es außergewöhnliche Situationen geben, in denen bestätigende Studien nicht durchgeführt werden können, wie vielleicht aus ethischen oder anderen Gründen. In diesem Fall werden un-zweideutige Empfehlungen als hilfreich für den Leser betrachtet. Wann immer dies zutrifft, wurde es im Text deutlich durch ein Sternchen als „höhergestuft aufgrund von Komiteekonsens“ angezeigt. Die Qualität der zugrunde liegenden wissenschaftlichen Evidenz ist ein sehr wichtiger Faktor, doch muss sie ausgewogen sein hinsichtlich Nutzen und Belastung, Werten und Präferenzen wie auch Kosten, wenn ein Empfehlungsgrad zugeordnet wird [2–4].

Das EAU Guidelines Office führt keine Kostenberechnung durch, noch kann es auf lokale/nationale Präferenzen systematisch eingehen. Sind derartige Daten jedoch verfügbar, so berücksichtigen die Expertenkomitees diese Information.

2.3. Publikationsgeschichte

Die vorliegende Leitlinie zum männlichen Hypogonadismus ist eine neue Veröffentlichung, die vor der Publikation einen anonymisierten Peer-review-Prozess durchlief. Die Standard-Prozedur wird eine jährliche Einschätzung der neu veröffentlichten Literatur als Richtschnur zukünftiger Überarbeitungen sein. Ein stark gekürztes Nachschlage-Dokument wird begleitend zu dieser Publikation veröffentlicht. Alle Dokumente sind frei zugänglich über die EAU-Website Uroweb (<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>).

2.4. Literatur

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2009). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> (Access date January 2012).
- Atkins D, Best D, Briss PA, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328 1490. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049–51. <http://www.bmj.com/content/336/7652/1049.long>

3. Epidemiologie

3.1. Einleitung

Ein Androgenmangel nimmt mit dem Alter zu; ein jährlicher Rückgang des zirkulierenden Testosterons von 0,4–2,0 % wurde berichtet [1, 2]. Bei mittelalten Männern liegt die Inzidenz bei 6 % [3] und ist häufiger bei älteren Männern, bei adipösen Männern, bei solchen mit Begleiterkrankungen und einem schlechten Allgemeinzustand.

3.2. Rolle des Testosterons in der männlichen reproduktiven Gesundheit

Die Androgene werden vom Hoden und den Nebennieren produziert und spielen eine zentrale Rolle in der männlichen reproduktiven und sexuellen Funktion. Androgene sind außerdem 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, Fettmetabolismus und kognitive Funktionen benötigt [4].

3.3. Physiologie

Die männliche Sexualentwicklung beginnt zwischen der 7. und 12. Schwangerschaftswoche. Die undifferenzierten Gonaden entwickeln sich zu einem fetalen Hoden durch die Expression der Sex-determinierenden Region des Y-Chromosoms (SRY), einem Genkomplex, der auf dem kurzen Arm des Y-Chromosoms lokalisiert ist [5]. Der fetale Hoden produziert zwei Hormone: Testosteron und Anti-Müller-Hormon (AMH).

Testosteron wird benötigt für die Entwicklung der Wolff-Gänge, die in der Bildung von Nebenhoden, Vas deferens und Samenblase endet. Die Wirkung des AMH führt zu einer Rückbildung der Müller-Gänge (Abb. 1). Unter dem Einfluss des intratestikulären Testosterons steigt die Zahl der Gonozysten pro Tubulus um das Dreifache während der fetalen Phase [6].

Zusätzlich wird das 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 Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt [7]. Das Enzym fehlt in den Hoden, was erklärt, warum 5 α -Reduktaseinhibitoren keinen wesentlichen Effekt auf die Spermatogenese haben. Testosteron und DHT, die beide den Androgenrezeptor aktivieren, sind erforderlich für das Peniswachstum. Der Androgenrezeptor (AR) im Penis verschwindet nach der Pubertät, so dass ein weiteres Peniswachstum unterbunden wird [8].

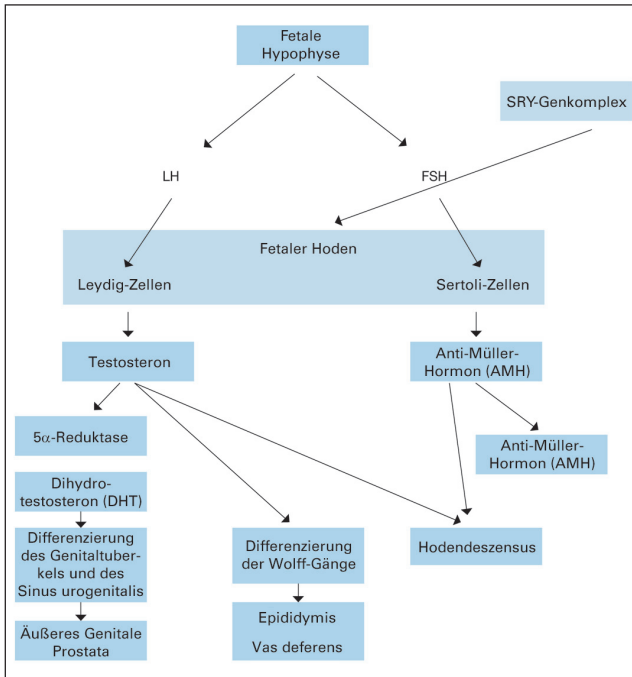


Abbildung 1: Entwicklung des männlichen reproduktiven Systems. FSH: follikelstimulierendes Hormon; LH: luteinisierendes Hormon; SRY: Sex-determinierende Region des Y-Chromosoms (SRY)

Intratestikuläres Testosteron wird benötigt, um den Prozess der Spermatogenese aufrecht zu erhalten und die Keimzellapoptose zu hemmen [9]. Die Samenkanälchen der Hoden sind Testosteronkonzentrationen ausgesetzt, die 25- bis 100-mal höher liegen als die zirkulierenden. Die Suppression der Gonadotropine (z. B. durch exzessiven Testosteronmissbrauch) resultiert in einer verminderten Spermienzahl im Ejakulat und einer Hypospermatogenese [10]. Die komplette Inhibition des intratestikulären Testosterons führt zu einem völligen Erliegen der Meiose bis zur Ebene der Spermatozyten [11, 12].

Testosteron scheint nicht direkt auf die Keimzellen zu wirken, agiert aber über die Sertoli-Zellen durch AR-Expression und Beeinflussung der Mikroumgebung der Samenkanälchen [12].

Testosteron kann ferner durch die Aromatase in Östradiol verstoffwechselt werden, die im Fettgewebe, der Prostata und dem Knochen vorhanden ist. Östradiol ist auch bei Männern wichtig für die Knochenmineralisierung [13].

Die Testosteronproduktion wird durch das luteinisierende Hormon (LH) aus der Hypophyse kontrolliert. Direkt nach der Geburt erreichen die Serum-Testosteronspiegel für einige Monate die Konzentration Erwachsener. Danach und bis zur Pubertät sind die Testosteronspiegel niedrig, so dass eine männliche Virilisierung verhindert wird. Die Pubertät beginnt mit der Gonadotropinproduktion, welche durch die GnRH-Sekretion aus dem Hypothalamus initiiert wird und zur Testosteronproduktion führt, die in der Ausbildung der männlichen Sexualmerkmale und der Spermatogenese resultiert [14]. Abbildung 1 zeigt die Entwicklung des männlichen reproduktiven Systems.

3.4. 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 Androgenrezeptoren durch die Erhöhung der Anzahl von AR-haltigen Zellen, aber auch durch die Erhöhung der AR-Zahl in jeder einzelnen Zelle [8, 13]. Das AR-Gen ist auf dem X-Chromosom (Xq 11-12) lokalisiert: Defekte und Mutationen im AR-Gen können in einer männlichen sexuellen Fehlentwicklung resultieren, die eine testikuläre Feminisierung oder eine geringe Virilisierung verursachen. Weniger schwere Mutationen im AR-Gen können milde Formen einer Androgenresistenz und männliche Infertilität verursachen [15]. 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 [15]. Die AR-CAG-Repeat-Länge korreliert bei alternden Männern negativ mit dem Serum-Gesamt- und dem bioverfügbaren Testosteron. Kürzere Repeats wurden mit einem erhöhten Risiko für Prostataerkrankungen in Zusammenhang gebracht, längere Repeats mit einer verminderten Androgenwirkung in verschiedenen Geweben [16]. Die Zahl der CAG-Repeats kann androgene phänotypische Effekte beeinflussen, sogar im Falle normaler Testosteronspiegel [17].

Schlussfolgerung

Testosteron ist wesentlich für eine normale männliche Entwicklung.

3.5. Literatur

- Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005; 26: 833–76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15901667>
- Wu FC, Tajar A, Pye SR, 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270261>
- Hall SA, Esche GR, Araujo AB, et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3870–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18664536>
- Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S. Testosterone: action, deficiency, substitution. Cambridge University Press, Cambridge, 2004.
- Parker KL, Schimmer BP, Schedl A. Genes essential for early events in gonadal development. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 831–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10412366>
- Brinkmann AO. Molecular mechanisms of androgen action - a historical perspective. *Methods Mol Biol* 2011; 776: 3–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21796517>
- Rey RA, Grinspon RP. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 221–38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21397195>
- Bentvelsen FM, McPhaul MJ, Wilson JD, et al. The androgen receptor of the urogenital tract of the fetal rat is regulated by androgen. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 105: 21–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7821714>
- Singh J, O'Neill C, Handelsman DJ. Induction of spermatogenesis by androgens in gonadotropin-deficient (hpg) mice. *Endocrinology* 1995; 136: 5311–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7588276>
- Sun YT, Irby DC, Robertson DM, et al. The effects of exogenously administered testosterone on spermatogenesis in intact and hypophysectomized rats. *Endocrinology* 1989; 125: 1000–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2502373>
- Weinbauer GF, Nieschlag E. Gonadotrophin-releasing hormone analogue-induced manipulation of testicular function in the monkey. *Hum Reprod* 1993; 8 (Suppl 2): 45–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8276968>
- McLachlan RI, O'Donnell L, Meachem SJ, et al. Hormonal regulation of spermatogenesis in primates and man: insights for development of the male hormonal contraceptive. *J Androl* 2002; 23: 149–62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11868805>
- de Ronde W, de Jong FH. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9: 93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21693046>
- Brinkmann AO. Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 179: 105–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420135>
- Zitzmann M. Mechanisms of disease: pharmacogenetics of testosterone therapy in hypogonadal men. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4: 161–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17347661>
- Rajender S, Singh L, Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl* 2007; 9: 147–79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17334586>
- Canale D, Caglieresi C, Moschini C, et al. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 356–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16117826>

Tabelle 3: Formen des sekundären Hypogonadismus

Erkrankung	Ursache der Störung
Hyperprolaktinämie	Prolaktin-produzierende Hypophysenadenome (Prolaktinome) oder induziert durch Medikamente
Isolierter hypogonadotroper Hypogonadismus (IHH) (früher bezeichnet als idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus, IHH)	GnRH-Mangel
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) (früher bezeichnet als Prader-Labhart-Willi-Syndrom) (Prävalenz 1:10.000)	Kongenitale Störung der GnRH-Sekretion
Kongenitale Nebennierenhypoplasie mit hypogonadotropem Hypogonadismus (Prävalenz 1:12.500)	X-chromosomal rezessive Erkrankung, in der Mehrzahl der Patienten verursacht durch DAX1-Genmutationen
Pasqualini-Syndrom	Isolierter LH-Mangel

4. Ätiologie (primäre und sekundäre Formen sowie Late-onset-Hypogonadismus)

4.1. Einleitung

Hypogonadismus resultiert aus einem Versagen des Hodens oder ist auf die Störung/Unterbrechung einer oder mehrerer Ebenen der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse zurückzuführen (Tab. 3, Abb. 2).

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

- Hypothalamus und Hypophyse (sekundärer Hypogonadismus)
- Hoden (primärer Hypogonadismus)
- Hypothalamus/Hypophyse und Gonaden (Late-onset-Hypogonadismus)
- Androgene Zielorgane (Androgeninsensitivität/-resistenz).

4.2. Männlicher Hypogonadismus hypothalamisch-hypophysären Ursprungs (sekundärer Hypogonadismus)

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

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 Phentiazin, Imipramin und Metoclopramid); weitere Ursachen können chronisches Nierenversagen oder eine Hypothyreose sein.
- *Isolierter hypogonadotroper Hypogonadismus* (IHH) (früher bezeichnet als idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus, IHH).
- *Kallmann-Syndrom* (hypogonadotroper Hypogonadismus mit Anosmie, genetisch determiniert, Prävalenz 1:10.000).

Diese Störungen sind charakterisiert durch eine gestörte hypothalamische Sekretion oder Wirkung des GnRH, die diesen Erkrankungen als Pathophysiologie gemeinsam ist und in einer Beeinträchtigung der hypophysären LH- und FSH-Sekretion resultiert. Ein zusätzlicher angeborener Fehler bei der Migration und der Ansiedlung von GnRH-produzierenden Neuronen führt zum Kallmann-Syndrom [1, 2].

Die wichtigste Differentialdiagnose ist mit einer Prävalenz von 1:40 Männern eine konstitutionelle Verzögerung der Pubertät als häufigste Ursache einer verzögerten Pubertät (Pubertas tarda), verursacht durch einen verzögerten Anstieg der pulsatischen GnRH-Sekretion mit autosomal-dominantem Vererbungsmuster [3]. Andere seltene Formen des sekundären Hypogonadismus sind in Tabelle 3 aufgeführt.

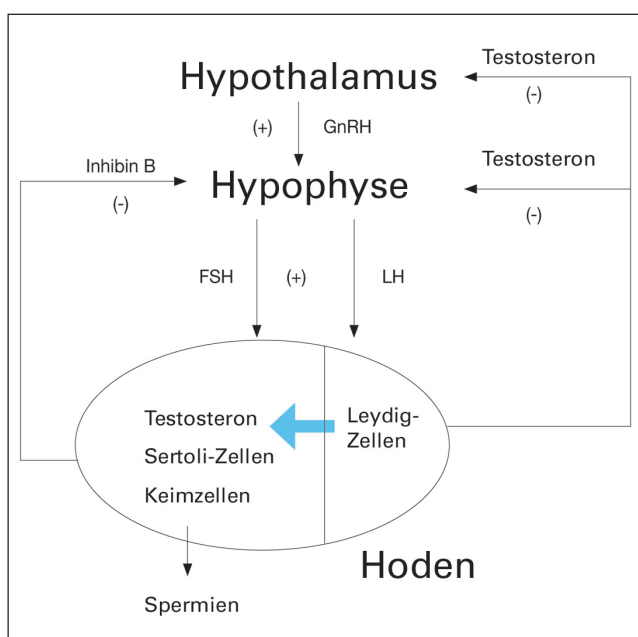


Abbildung 2: Die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse. FSH: follikelstimulierendes Hormon; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; LH: luteinisierendes Hormon

Tabelle 4: Formen des primären Hypogonadismus

Erkrankung	Ursache der Störung
Nicht-deszendierte oder ektope Hoden	Ausbleiben des Hodendeszensus, zu 85 % idiopathisch
Orchitis	Virale oder unspezifische Orchitis
Erworbene Anorchie	Trauma, Tumor, Torsion, Entzündung, iatrogen, chirurgische Entfernung
Sekundäre testikuläre Dysfunktion	Medikamente, Drogen, Toxine, systemische Erkrankungen
(Idiopathische) testikuläre Atrophie	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) (früher bezeichnet als männlicher Pseudohermaphroditismus)	Gestörte Testosteronsynthese aufgrund von Enzymdefekten der Steroidbiosynthese (17,20-Desmolase-Defekt, 17β-Hydroxysteroiddehydrogenase-Defekt)
Gonadendysgenese (Synonym „Streak-Gonaden“)	XY-Gonadendysgenese kann durch Mutationen in verschiedenen Genen verursacht werden
46,XX-Mann-Syndrom (Prävalenz 1:10.000–20.000)	Männer mit vorhandener genetischer Information des Y-Chromosoms nach Translokation eines DNA-Segments vom Y- zum X-Chromosom während der väterlichen Meiose
47,XYY-Syndrom (Prävalenz 1: 2000)	Verursacht durch sog. „non-disjunction“ bei der väterlichen Meiose
Noonan-Syndrom (Prävalenz 1:1000–1:5000)	Genetischer Ursprung
Inaktivierende LH-Rezeptor-Mutationen, Leydig-Zell-Hypoplasie (Prävalenz 1:1.000.000–1:20.000)	Leydig-Zellen können sich aufgrund der Mutation nicht entwickeln [19]

4.3. Männlicher Hypogonadismus gonadalen Ursprungs (primärer Hypogonadismus)

Primäres testikuläres Versagen führt zu niedrigen Testosteronspiegeln, einer Beeinträchtigung der Spermatogenese und erhöhten Gonadotropinen. Die wichtigsten klinischen Formen des primären Hypogonadismus sind das Klinefelter-Syndrom (1:500 Männer) und Hodentumoren (12:100.000 Männer):

- Das *Klinefelter-Syndrom* betrifft 0,2 % der männlichen Bevölkerung. Es ist die häufigste Form des männlichen Hypogonadismus und die verbreitetste numerische Chromosomenaberration mit der 47,XXY-Form in 90 % der Fälle [4]. Es tritt aufgrund einer sog. „non-disjunction“ während der väterlichen oder mütterlichen meiotischen Teilung der Keimzellen auf [5].
- *Hodentumoren* sind die häufigste Krebsart bei jungen Männern im reproduktiven Alter. Risikofaktoren sind ein kontralateraler Keimzelltumor, Hodenhochstand, Gonadendysgenese, Infertilität und familiärer Keimzelltumor. 25 % der Patienten leiden nach der Behandlung an einem Testosteronmangel [6–8].

Weitere Gründe für ein primäres testikuläres Versagen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

4.4. Männlicher Hypogonadismus aufgrund einer gemischten Dysfunktion von Hypothalamus/ Hypophyse und Gonaden

Ein gemischtes primäres und sekundäres testikuläres Versagen resultiert in niedrigen Testosteronspiegeln, einer beeinträchtigten Spermatogenese und variablen Gonadotropinspiegeln. Die Gonadotropinspiegel hängen vom dominierenden primären oder sekundären Versagen ab. Diese Form wurde kürzlich Late-onset-Hypogonadismus benannt [9, 10].

4.5. Männlicher Hypogonadismus aufgrund von Defekten androgener Zielorgane

Diese Formen sind im Wesentlichen seltene Defekte und werden in dieser Leitlinie nicht im Detail diskutiert. Es gibt Androgenrezeptordefekte mit kompletter, partieller und minima-

ler testikulärer Feminisierung; Reifenstein-Syndrom; bulbospinale Muskelatrophie (Kennedy-Syndrom); wie auch 5α-Reduktasemangel (siehe Review Nieschlag et al. 2010) [11].

Die Klassifizierung des Hypogonadismus hat Auswirkungen auf die Therapie. Bei Patienten mit sekundärem Hypogonadismus kann eine hormonelle Stimulation mit hCG und FSH oder alternativ GnRH in den meisten Fällen die Fertilität wiederherstellen [12, 13]. Die Fertilitätsoptionen für Männer mit primärem Hypogonadismus sind jedoch begrenzt. Eine eingehende Diagnostik kann beispielsweise Hypophysentumoren, eine systemische Erkrankung oder Hodentumoren aufdecken. Mischformen von primärem und sekundärem Hypogonadismus können bei älteren Männern beobachtet werden, mit einem begleitenden altersabhängigen Rückgang der Testosteronspiegel, die auf Störungen der testikulären und auch hypothalamisch-hypophysären Funktion zurückgehen. Ein signifikanter Prozentsatz der Männer > 60 Jahre weist Serum-Testosteronspiegel unterhalb des unteren Referenzbereichs junger Erwachsener auf [14–18].

Empfehlung	LE	GR
Die beiden Formen des Hypogonadismus müssen differenziert werden, da dies Folgen für die Evaluation und Behandlung des Patienten hat und es möglich macht, Patienten mit assoziierten gesundheitlichen Problemen und Infertilität zu identifizieren.	1b	B

4.6. Literatur

- Behre HM, Nieschlag E, Partsch CJ, et al. Diseases of the hypothalamus and the pituitary gland. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds). Andrology – male reproductive health and dysfunction. 3. Aufl. Springer, Berlin, 2010: 169–92.
- Pitteloud N, Durrani S, Raivio T, et al. Complex genetics in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Front Horm Res 2010; 39: 142–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20389092>
- Sedlmeyer IL, Hirschhorn JN, Palmert MR. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance pattern. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 5581–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12466356>
- Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 622–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12574191>

5. Tüttelmann F, Gromoll J. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod* 2010; 16: 386–95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228051>

6. Nord C, Bjørø T, Ellingsen D, et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol* 2003; 44: 322–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932930>

7. Eberhard J, Ståhl O, Cwikiel M, et al. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 561–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362304>

8. Pühse G, Secker A, Kemper S, et al. Testosterone deficiency in testicular germ-cell cancer patients is not influenced by oncological treatment. *Int J Androl* 2011; 34 (5 Pt 2): e351–e357. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062302>

9. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al. International Society of Andrology (ISA); International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM); European Association of Urology (EAU). Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol* 2005; 48: 1–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951102>

10. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al.; International Society of Andrology; International Society for the Study of Aging Male; European Association of Urology; European Academy of Andrology; American Society of Andrology. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol* 2009; 55: 121–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762364>

11. Nieschlag E, Behre HM, Wieacker P, et al. Disorders at the testicular level. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds). *Andrology – male reproductive health and dysfunction*. 3. Aufl. Springer, Berlin, 2010: 193–238.

12. Büchter D, Behre HM, Kliesch S, 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9758439>

13. Sykiotis GP, Hoang XH, Avbelj M, et al. Congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: evidence of defects in the hypothalamus, pituitary, and testes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3019–27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20382682>

14. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4241–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698901>

15. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB et al. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1016–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1719016>

16. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 589–98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11836290>

17. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11158037>

18. Wu FC, Tajar A, Pye SR, 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270261>

19. Huhtaniemi I, Alevizaki M. Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 561–76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161332>

■ 5. Diagnostik

5.1. Einleitung

Die Diagnose eines Hypogonadismus wird gestellt auf der Basis persistierender Symptome und Anzeichen, die einen Bezug zum Androgenmangel haben, sowie durch die Bestimmung durchweg niedriger Testosteronspiegel (bei mindestens 2 Gelegenheiten) mittels einer zuverlässigen Methode [1–5].

5.2. Klinische Symptome

Niedrige Spiegel zirkulierender Androgene können mit Anzeichen und Symptomen einhergehen (Tab. 5).

Die am weitesten verbreiteten Symptome des männlichen Hypogonadismus bei alternden Männern sind eine Verringerung des Sexualverlangens und der sexuellen Aktivität, erektile Dysfunktion und Hitzewallungen [1].

Symptome und Anzeichen eines Androgenmangels variieren in Abhängigkeit von Alter bei Krankheitsbeginn, Dauer und Ausmaß des Mangels. Um zwischen normalen Spiegeln und solchen, die möglicherweise mit einem Mangel assoziiert sind, zu unterscheiden, wurden kürzlich Referenzbereiche für den unteren normalen Testosteronspiegel (2,5 % Perzentile) aus 3 großen Stichproben aus der Allgemeinbevölkerung zusammengestellt, die einen Cut-off-Wert von 12,1 nmol/L für das Gesamt-Serumtestosteron und von 243 pmol/L für das errech-

Tabelle 5: Klinische Symptome und Anzeichen, die für einen Androgenmangel sprechen

- Verzögerte Pubertät
- Kleine Hoden
- Männliche Infertilität
- Verminderte Körperbehaarung
- Gynäkomastie
- Rückgang der fettfreien Körpermasse und Muskelstärke
- Viszerale Fettleibigkeit
- Rückgang der Knochenmineraldichte (Osteoporose) mit Frakturen bei geringem Trauma
- Verminderte sexuelle Lust und sexuelle Aktivität
- Erektile Dysfunktion
- Abnahme nächtlicher Erektionen
- Hitzewallungen
- Stimmungsschwankungen, Erschöpfung und Aggressivität
- Schlafstörungen
- Metabolisches Syndrom
- Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2
- Verminderte kognitive Funktion

nete freie Testosteron nahe legen [6]. Symptome, die das Vorliegen eines Hypogonadismus vermuten lassen [1, 7] sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Bei Männern im Alter zwischen 40 und 79 Jahren lag der Schwellenwert für eine verminderte Häufigkeit sexueller Gedanken bei einem Gesamt-Testosteron von 8 nmol/L, für erektile Dysfunktion bei 8,5 nmol/L, für verminderte Häufigkeit morgendlicher Erektionen bei 11 nmol/L und für ein vermindertes Energielevel bei 13 nmol/L [8]. Der aussagekräftigste Prädiktor für Hypogonadismus in dieser Altersgruppe waren 3 sexuelle Symptome (verminderte sexuelle Gedanken, schwächere Morgenerektionen, erektile Dysfunktion) sowie entweder ein Gesamt-Testosteronspiegel von < 8 nmol/L oder Serum-Testosteron im Bereich von 8–11 nmol/L und freies Testosteron < 220 pmol/L. Diese Daten basieren auf Serumproben, die morgens abgenommen wurden, wenn die Spiegel am höchsten und am besten reproduzierbar sind [9].

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 bereits Anzeichen oder Symptome eines Hypogonadismus aufweisen oder sie werden in der Zukunft hypogonadal.

Um zwischen den primären und sekundären Formen des Hypogonadismus zu unterscheiden und das Vorliegen eines Late-onset-Hypogonadismus zu klären, ist die Bestimmung der LH-Serumspiegel erforderlich. Sowohl die LH- als auch die Testosteron-Serumspiegel sollten 2-mal analysiert werden.

5.3. Anamneseerhebung und Fragebögen

Symptome des Hypogonadismus sind in Tabelle 5 aufgeführt und sollten bei der Anamneseerhebung angesprochen werden.

Ein früh einsetzender Hypogonadismus verursacht eine ausbleibende oder minimale Pubertätsentwicklung, ausbleibende Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale, mögliche eunuchoide Körperproportionen und eine hohe Stimme. Diese Anzeichen und Symptome weisen deutlich auf einen Hypogonadismus hin. Die postpubertäre Entwicklung eines Hypogonadismus verursacht einen Verlust androgenabhängiger Funktionen und Symptome, die eine andere Ätiologie als niedrige Testosteronspiegel haben können.

Die publizierten Fragebögen sind unzuverlässig und haben trotz hoher Sensitivität eine geringe Spezifität; sie sind nicht effektiv im Herausfiltern hypogonadaler Fälle [10–13]. Es ist wichtig, systemische Erkrankungen, Anzeichen von Fehlernährung und Malabsorption wie auch akute Erkrankungen zu identifizieren und auszuschließen. Pharmakologische Behandlungen mit Kortikosteroiden, Missbrauch von Drogen wie Marihuana, Opiaten und Alkohol und eine frühere Behandlung mit oder Verwendung von Testosteron oder der Missbrauch anaboler Steroide sollten auch bei der Anamneseerhebung berücksichtigt werden.

5.4. Körperliche Untersuchung

Body-mass-Index (BMI) und Taillen-Hüften-Verhältnis (oder Sagittal-Abdominal-Durchmesser) sollten bestimmt, die Untersuchung der Körperbehaarung, einer androgenischen Alopezie und das Vorliegen einer Gynäkomastie sowie die Messung der Hodengröße (mit einem Orchidometer oder per Ultraschall) sowie eine strukturelle Untersuchung des Penis wie auch eine digitale Rektaluntersuchung der Prostata sollten einbezogen werden.

Schlussfolgerung

Die Diagnose eines männlichen Hypogonadismus basiert auf Symptomen und Anzeichen eines Androgenmangels bei durchgängig niedrigen Serum-Testosteronspiegeln.

Empfehlungen

	LE	GR
Die Diagnose eines Testosteronmangels sollte auf Männer mit persistierenden Symptomen, welche einen Hypogonadismus nahe legen, beschränkt sein (Tab. 5) [1–7].	3	C
Das Gesamt-Testosteron sollte bei mindestens 2 Gelegenheiten mit einer verlässlichen Methode bei Männern mit:	1	A
– Gesamt-Testosteronspiegeln nahe dem unteren Normbereich (8–12 nmol/l), der freie Testosteronspiegel sollte gemessen werden, um die Laborbestimmung zu bestärken		
– Bei vermuteten oder bekannten anormalen SHBG-Spiegeln sollte das freie Testosteron ebenfalls berücksichtigt werden [6, 8]		
bestimmt werden.		
Die gegenwärtig verfügbaren Diagnoseinstrumente (Fragebögen) sind unzuverlässig als Werkzeug zum Herausfiltern dieser Krankheitsfälle [10], da sie nicht validiert sind.	3	C
Die Testosteronbestimmung wird empfohlen bei Männern mit einer Erkrankung oder Behandlung,	2	B

bei der ein Testosteronmangel typisch ist und eine Behandlung indiziert sein könnte. Dies betrifft Männer mit:

- Raumforderungen der Hypophyse, nach Radiotherapie im Bereich der Sellaregion und anderen Erkrankungen in der Hypophysen- und Sellaregion
- dialysepflichtigen Nierenerkrankungen im Endstadium
- 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
- Diabetes mellitus Typ 2 [14–18].

Die LH-Serumspiegel sollten analysiert werden, um zwischen primärem, sekundärem und Late-onset-Hypogonadismus zu differenzieren.

5.5. Literatur

1. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3870–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18664536>
2. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2536–59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525905>
3. Wang C, Catlin DH, Demers LM, 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764758>
4. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 405–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090633>
5. Rosner W, Vesper H. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4542–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20926540>
6. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2430–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21697255>
7. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363: 123–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20554979>
8. Vesper HW, Bhasin S, Wang C, et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone [corrected] measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids* 2009; 74: 498–503. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428438>
9. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1278–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6841562>
10. Morley JE, Charlton E, Patrick P, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; 49: 1239–42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11016912>
11. Buvat, J, Lemaire A. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol* 1997; 158: 1764–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334596>
12. Moore C, Huebler D, Zimmerman T, et al. The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol* 2004; 46: 80–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183551>
13. Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 703–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11155092>
14. Dobs AS, Few WL 3rd, Blackman MR, et al. Serum hormones in men with human immunodeficiency virus-associated wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4108–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8923868>
15. Arver S, Sinha-Hikim I, Beall G, et al. Serum dihydrotestosterone and testosterone concentrations in human immunodeficiency virus-infected men with and without weight loss. *J Androl* 1999; 20: 611–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10520573>
16. Reid IR. Serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1987; 106: 639–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3826973>
17. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5462–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531498>
18. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, et al. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4358–65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8954042>

■ 6. Klinische Auswirkungen des Hypogonadismus

6.1. Einleitung

Die klinischen Konsequenzen des Hypogonadismus ergeben sich aus dessen Eintrittsalter und Schweregrad.

6.2. Fetaler 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 Androgenrezeptorfunktion in diesem Lebensstadium können in einer anormalen Genitalentwicklung resultieren, von Hypospadie bis hin zu weiblichem äußeren Genitale mit intraabdominellen Hoden. Häufig werden Patienten mit Störungen der sexuellen Entwicklung wegen ihres deutlich anormalen äußeren Genitales in jungem Alter diagnostiziert. Es gibt jedoch auch solche Fälle, wo Patienten an beiden Enden des phänotypischen Spektrums unbemerkt die Kindheit durchlaufen und während der Pubertät wegen einer verzögerten Pubertätsentwicklung bei phänotypischen Männern oder primärer Amenorrhoe bei XY-Frauen diagnostiziert werden.

6.3. 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, zum Tieferwerden der Stimme, zur Entwicklung der sekundären Körperbehaarung, Haarwuchsstimulation in geschlechtsspezifischen Bereichen, Gesichtsbehaarung, Größenzunahme des Penis, Zunahme der Muskelmasse sowie Knochengröße und -masse, Induktion des Wachstumsschubes und schließlich zum Epiphysenfugenschluss. Des Weiteren hat Testosteron deutliche psychosexuelle Wirkungen, einschließlich der Steigerung der Libido.

Eine verzögerte Pubertät wird definiert als fehlende Hodenvolumenzunahme im Alter von 14 Jahren. Da dies eine „statistische“ Definition ist, die auf den Referenzbereichen für den Pubertätsbeginn in der normalen Bevölkerung basiert, weist eine Verzögerung der Pubertät nicht notwendigerweise auf das Vorliegen einer Erkrankung hin. In schwerwiegenden Fällen eines Androgenmangels ist das klinische Bild eines präpubertär einsetzenden Hypogonadismus offensichtlich (Tab. 6), und Diagnose und Behandlung sind unkompliziert und zielgerichtet. Die größere Herausforderung bei jungen Individuen mit Verdacht auf idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus ist es, diesen Zustand von einer konstitutionellen Pubertätsverzögerung zu differenzieren und den Zeitpunkt des Beginns einer Androgenbehandlung festzulegen. In leichteren Fällen eines Androgenmangels, wie sie bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom gesehen werden, kann die Pubertätsentwicklung 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) Kryptorchismus, Gynäkomastie, spärliche Körperbehaarung, eunuchoider Habitus, geringe Knochenmasse und Subfertilität [1].

Tabelle 6: Anzeichen und Symptome, die einen vor der Pubertät einsetzenden Hypogonadismus nahe legen

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

Tabelle 7: Anzeichen und Symptome in Verbindung mit einem Late-onset-Hypogonadismus

- Libidoverlust
- Erektile Dysfunktion
- Sarkopenie
- Geringe Knochenmasse
- Depressive Gedanken
- Erschöpfung
- Verlust von Körperbehaarung
- Hitzewallungen
- Energieverlust

6.4. Late-onset-Hypogonadismus

Definition: Late-onset-Hypogonadismus wird definiert als Hypogonadismus 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 Late-onset-Androgenmangel assoziiert wurden, umfassen: Libidoverlust, erektile Dysfunktion, Sarkopenie, geringe Knochenmasse, depressive Gedanken, Erschöpfung, Energieverlust, erektile Dysfunktion, Verlust von Körperbehaarung, Hitzewallungen und verminderte Fertilität (Tab. 7). Die meisten dieser Symptome haben eine multifaktorielle Ätiologie, erscheinen wie normale Alterungsanzeichen und können auch bei Männern mit völlig normalem Testosteronspiegel gefunden werden [2]. Dementsprechend können die Anzeichen und Symptome eines im Erwachsenenalter einsetzenden Hypogonadismus unspezifisch sein, und die Bestätigung eines klinischen Verdachts durch Hormontests ist obligatorisch. Bei den meisten der oben genannten Symptome steigt die Wahrscheinlichkeit ihres Vorliegens mit niedrigeren Serum-Testosteronspiegeln.

Die meisten Studien weisen auf einen Schwellenwert hin, unterhalb dessen die Häufigkeit der Symptome zu steigen beginnt [3, 4]. Dieser Schwellenwert liegt im Bereich des niedrigen Wertes des Normalbereichs für Plasma-Testosteronspiegel bei jungen Männern, aber es scheint eine große individuelle

Schwankungsbreite zu geben, und sogar innerhalb eines Individuums kann der Schwellenwert für verschiedene Zielorgane unterschiedlich sein.

Empfehlungen	LE	GR
Ein Screening auf Testosteronmangel wird nur empfohlen bei erwachsenen Männern mit fortgesetzten und vorzugsweise mehreren Anzeichen und Symptomen, wie in Tabelle 7 aufgeführt.	3	C
Erwachsene Männer mit bestehendem schweren Hypogonadismus sollten auf eine begleitende Osteoporose gescreent werden.	2	B

6.5. Literatur

- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; 364: 273–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262106>
- Kaufman J, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005; 26: 833–76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15901667>
- Wu FC, Tajar A, Beynon M, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363: 123–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20554979>
- Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4335–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16926258>

7. Indikationen und Kontraindikationen einer Behandlung

Die Testosteronbehandlung zielt darauf ab, physiologische Testosteronspiegel bei Männern mit fortgesetzt niedrigen Serum-Testosteronspiegeln und assoziierten Symptomen eines Androgenmangels wiederherzustellen. Ziel ist eine verbesserte Lebensqualität, Wohlbefinden, Sexualfunktion, muskuläre Stärke und Knochenmineraldichte. Tabelle 8 stellt die Hauptindikationen für eine Testosteronbehandlung heraus. Tabelle 9 führt die Hauptkontraindikationen einer Testosterontherapie auf.

8. Behandlungsbefit

Eine Testosteronersatztherapie (testosterone replacement therapy, TRT) bietet einige Benefits hinsichtlich Körperzusammensetzung, metabolischer Kontrolle sowie psychologischen und Sexualparametern. Randomisierte Studien zeigten eine Korrelation zwischen wiederhergestellten physiologischen Testosteronspiegeln, Muskelmasse und -kraft, gemessen als Kraft beim Beindrücken, und Quadrizeps-Muskelvolumen [1–4]. Ähnlich positive Ergebnisse wurden in Meta-Analysen berichtet, die die Rolle des exogenen Testosterons in Relation zur Knochenmineraldichte evaluierten. Es ist offensichtlich, dass eine Testosterontherapie die Knochendichte im Lendenwirbelbereich erhöht, indem sie eine Reduktion der Knochenresorptionsmarker bewirkt. Die verfügbaren Studien konnten keinen vergleichbaren Effekt am Oberschenkelhals zeigen [4–6]. Durch eine Testosterontherapie wird die Körperzusammensetzung bei hypogonadalen Männern in Form einer nachfolgenden Abnahme der Fettmasse und einer Zunahme der fettfreien Körpermasse beeinflusst [4]. Einige auf Erfahrungen mit Testosteronundecanoat basierende Studien zeigten einen signifikanten Rückgang beim Stamm- und Bauchfett mit klarer Abnahme des Taillenumfangs [7, 8]. In denselben Studien wurde die Verabreichung von Testosteronundecanoat nach 3 Monaten Thera-

Tabelle 8: Indikationen für eine Testosteronbehandlung

- Verzögerte Pubertät (idiopathisch, Kallmann-Syndrom)
- Klinefelter-Syndrom mit Hypogonadismus
- Sexuelle Dysfunktion und niedriges Testosteron
- Niedrige Knochenmasse bei Hypogonadismus
- Erwachsene Männer mit fortgesetzten und vorzugsweise mehrfachen Anzeichen und Symptomen eines Hypogonadismus (aufgeführt in Tabelle 7)
- Hypopituitarismus
- Testikuläre Dysgenese und Hypogonadismus

Tabelle 9: Kontraindikationen einer Testosteronbehandlung

- Prostatakarzinom
- PSA > 4 ng/mL
- Männliches Mammakarzinom
- Schwere Schlafapnoe
- Männliche Infertilität
- Hämatokrit > 50 %
- Schwere Symptome der unteren Harnwege aufgrund einer benignen Prostatahyperplasie

pie mit einer Verbesserung von Körpergewicht, Body-mass-Index und Lipidprofil assoziiert. Bei hypogonadalen Männern mit einer Beeinträchtigung des Glukosetoleranz- und Lipidprofils hat die Testosteronersatztherapie positive Effekte auf die glykämische und Lipidkontrolle, die Insulinresistenz und Viszeraladiposität mit nachfolgender Abnahme des kardiovaskulären Risikos [9]. Benefits bei Libido, Erektion und Ejakulation wurden in zahlreichen retrospektiven Studien und Case-Reports berichtet. In einer jüngeren prospektiven multizentrischen Studie berichteten Moon et al. [10] einen signifikanten Anstieg im International Index of Erectile Function (IIEF-) Score für sexuelles Verlangen, Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr und Gesamtzufriedenheit 6 Wochen nach Behandlungsbeginn. Die Testosteronersatztherapie zeigte auch ermutigende Ergebnisse in einigen Fallberichten, in denen bei hypogonadalen Männern, die unter veno-okklusiver erektiler Dysfunktion litten, ein zufriedenstellender Geschlechtsverkehr nach mindestens 3 Monaten ab Therapieinduktion berichtet wurde [4, 11]. Eine signifikante Verbesserung depressiver Symptome bei mit Testosteronundecanoat behandelten Männern wurde in einer jüngeren randomisierten Studie berichtet, während Benefits hinsichtlich des kognitiven Spektrums in Studien mit geringerem Impact berichtet wurden [12, 13].

Schlussfolgerung	LE
Benefits wie Reduktion von BMI und Taillenumfang sowie Verbesserung von glykämischer Kontrolle und Lipidprofil wurden bei hypogonadalen Männern unter TRT beobachtet.	2a

Empfehlungen	LE	GR
Eine Testosteronersatztherapie wird empfohlen für Patienten mit:		
– Rückgang in Muskelmasse und -kraft	1b	A
– Verminderung der Knochenmineraldichte im Lendenwirbelbereich	1a	A
– Rückgang bei Libido und Erektion	3	B

8.1. Literatur

- Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E1172–E1181. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11701431>
- Caminiti G, Volterrani M, Iellano F, 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19712802>
- Storer TW, Woodhouse L, Magliano L, 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18795988>
- Saad F, Aversa A, Isidori AM, et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocr* 2011; 165: 675–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21753068>
- Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720668>
- Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, et al. Effects of testosterone on body composition, body metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 280–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16117815>
- Saad F, Gooren L, Haider A, et al. An exploratory study of the effect of 12 months administration of the novel long-acting testosterone undecanoate on measures of sexual function and the metabolic syndrome. *Arch Androl* 2007; 53: 353–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18357966>
- Haider A, Gooren LJ, Padungton P, et al. Improvement of the metabolic syndrome and of non-alcoholic liver steatosis upon treatment of hypogonadal elderly men with parenteral testosterone undecanoate. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118: 167–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19472103>
- Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 899–906. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16728551>
- Moon du G, Park MG, Lee SW, et al. The efficacy and safety of testosterone undecanoate (Nebido®) in testosterone deficiency syndrome in Korean: a multicenter prospective study. *J Sex Med* 2010; 7: 2253–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20345732>
- Yassin AA, Saad F, Traish A. Testosterone undecanoate restores erectile function in a subset of patients with venous leakage: a series of case report. *J Sex Med* 2006; 3: 727–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839330>
- Giltay EJ, Tishova YA, Mskhalaya GJ, et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in men with metabolic syndrome. *J Sex Med* 2010; 7: 2572–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20524974>
- Zitzmann M, Weckesser M, Schonert O, et al. Changes in cerebral glucose metabolism and visuospatial capability in hypogonadal males under testosterone substitution therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: 302–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11507655>

■ 9. Wahl der Behandlung

9.1. Einleitung

Ziel der TRT ist die Wiederherstellung physiologischer Testosteronspiegel bei hypogonadalen Männern [1]. Während der TRT wird die periodische Überwachung der Serum-Konzentration des Hormons und seiner Metabolite empfohlen, um behandlungsbezogene Nebenwirkungen abzumildern [1]. Es sind verschiedene Präparate erhältlich, die sich in der Verabreichungsart und Pharmakokinetik unterscheiden; die Wahl sollte eine gemeinsame Entscheidung von Patient und Arzt sein [2]. In der initialen Behandlungsphase können kurzwirkende Präparate der langwirkenden Depot-Verabreichung vorgezogen werden, so dass jegliche unerwünschten Ereignisse, die sich entwickeln könnten, beobachtet und die Behandlung nötigenfalls abgebrochen werden kann [3].

Die Testosteronersatztherapie ist sicher und effektiv, die Wirksubstanz ist als orales Präparat, intramuskuläre Injektionen und transdermale Gele oder Pflaster erhältlich [4].

9.2. Präparate

9.2.1. Testosteronundecanoat

Testosteronundecanoat ist die am häufigsten angewandte und sicherste orale Darreichungsform. Es verursacht nur selten einen Anstieg der Testosteronspiegel über den mittleren Bereich hinaus und ist daher auch selten mit Nebenwirkungen assoziiert [1]. Bei oraler Verabreichung hängt die Resorption von der gleichzeitigen Aufnahme fetthaltiger Nahrung ab.

Testosteronundecanoat ist auch erhältlich als langwirkende intramuskuläre Injektion (mit Intervallen von bis zu 3 Monaten). Diese lange Wirkungsdauer stellt eine normale Testosteron-Serumkonzentration für die gesamte Dauer sicher, doch die relativ lange Auswaschphase kann zu Problemen führen, falls es zu Komplikationen kommt [5].

9.2.2. Testosteroncyanonat und -enanthat

Testosteroncyanonat und -enanthat sind als kurzwirkende intramuskuläre Darreichungsform (mit Intervallen von 2–3 Wochen) erhältlich und stellen sichere und valide Präparate dar. Diese Präparate können jedoch Fluktuationen im Serum-Testosteron von hohen bis hin zu subnormalen Spiegeln verursachen, und gehen dementsprechend mit Phasen guten Befindens einher, die sich mit Phasen eines unbefriedigenden klinischen Ansprechens abwechseln [6, 7].

9.2.3. Transdermales Testosteron

Transdermale Testosteronpräparate sind als Hautpflaster oder Gel erhältlich. Sie sorgen für einen gleichmäßigen normalen Serum-Testosteronspiegel für 24 Stunden (tägliches Intervall). Häufige Nebenwirkungen bestehen in Hautirritationen an der Applikationsstelle (Pflaster) und dem Risiko einer Übertragung auf andere Personen, falls keine geeigneten Vorkehrungen getroffen werden (Gel) [8, 9].

9.2.4. Sublinguales und bukkales Testosteron

Sublinguale und bukkale Testosterontabletten sind effektive und gut verträgliche Darreichungsformen, die mit täglicher Verabreichung für ein rasches und gleichmäßiges Erreichen physiologischer Testosteronspiegel sorgen [10, 11].

9.2.5. Subdermale Depots

Subdermale Depots müssen alle 5–7 Monate implantiert werden und bieten eine lange Wirkungsdauer ohne signifikante Serum-Fluktuationen des Testosteronspiegels. Das Risiko bei dieser Darreichungsform liegt in Infektionen und Extrusionen, die in bis zu 10 % der Fälle auftreten können [1, 12, 13].

9.3. Hypogonadismus und Fragen der Fertilität

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.

Humanes Choriongonadotropin (hCG) stimuliert die Testosteronproduktion der Leydig-Zellen. Seine Verabreichung sollte auf Patienten mit sekundärem Hypogonadismus, wenn hier Fertilitätsprobleme auftreten, beschränkt sein. Normale physiologische Serumspiegel können mit einer Standarddosierung von 1500–5000 IU erreicht werden, die intramuskulär oder subkutan 2x/Woche verabreicht werden. Bei Patienten mit sekundärem Hypogonadismus wird die hCG-Behandlung mit einer FSH-Behandlung kombiniert (üblicherweise 150 IU 3x/Woche i.m. oder s. c.), um die Spermatogenese zu induzieren.

Bei Patienten mit sekundärem Hypogonadismus und Fertilitätsproblemen sowie bei ausgewählten Fällen von primärem

Tabelle 10: 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 [1]. Mehrere Dosierungen täglich erforderlich bei gleichzeitiger Aufnahme fettthaltiger 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 [5, 6].
Testosteronenanthat	Intramuskulär; eine Injektion alle 2–3 Wochen	Kurzwirkendes Präparat, das im Falle des Einsetzens von Nebenwirkungen einen raschen Entzug erlaubt.	Mögliche Fluktuation der Testosteronspiegel [5, 6].
Testosteronundecanoat	Intramuskulär; eine Injektion alle 10–14 Wochen	Dauerhafte Testosteronspiegel ohne Fluktuation.	Langwirkendes Präparat, das im Falle des Einsetzens von Nebenwirkungen keinen Entzug erlaubt [7].
Transdermales Testosteron	Gel oder Hautpflaster; tägliche Applikation	Dauerhafte Testosteronspiegel ohne Fluktuation.	Hautirritation an der Applikationsstelle und Risiko einer Übertragung auf andere Personen [8, 9].
Sublinguales Testosteron	Sublingual; tägliche Dosierung	Rasche Absorption und Erreichen physiologischer Testosteron-Serumspiegel.	Lokale Irritation [10, 11].
Bukkales Testosteron	Bukkale Tablette; 2 Dosierungen/Tag	Rasche Absorption und Erreichen physiologischer Testosteron-Serumspiegel.	Irritation und Schmerz am Applikationsort [10, 11].
Subdermale Depots	Subdermales Implantat alle 5–7 Monate	Lange Dauer und konstanter Serum-Testosteronspiegel.	Risiko von Infektion und Extrusion der Implantate [1, 12, 13].

Hypogonadismus wird eine hCG-Behandlung gewählt, um die endogene Testosteronproduktion für die Phase der Kinderwunschbehandlung zu unterstützen. Die Dosierung muss individuell angepasst werden, um eine Suppression der FSH-Serumspiegel zu verhindern. Die hCG-Behandlung bringt höhere Kosten mit sich als eine Testosteronbehandlung. Die Informationen über die therapeutischen und unerwünschten Effekte einer Langzeit-hCG-Behandlung sind unzureichend. Diese Art der Behandlung kann daher nicht bei männlichem Hypogonadismus empfohlen werden, außer bei Patienten mit einer angestrebten Kinderwunschbehandlung (Tab. 10).

Empfehlungen	LE	GR
Der Patient sollte voll informiert sein über die zu erwartenden Benefits und Nebenwirkungen jeder Behandlungsoption. Die Wahl des Präparates sollte eine gemeinsame Entscheidung des informierten Patienten und des Arztes sein.	1a	A
Kurzwirkende Präparate können langwirkenden Depotverabreichungen vorgezogen werden, wenn die initiale Behandlung begonnen wird.	3	B
Eine hCG-Behandlung kann nur für hypogonadale Patienten mit gleichzeitiger Kinderwunschbehandlung empfohlen werden.	1b	B

9.4. Literatur

- Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 427–48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707253>
- Calof OM, Singh AB, Lee ML, 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 BiolSci Med Sci* 2005; 60: 1451–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339333>

- Parsons JK, Carter HB, Platz EA, et al. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2257–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172240>
- Zitzmann M, Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3844–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17635942>
- Wang C, Harnett M, Dobs A, 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20133964>
- Bashin S, Bremner WJ. Emerging issues in androgen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8989221>
- Comhaire FH. Andropause: hormone replacement therapy in the aging male. *Eur Urol* 2000; 38: 655–62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111180>
- Lakshaman KM, Bassaria S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 397–412. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19969909>
- Swerdlow RS, Wang C. Transdermal androgens: pharmacology and applicability to hypogonadal elderly men. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (3 Suppl): 112–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16042369>
- Salhenian B, Wang C, Alexander G, et al. Pharmacokinetics, bioefficacy and safety of sublingual testosterone cyclodextrin in hypogonadal men: comparison to testosterone enanthate – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3567–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8530600>
- Wang C, Swerdlow R, Kipnes M, et al. New testosterone buccal system (Striant) delivers physiological testosterone levels: pharmacokinetics study in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3821–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292312>
- Jockenhovel F, Vogel E, Kreutzer M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous testosterone implants in hypogonadal men. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 61–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8796140>
- Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ. Influence of implantation site and track geometry on the extrusion rate and pharmacology of testosterone implants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 531–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11678837>

10. Risikofaktoren der Testosteronbehandlung

10.1. Einleitung

Aufgrund potenzieller Risiken einer TRT bieten Ärzte häufig ungenügend diese Behandlung an, insbesondere bei älteren Männern [1]. Die häufigsten Bedenken beziehen sich auf die mög-

lichen Folgen für das Prostata- und Mammagewebe, das kardiovaskuläre System und Schlafapnoe.

10.2. Männliches Mammakarzinom

Männlicher Brustkrebs ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von < 1 % aller männlichen Karzinome [2]. Die Inzidenz ist höher bei Männern mit Klinefelter-Syndrom. Eine Testosteronbehandlung ist kontraindiziert bei Männern mit einem Mammakarzinom in der Vorgeschichte [3]. Für eine Assoziation zwischen TRT und einer Brustkrebsentwicklung liegt keine starke Evidenz vor, wenngleich es einige auf kleinen Patientenzahlen basierende Berichte gab [4].

10.3. Prostatakarzinom

Das Wachstum von Prostatakrebs kann durch Testosteron beeinflusst werden. Studien haben gezeigt, dass der Hypogonadismus mit einer geringeren Inzidenz des Prostatakarzinoms assoziiert ist. Wenn jedoch bei hypogonadalen Männern ein Prostatakrebs diagnostiziert wird, dann für gewöhnlich im fortgeschrittenen Stadium und mit einem höheren Gleason-Score [5, 6]. Randomisierte, kontrollierte Studien unterstützen die Hypothese, dass eine TRT weder in Veränderungen der Prostatahistologie noch in einem signifikanten Anstieg des intraprostatatischen Testosterons und DHTs resultiert [7, 8]. Die neuesten Studien weisen darauf hin, dass eine Testosterontherapie das Risiko eines Prostatakarzinoms nicht erhöht [7–10], jedoch sind Langzeit-Follow-up-Daten noch nicht verfügbar. Eine neuere Meta-Analyse zeigte einen höheren (aber nicht statistisch signifikanten) Prozentsatz von Prostataereignissen bei mittelalten und älteren Männern unter TRT [11]. Angesichts dieser Beobachtungen werden PSA-Tests und die digitale Untersuchung der Prostata vor und während der Therapie dringend angeraten [11].

Eine Testosterontherapie ist klar kontraindiziert bei Männern mit Prostatakarzinom. Kürzlich wurde die Frage eines Einsatzes der TRT bei hypogonadalen Männern mit einer Prostatakrebsvorgeschichte ohne manifeste aktive Erkrankung diskutiert. Bisher sind nur Studien mit beschränkter Patientenzahl und relativ kurzen Follow-up-Perioden verfügbar, diese deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinomrezidiv hin. Noch sind keine randomisierten und placebokontrollierten Studien verfügbar, um die Langzeitsicherheit einer solchen Behandlung dieser Patienten zu dokumentieren [12]. Männer, die bereits wegen eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms chirurgisch versorgt wurden und gegenwärtig ohne manifeste aktive Erkrankung sind (wie z. B. messbares PSA, anormale Rektaluntersuchung, Evidenz von Knochen-/Viszeralmetastasen) und Symptome eines Testosteronmangels zeigen, können mit Bedacht für eine TRT in Betracht gezogen werden, auch wenn dieser Ansatz noch eine „Off-label“-Behandlung darstellt [13, 14]. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung auf Patienten mit einem niedrigen Risiko für ein Prostatakarzinomrezidiv (Gleason präoperativ < 8; pT1-2; PSA < 10 ng/mL) beschränkt sein. Die Therapie sollte frühestens nach einem Jahr Follow-up postoperativ beginnen, und es sollte kein erneutes PSA-Rezidiv geben [13–15]. Patienten, die sich einer Brachytherapie oder externen Strahlentherapie (EST) wegen eines Prostatakarzinoms mit geringem Risiko unterzogen haben, können ebenfalls im Falle eines Hypogonadismus mit Bedacht einer TRT zugeführt werden, verbunden mit enger Überwachung im Hinblick auf ein Prostatakarzinomrezidiv [14–16].

10.4. Kardiovaskuläre Erkrankungen

Eine Testosteronbehandlung ist nicht mit der Entwicklung *de novo* auftretender kardiovaskulärer Ereignisse verbunden [17, 18]. Man sollte jedoch Vorsicht walten lassen bei Männern mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen, da eine Vermehrung der roten Blutzellen eine häufige Nebenwirkung des Testosterons ist. Hämoglobin- und Hämatokritmessungen werden vor Behandlungsbeginn und periodisch danach empfohlen [9, 11, 19]. Patienten mit Erythrozytose und schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III–IV) sind durch das Risiko einer kardiovaskulären Verschlechterung gefährdet, die Testosterontherapie sollte bis zur Rückbildung der Insuffizienz gestoppt werden [9]. Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse sind häufiger bei Patienten mit multiplen Komorbiditäten und mit eingeschränkter körperlicher Aktivität [19].

10.5. Obstruktive Schlafapnoe

Es gibt keine konsistente Evidenz für eine Korrelation von TRT und obstruktiver Schlafapnoe (OSA). Auch gibt es keine Evidenz dafür, dass eine TRT zum Ausbruch oder zu einer Verschlechterung dieses Leidens führt [20].

Schlussfolgerungen	LE
Fallberichte und kleine Kohortenstudien deuten auf eine mögliche Korrelation zwischen TRT und dem Ausbruch eines Mammakarzinoms, doch gibt es bisher keine starke Evidenz für diese Beziehung.	3
Randomisierte, kontrollierte Studien unterstützen die Hypothese, dass eine TRT nicht zu Veränderungen in der Prostatahistologie führt.	1b
Die Testosterontherapie ist nicht verbunden mit dem <i>De-novo</i> -Aufreten kardiovaskulärer Ereignisse.	1a
Es gibt keine Evidenz für eine Beziehung zwischen TRT und OSA.	3

Empfehlungen	LE	GR
Eine hämatologische, kardiovaskuläre, Mamma- und Prostatabeurteilung sollte vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden.	1a	A
Hämatokrit- und Hämoglobinüberwachung, PSA-Bestimmung und digitale Rektaluntersuchung der Prostata sowie eine Brustuntersuchung werden unter TRT empfohlen.	1a	A
Bei Patienten mit Zustand nach Operation eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms sollte eine Testosterontherapie frühestens nach einem Jahr Follow-up ohne PSA-Wiederauftreten eingeleitet werden.	4	B

10.6. Literatur

- Raynaud JP. Testosterone deficiency syndrome: Treatment and cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009; 114: 96–105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19429438>
- Johansen Taber KA, Morisy LR, Osbahr AJ 3rd, et al. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (review). *Oncol Rep* 2010; 24: 1115–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20878100>
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762364>
- Medras M, Filus A, Jozkow P, et al. Breast cancer and long term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 96: 263–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418796>

5. Stattin P, Lumme S, Tenkanen L, 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14648709>
6. Severi G, Morris HA, MacInnis RJ, et al. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 86–91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434592>
7. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res* 2009; 21: 9–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18633357>
8. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105798>
9. Cooper CS, Perry PJ, Sparks AE, 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649259>
10. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2560–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525906>
11. Calof OM, Singh AB, Lee ML 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 BiolSci Med Sci* 2005; 60: 1451–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339333>
12. Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 427–48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707253>
13. Morgentaler A, Morales A. Should hypogonadal men with prostate cancer receive testosterone? *J Urol* 2010; 184: 1257–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20723918>
14. Morgentaler A. Testosterone therapy in men with prostate cancer: scientific and ethical considerations. *J Urol* 2009; 181: 972–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19150547>
15. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2004; 172: 920–2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310998>
16. Sarodsy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007; 109: 536–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183557>
17. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285783>
18. Shabsigh R, Katz M, Yan G, et al. Cardiovascular issues in hypogonadism and testosterone therapy. *Am J Cardiol* 2005; 96(12B): 67M–72M. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16387571>
19. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse event associated with testosterone administration. *New Engl J Med* 2010; 363: 109–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592293>
20. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med* 2007; 4: 1241–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17645445>

■ 11. Überwachung von Patienten unter Testosteronersatztherapie

11.1. Einleitung

Ein regelmäßiges Follow-up ist bei Patienten unter Testosterontherapie erforderlich, da potenziell androgenabhängige Symptome und Zustände als Folge einer TRT auftreten können. Die TRT-Nebenwirkungen sind begrenzt, doch ihre Inzidenz und klinische Relevanz ist bisher unklar.

Primäres Ziel einer TRT ist es, klinische Symptome des Testosteronmangels abzumildern. Eine sorgfältige Überwachung der Veränderungen in den klinischen Manifestationen des Testosteronmangels sollte daher wesentlicher Bestandteil jeder Kontrolluntersuchung sein. Die Auswirkungen der TRT auf das sexuelle Interesse können bereits nach 3-wöchiger Behandlung eintreten und nach 6 Wochen ein Plateau erreichen [1]. Veränderungen der erektilen Funktion und Ejakulation können bis zu 6 Monate Anwendungsdauer erfordern [1]. 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 [1].

11.2. Testosteronspiegel

Noch ist die Datenlage zur Definition optimaler Testosteron-Serumspiegel unter TRT unzureichend. Die Expertenmeinung legt nahe, dass die TRT den Testosteron-Serumspiegel bis zum mittleren normalen Bereich spezifischer Altersgruppen von

Männern wiederherstellen sollte – was üblicherweise ausreicht, um verschiedene Manifestationen des Hormonmangels zu mildern. Ein optimaler Überwachungsplan für die Testosteron-Serumspiegel hängt auch von der Rezeptur der eingesetzten TRT ab (LE: 4; GR: C).

11.3. Knochendichte

Die Knochenmineraldichte (KMD) sollte nur bei Männern überwacht werden, deren KMD vor TRT-Einleitung anormal war. Eine Zunahme der Lendenwirbel-KMD kann schon nach 6-monatiger TRT feststellbar sein und sich für weitere 3 Jahre fortsetzen [1].

11.4. Hämatokrit

Es ist wichtig, bei der Blutentnahme für Hämatokritmessungen nur eine minimale oder gar keine Venenokklusion vorzunehmen [2]. Ein erhöhter Hämatokrit ist die häufigste Nebenwirkung einer TRT. Die klinische Bedeutung eines hohen Hämatokritspiegels ist unklar, er kann jedoch mit einer erhöhten Viskosität und Thromboseneigung assoziiert sein [3]. Der Effekt auf die Erythrozytenbildung ist nach 3 Monaten bereits nachweisbar und erreicht einen Höchststand nach 12 Monaten [1].

11.5. Prostatasicherheit

Die Testosteronersatztherapie führt zu einem marginalen Anstieg des PSA und des Prostatavolumens und erreicht nach 12 Monaten ein Plateau [1]. Früheren Befürchtungen, dass die TRT das Risiko für ein Prostatakarzinom erhöhen könnte, wurde durch kürzliche Meta-Analysen widersprochen [4–7]. Es sind jedoch nur unzureichende Langzeitdaten verfügbar, um zu schlussfolgern, dass die TRT im Hinblick auf ein Prostatakarzinom als absolut sicher einzustufen ist.

11.6. Kardiovaskuläres System

Die Testosteronersatztherapie ist nicht assoziiert mit der Entwicklung gefährlicher kardiovaskulärer Ereignisse, eine spezielle Überwachung ist in dieser Hinsicht nicht erforderlich [7, 8]. Es gab nur eine Studie [9], die darauf hindeutete, dass eine Testosterontherapie bei älteren Männern mit vielen chronischen Erkrankungen zu einem erhöhten Risiko unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse führt. Bei diesen Patienten können individuelle Überwachungspläne erforderlich sein.

Empfehlungen	LE	GR
Das Ansprechen auf die Behandlung sollte 3, 6 und 12 Monate nach Behandlungsbeginn beurteilt werden, danach jährlich.	4	C
Bei Männern mit anormaler KMD sollten KMD-Messungen 6 und 12 Monate nach TRT-Beginn und danach jährlich wiederholt werden.	4	C
Der Hämatokrit sollte nach 3, 6 und 12 Monaten überwacht werden, danach jährlich. Die Testosterondosis sollte verringert oder die Therapie gestoppt werden, falls der Hämatokrit sich über normale Spiegel hinaus erhöht.	4	C
Die Prostatagesundheits sollte durch digitale Rektaluntersuchung (DRU) und PSA-Bestimmung vor TRT-Beginn beurteilt werden. Ein PSA-Follow-up	4	C

sollte nach 3, 6 und 12 Monaten und danach jährlich erfolgen.

Ein routinemäßiges Screening auf mögliche kardio- 1B A
vaskuläre Nebenwirkungen ist bei Männern unter TRT nicht indiziert.

Männer mit kardiovaskulärer Komorbidität sollten 3 C
vor TRT-Einleitung durch einen Kardiologen beurteilt und unter TRT eng kardiovaskulär überwacht werden.

11.7. Literatur

1. Saad F, Aversa A, Isidori AM, et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 675–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21753068>
2. McMullin MF, Bareford D, Campbell P; General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol* 2005; 130: 174–95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029446>
3. Palacios A, Campfield LA, McClure RD, et al. Effect of testosterone enanthate on hematopoiesis in normal men. *Fertil Steril* 1983; 40: 100–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6862037>
4. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res* 2009; 21: 9–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18633357>
5. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105798>
6. Calof OM, Singh AB, Lee ML 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 BiolSci Med Sci* 2005; 60: 1451–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339333>
7. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* Jun 2010; 95: 2560–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525906>
8. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285783>
9. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse event associated with testosterone administration. *New Engl J Med* 2010; 363: 109–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592293>

12. Abkürzungen im Text

Diese Liste fasst die häufigsten Abkürzungen zusammen, ist jedoch nicht vollständig.

- AMH: Anti-Müller-Hormon
- AR: Androgenrezeptor
- BMI: Body-mass-Index
- CAG: Cytosin-Adenin-Guanin
- DHT: Dihydrotestosteron
- DRU: Digitale Rektaluntersuchung
- EAU: European Association of Urology
- EST: Externe Strahlentherapie
- FSH: Follikelstimulierendes Hormon
- GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon
- GR: Grade of recommendation = Empfehlungsgrad

- hCG: Humanes Choriongonadotropin
- HIV: Humanes Immunodefizienz-Virus
- HP: Hyperprolaktinämie
- IHH: Isolierter hypogonadotroper Hypogonadismus
- IIEF: International Index of Erectile Function
- IU: International Unit
- KMD: Knochenmineraldichte
- LE: Level of evidence = Evidenzklasse
- LH: Luteinisierendes Hormon
- NYHA: New York Heart Association
- OSA: Obstruktive Schlafapnoe
- PSA: Prostataspezifisches Antigen
- PWS: Prader-Willi-Syndrom
- RCT: Randomised, controlled trials = randomisierte, kontrollierte Studien
- SHBG: Sexualhormon-bindendes Globulin
- SRY: Sex-determinierende Region des Y-Chromosoms
- DSD: Disorders of sexual development = Störungen der sexuellen Entwicklung
- TRT: Testosterone replacement therapy = Testosteronersatztherapie

Interessenkonflikt

Alle Mitglieder der Arbeitsgruppe zur Leitlinie Männlicher Hypogonadismus haben Offenlegungsschriften zu allen bestehenden Beziehungen vorgelegt, die als potenzielle Quelle eines Interessenkonfliktes betrachtet werden könnten. Diese Informationen werden in der Datenbank der Geschäftsstelle der European Association of Urology auf Akte gehalten. Dieses Leitliniendokument wurde entwickelt mit finanzieller Unterstützung der European Association of Urology. Es waren keine externen Finanzierungs- und Unterstützungsquellen involviert. Die EAU ist eine Non-Profit-Organisation, die Finanzierung ist beschränkt auf administrative Hilfe sowie die Kosten für Reisen und Treffen. Es wurden keine Honorare oder andere Rückerstattungen gezahlt.

Diese Übersetzung wurde unter Aufsicht der Deutschen Gesellschaft für Andrologie erstellt. Die EAU und ihr Guidelines Office übernehmen keine Verantwortung für ihre Korrektheit.

Die Übersetzung wurde ermöglicht mit freundlicher Unterstützung der Fa. Jenapharm GmbH & Co. KG.