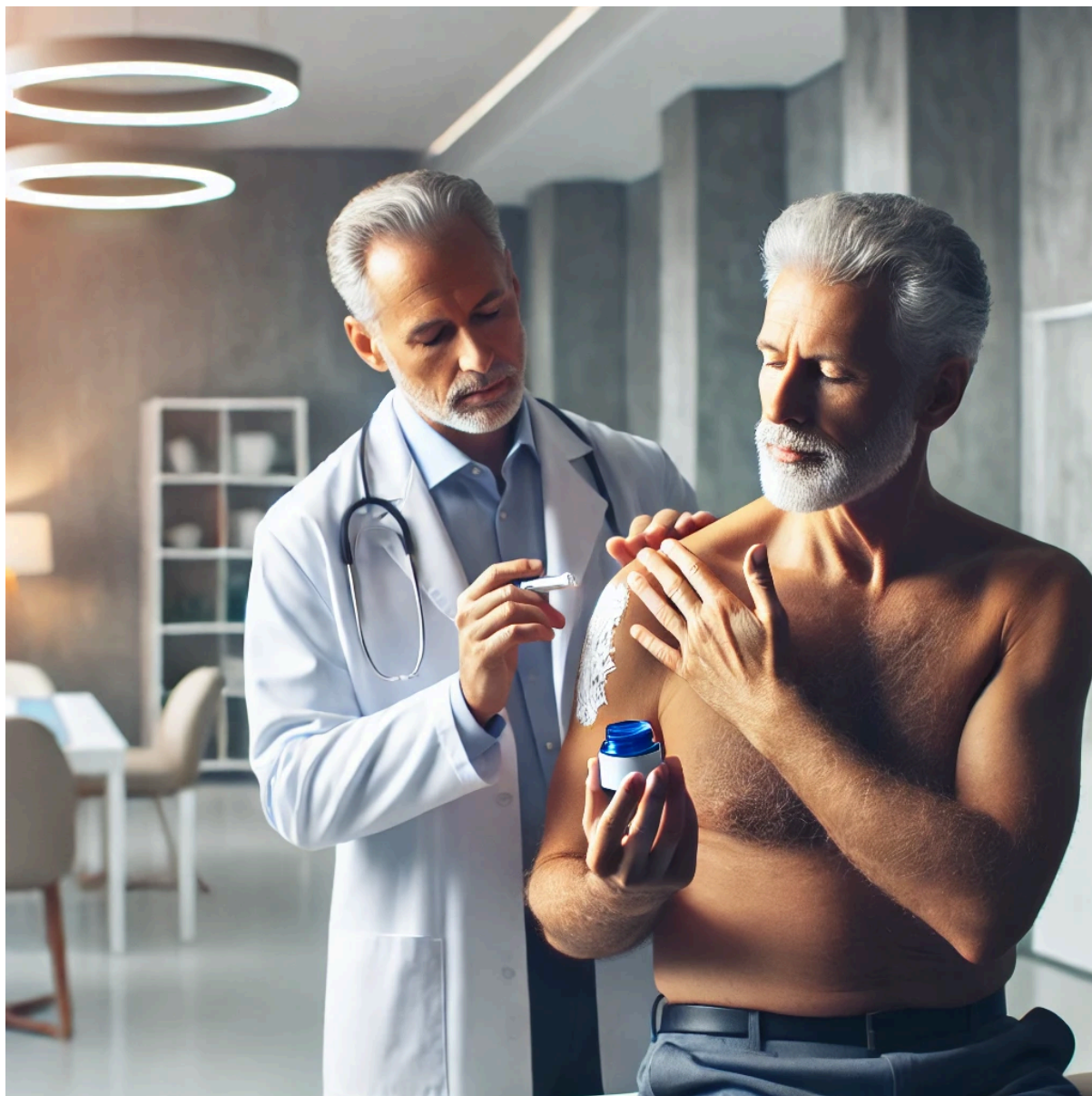


Testosteronbehandling til sure gamle mænd



FT-hold 63
Maiken H Mortensen
Søren B Jørgensen
Nicolaj A Fjeldgaard

Vejleder: Anders Prior

Indholdsfortegnelse

Introduktion	3
Metode	5
Søgestrategi.....	5
Resultater	6
Zitzmann et al 2024.....	8
Pencina et al 2024.....	8
Ishikawa et al 2023.....	9
Snyder et al 2016.....	9
Brock et al 2016.....	10
Paduch et al 2015.....	10
Generelle betragtninger.....	11
Diskussion	11
Associationer med komorbiditeter.....	11
Aldersrelaterede ændringer i testosteron.....	12
Kulturelle og geografiske variationer.....	12
Sikkerhed og bivirkninger.....	12
Patienttilfredshed.....	13
Udtrapning eller livslang behandling.....	13
Konklusion	13
Klinisk relevans.....	14
Forkortelser	14
Referenceliste	15
Bilag 1	17

Introduktion

Testosteronmangel hos mænd er en stor gruppe af forskelligartede sygdomme, der har mange forskellige årsager bl.a. genetik, sygdom i testes, forskydning i hormonakser, systemisk sygdom og medicinering. ("Testosteronmangel hos mænd" 2023, De Silva 2024)

Diagnosen funktionel hypogonadisme (FH), også kaldt late onset hypogonadisme, som dette litteraturstudie beskæftiger sig med, er baseret på både symptombillede (Tabel 1) samt gentagne målinger af lav fastende testosteron målt i tidsrummet mellem 7 og 11. For at stille diagnosen FH skal organiske årsager til hypogonadisme være udelukket ved bl.a. at måle lutropin (LH) (Corona 2020, "Testosteronmangel hos mænd" 2023).

Symptomerne på FH kan være mangeartede og uspecifikke, der også kan ses ved mange andre tilstande. Et af de gennemgående symptomer for patienter med FH er seksuel dysfunktion, f.eks. nedsat sexlyst og erektil dysfunktion. (Novak 2002, Shortridge 2014, Corona 2020)

I European Male Aging Study (EMAS) undersøgte man 3369 tilfældigt udvalgte mænd i alderen 40-79 år på tværs af Europa. Resultaterne viste, at 17 % af mændene havde et p-testosteron (total) niveau under 11 nmol/L. Ved p-testosteron (total) under 8 nmol/L var prævalensen 4,1 %. Studiet konkluderede, at prævalensen af FH var 2,1 %, når syndromet blev defineret som p-testosteron(total) sammen med symptomer. Man observerede, at prævalensen af FH steg med alderen. (Wu 2010)

FH er en relativ ny tilstand beskrevet i litteraturen. Udtrykket blev brugt første gang i en artikel fra 1991 (Lekar 1991). I 2002 blev det igen brugt, men først fra 2015 sker der en stigning i antallet af artikler hvori udtrykket bruges. "Late onset hypogonadism" blev første gang nævnt i 1995 (Kreft 1995), og fra 2002 sker der en stigning i brugen af udtrykket.

Årsagen til aldersrelateret fald i testosteron og FH er ikke fuldt belyst. Metabolisk syndrom, overvægt og komorbiditeter, kan alle være medvirkende faktorer til det aldersrelaterede fald i testosteron (Yeap 2019). FH kan være en potentiel reversibel tilstand hvor medicinsanering, livsstilsændringer såsom motion, vægttab og behandling af komorbiditeter kan have effekt (Corona et al 2023, De Silva 2024)

I en artikel fra 2017 beskrives det, at salget af testosteron globalt er øget substantielt efter år 2000. Især fremhæves Canada og USA som lande hvor salget er væsentlig øget. Det er især midaldrende og ældre mænd, som står for 80% af det samlede antal receptudskrivelser i USA. Øgning i receptudskrivelserne er ofte i strid med retningslinjerne, da det anvendes off label og omfatter anvendelse til aldersrelateret nedgang i testosteron niveauer (Jasuja et al 2017).

I Danmark er der for nuværende ingen opgørelser over hvor stor en andel af udskrivelserne af testosteron som foregår efter retningslinjerne eller off label til eksempelvis aldersrelateret nedgang i testosteronniveauer. Ifølge www.medstat.dk (En offentlig tilgængelig hjemmeside under sundhedsdatastyrelsen, hvor der findes statistik på det årlige salg af lægemidler fra perioden 1996-2023) per 13. november 2024 fik 5235 mænd i alle aldersgrupper over hele landet testosteron (ATC G03BA03) i primærsektoren i 2023. Dette tal var på 2910 i 2014. Opgjort i solgt mængde i primær- og sekundærsektoren blev der solgt testosteron svarende til 1583 DDD (1000 DDD) i hele landet i 2023 til begge køn (data på køn ikke opgivet). Dette tal var på 982 DDD i 2014. En DDD (Defineret Døgn Dosis) er en WHO standard til statistiske opgørelser af forbruget af lægemidler i ATC-kode niveau.

Dansk Endokrinologisk Selskab anbefaler i deres NBV for mandlig testosteronmangel, at udredning bør forbeholdes patienter med symptomer eller objektive fund, der kan tyde på

testosteronmangel (Tabel 1). Det anbefales at diagnosen stilles af endokrinologer eller andre speciallæger med andrologisk specialviden.

Det anbefales at testosteronbehandling (TRT) bør tilbydes ved sikker diagnose defineret som symptomer forenelige med testosteronmangel, samt p-testosteron(total) under referenceniveau. En række andre hormoner vurderes også for at skelne, hvilken type hypogonadisme der er tale om. Herudover skal der ikke være kontraindikationer, og det skal ikke være en reversibel tilstand, som f.eks. overvægt eller medicinering, hvor man i stedet skal lave livsstils- eller medicinændring.

Transdermal eller intramuskulær administration er i denne vejledning ligeværdige førstevalg. Oral administration skal kun bruges undtagelsesvist pga. varierende absorption og metabolisme.

Behandlingen skal doseres individuelt ud fra biokemi med måling af p-testosteron(total), LH, seksualhormonbindende globulin (SHBG), hæmatokrit samt reduktion af symptomer.

Ved mistanke til FH og biokemi i "gråzonen" kan transdermal testosteron afprøves. Ved mangel på bedring af symptomer seponeres behandlingen igen efter få måneder.

Foreløbige studier finder ikke at TRT medfører øget kardiovaskulær sygdom, flere kardiovaskulære events, øget forekomst af c. prostata eller forskel i dødelighed (Corona 2020, Lincoff 2023, Davidson 2016).

Man anbefaler kontrol af PSA, samt rektaleksploration før testosteronbehandling ved mænd over 40 år, da behandlingen kan demaskere en allerede tilstedeværende c. prostata ("Testosteronmangel hos mænd" 2023).

Tabel 1

Symptomer på testosteronmangel
Nedsat libido Reduceret antal spontane erektioner Eretil dysfunktion
Nedsat energi Nedsat fysisk kraft, funktion, aktivitet Nedsat motivation Nedsat humør Nedsat koncentration Hedeture
Tab af hår på krop og ansigt Nedsat testikelvolumen Øget kropsfedt, central fedme Nedsat muskelmasse Osteoporose/-peni
Let anæmi (uden tegn til mangeltilstande)

("Testosteronmangel hos mænd" 2023, Corona 2020)

Der er til forfatterens viden ikke andre nationale eller lokale behandlingsvejledninger på området. Ovenstående NBV er efter vores overbevisning noget åben for fortolkning. Vi ønsker derfor at undersøge denne problemstilling nærmere.

Seksuel dysfunktion er et gennemgående symptom hos mænd med FH, men tilstanden kan være multifaktoriel og påvirket af en række andre faktorer såsom livsstil, komorbiditeter og psykologiske aspekter. (De Silva 2024, Corona 2020)

På trods af stigende anvendelse af TRT til behandling af FH, er evidensen på området fortsat mangelfuld og åben for fortolkning. Særligt i USA ses en markant stigning i antallet af

recepter på TRT (Jasuja et al, 2017), men også herhjemme er der begyndt at blive udskrevet behandling (se data fra medstat ovenover). Med en aldrende befolkning og stigende opmærksomhed på sundhedsoptimering vil flere patienter sandsynligvis henvende sig til egen læge, for at få vurderet muligheden for behandling. I almen praksis er det derfor afgørende, at kunne visitere denne type af patienter ift. differentialdiagnoser korrekt, samt såfremt der er ønske om behandling hos den enkelte, at kunne vejlede rationelt og evidensbaseret omkring muligheder og begrænsninger af TRT. Formålet med denne forskningsopgave er derfor at undersøge og analysere evidensen relateret til følgende forskningsspørgsmål:

Hvilken effekt har TRT på seksuel dysfunktion hos mænd med funktionel hypogonadisme?

Metode

Studiet bygger på en litteratursøgning, der er foretaget på Pubmed. Primærstudier, der undersøger effekten af testosteronbehandling på seksualfunktionen ved hypogonadale mænd, er medtaget. Så vidt muligt er der inkluderet studier, hvori gruppen af mænd med FH er undersøgt som separat gruppe. Der er medtaget studier fra 2014 til 2024 for at fokusere på nyere viden og, som belyst i introduktionen, er det denne tidsperiode, der er relevant. Der er primært brugt engelsksproget litteratur.

Inklusionskriterier:

- År 2014-2024
- Engelsksproget litteratur
- Testosteronbehandling af hypogonadale mænd med outcome på seksualfunktionen.

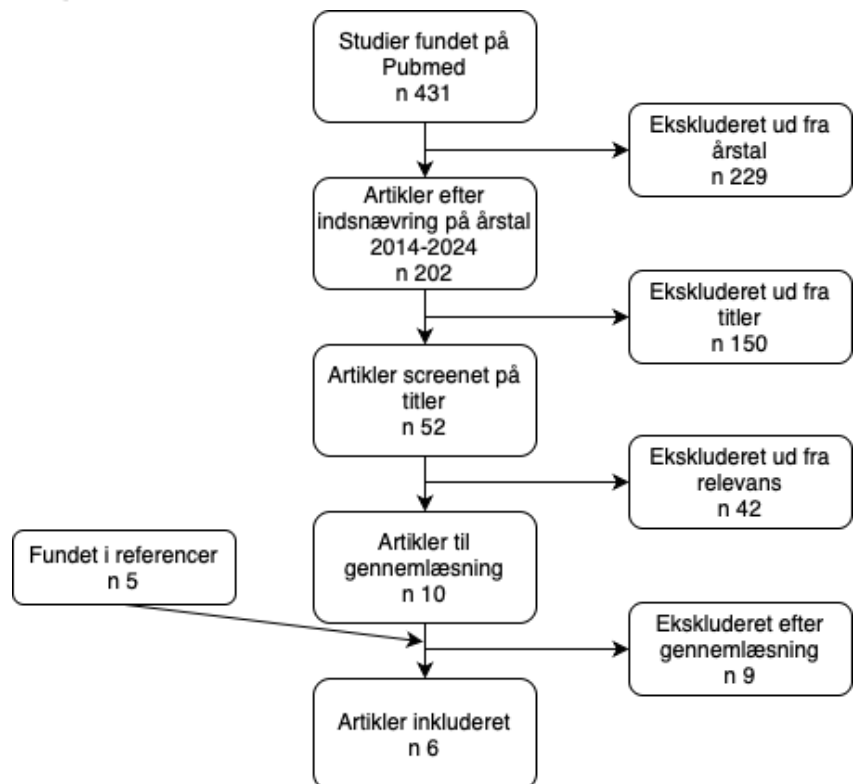
Søgestrategi

Litteratursøgningen blev foretaget i PubMed 14.09.2024 kl. 21.11. Søgestrengen er vedlagt i bilag 1.

Søgningen førte til 431 resultater. Søgeperioden blev herefter indskrænket til 2014-2024. Dette gav 202 resultater. Disse blev individuelt screenet af de tre forfattere på titler og skåret ned til 52.

De 52 artikler blev screenet på abstracts af de tre forfattere, hvorefter der var 10 artikler til gennemlæsning udvalgt i plenum ud fra inklusionskriterierne. I referencerne blev yderligere 5 relevante artikler fundet. Der blev ekskluderet 9 efter gennemlæsning pga. kvalitet og studiedesign. Til slut blev 6 artikler inkluderet i studiet. (Figur 1)

Figur 1



Resultater

Seks primærstudier er udvalgt for at belyse forskningsspørgsmålet, baseret på den tidligere beskrevne metode. Disse studier er grundigt og kritisk gennemgået af forfatterne af denne opgave. For at skabe et bedre overblik, er de vigtigste pointer og karakteristika fra hvert studie samlet i tabel 2. Når der angives statistisk signifikante resultater, er det vurderet, at p-værdien understøtter denne konklusion. Det vurderes imidlertid ikke nødvendigt at gennemgå den detaljerede statistiske analyse for hvert enkelt studie i denne opgave. Herefter gennemgås styrker og svagheder for hvert studie med fokus på bias, confounding og ekstern validitet, hvor det vurderes at have betydning for, i hvilken grad studiets resultater kan anvendes til at besvare forskningsspørgsmålet.

Tabel 2

Studie År Land	n	Studie- design	Behandling Målepunkter	Diagnostiske kriterier for funktionel hypogonadisme	Resultat
Zitzmann et al. 2024 Tyskland	188	Register kohortestudie	<i>Behandling:</i> IM 1000 mg testosteron hver 10-14 uge. Varighed mellem 1 og 9 år. <i>Biokemi:</i> Monitoreres med P-testosteron og hæmatokrit <i>Spørgeskema:</i> AMS, IIEF	<i>Biokemi:</i> P-testosteron(total) <12 nmol/L eller p-testosteron(frit) <240 pmol/L, normal LH og FSH. <i>Symptomer:</i> Mindst to psykiske eller seksuelle symptomer på hypogonadisme svarende til EAU 2019 definition.	Sammenligner klassisk hypogonadisme (primær og sekundær) med funktionel hypogonadisme. Der findes forbedring af hypogonadale symptomer (AMS) og seksuelle symptomer (IIEF) i gruppen af FH efter TRT. Der findes effekt af TRT ift. vægttab og bedring af anæmi ved funktionel hypogonadisme.
Pencina et al. 2024 USA Hovedstudie	5204	RCT	<i>Behandling:</i> 1,62 % testosteron-gel eller placebo-gel i 24 mdr. <i>Biokemi:</i> Monitorering og dosisjustering ud fra p-testosteron mellem 350-750 ng/dL Hæmatokrit <54 % <i>Spørgeskema:</i> HIS-Q	<i>Biokemi:</i> P-testosteron(total) <300 ng/dL to gange med minimum 48 timer imellem. <i>Symptomer:</i> ≥1 symptomer på hypogonadisme (HIS-Q).	Hovedstudiet finder signifikant bedring af hypogonadale symptomer (HIS-Q) og seksualfunktion (HIS-Q). Der er en signifikant stigning i p-testosteron(total) i TRT-gruppen ift. placebogruppen
Pencina et al. 2024 USA Understudie	1161	RCT	<i>Behandling:</i> 1,62 % testosteron-gel eller placebo-gel i 24 mdr. <i>Biokemi:</i> Monitorering og dosisjustering ud fra p-testosteron(total) mellem 350-750 ng/dL Hæmatokrit <54 % <i>Spørgeskema:</i> DISF,PDQ-4,HIS-Q,IIEF,PGI-I	<i>Biokemi:</i> P-testosteron(total) <300 ng/dL to gange med minimum 48 timer imellem. <i>Symptomer:</i> ≥1 symptomer på hypogonadisme (HIS-Q). Herudover specifikt DISF Score <20, da studiets primære effektmål er seksualfunktion.	Understudiet af seksualfunktionen finder at TRT giver en signifikant bedring i seksuel aktivitet (PDQ-4), seksuelle symptomer (HIS-Q), seksuel lyst (HIS-Q), libido (HIS-Q, PGI-I) samt hypogonadale symptomer (HIS-Q), ved 6, 12 og 24 måneder. Der var ingen signifikant forskel i ændringen af den erektile funktion (IIEF) imellem de to grupper. Der er en signifikant stigning i p-testosteron(total) i TRT-gruppen ift. placebogruppen.

Ishikawa et al. 2023 Japan	110	Followup-studie uden kontrolgruppe	<p><i>Behandling:</i> IM testosteron 250 mg hver 2.-4. uge i tre måneder</p> <p><i>Biokemi:</i> P-testosteron(total) ng/dL</p> <p><i>Spørgeskema:</i> AMS, SHIM, EHS, BDI</p>	<p><i>Biokemi:</i> P-testosteron(total) <300 ng/dL</p> <p><i>Symptomer:</i> ≥1 symptom på funktionel hypogonadisme svarende til AUA og ES definitioner.</p>	<p>Patienterne kategoriseres i to grupper, tilfreds eller ikke tilfreds med behandlingen. 70 % er tilfredse med behandlingen. Dog finder studiet at der ikke er overlap mellem forbedring i AMS og tilfredshed med behandlingen.</p>
Snyder et al 2016 USA	788	RCT	<p><i>Behandling:</i> 1 års behandling med TRT (gel). Dosis løbende justeret ved 1,2,3,6 og 9 måneder. Målet var testosteron indenfor normalintervallet for unge mænd.</p> <p><i>Biokemi:</i> P-testosteron(total) mellem 350-750 ng/dL Der blev brugt hæmoglobin og ikke hæmatokrit i dette studie.</p> <p><i>Spørgeskema:</i> Ved seksuel funktion blev der gjort brug af: PDQ-4, DISFM-II, IIEF</p>	<p><i>Biokemi:</i> P-testosteron(total) < 275 ng/dL</p> <p><i>Symptomer:</i> Alder > 64 år</p> <p>Opfylder et af tre hovedkriterier inden for: Seksuel funktion Fysisk formåen Vitalitet</p>	<p>Studiet fandt at der var øget seksuel aktivitet fundet ved PDQ-4 i alt fra flirt til samleje. Særligt væsentligt er det, at man finder en proportionalitet mellem forbedring i seksuel aktivitet og niveauet af testosteron i blodet.</p> <p>Libido, som blev evalueret ved DISFM-II, fandt ligeledes en signifikant ændring ved TRT vs. placebogruppen.</p> <p>Erektile funktion evalueret ved IIEF, fandt kun en beskedent forbedring af denne.</p> <p>Derudover fandt man en række andre signifikante effekter på målepunkterne inden for 7 hovedgrupper.</p>
Brock et al 2016 Argentina, Canada, Tyskland, Spanien, Storbritannien, Italien, Sydkorea, Puerto Rico og USA	715	RCT	<p><i>Behandling:</i> Gel 60 mg daglig T solution 2% eller placebo gel i 16 uger, dosis ændring efter 4 og 8 uger efter måling af P-testosteron(total)</p> <p><i>Biokemi:</i> P-testosteron(total) mellem 300-1050 ng/dL Hæmatokrit Andre parametre</p> <p><i>Spørgeskema:</i> SAID, HED, IIEF, PGI-I, PDQ</p>	<p>Ikke afgrænset til funktionel hypogonadisme. Studiet inkluderer mænd i alderen 18 år og opefter med en gennemsnitsalder på 55 år.</p> <p><i>Biokemi:</i> P-testosteron(total) <300 ng/dL</p> <p><i>Symptomer:</i> Et af symptomerne: nedsat energi eller seksuel lyst.</p>	<p>De finder at seksualfunktionen signifikant blev forbedret målt ud fra SAID, IIEF, PDQ og PGI-I sex drive. HED samt PGI-I energy, som bedømte energiniveau, viste ikke en statistisk signifikant forskel mellem de to grupper.</p> <p>Herudover viste studiet, at forbedringerne i seksuel lyst kunne korreleres til øgning i testosteron-niveau.</p>
Paduch et al 2015 USA, Canada og Mexico	76	RCT	<p><i>Behandling:</i> Gel 60 mg daglig T solution 2% eller placebo gel i 16 uger, dosis ændring efter 4 uger efter måling af P-testosteron(total)</p> <p><i>Biokemi:</i> P-testosteron(total) mellem 300-1050 ng/dL Hæmatokrit Sædprøver Andre parametre</p> <p><i>Spørgeskema:</i> MSHQ-EJD-SF, IIEF, Sexual Activity Log</p>	<p>Ikke afgrænset til funktionel hypogonadisme. Studiet inkluderer mænd i alderen 26 år og opefter med en gennemsnitsalder på 50 år.</p> <p><i>Biokemi:</i> P-testosteron(total) <300 ng/dL</p> <p><i>Symptomer:</i> Et af symptomer; forsinket ejakulation, anejakulation, nedsat kraft af ejakulation eller nedsat ejakulationsvolumen.</p>	<p>I dette studie finder man ikke nogen statistisk signifikant forskel på de to grupper, dette gælder alle de undersøgte parametre: MSHQ-EJD-SF, IIEF, Sexual Activity Log samt ændringer i sædprøver.</p> <p>De finder at den mest sandsynlige forklaring på manglende respons er for kort eksponering for TRT, samt at hypogonadisme ikke er den eneste faktor, der bidrager til nedsat seksuel funktion.</p>

Zitzmann et al 2024

Register kohortestudie, der bygger på en database (n: 188)

Hovedkonklusion: Viser forbedring af hypogonadale symptomer (AMS (Aging Males Symptom Score)) og seksuelle symptomer (IIEF (International index of erectile function)) i gruppen af FH efter TRT. Der findes effekt af TRT ift. vægttab og bedring af anæmi ved funktionel hypogonadisme (tabel 2).

Alle data stammer fra en andrologisk klinik i Tyskland, hvor adgangen til sundhedsvæsenet er en anden end i Danmark, hvorfor den eksterne validitet ift. almen praksis i Danmark kan være begrænset.

Stor population med god power, over en lang periode på mellem 1 og 9 år.

Detaljeret beskrivelse af metode og studiedesign. Inddeler patienterne i tre grupper alt efter årsag til hypogonadisme herunder FH. Patienterne blev ved behandlingsopstart tilbudt intramuskulær eller transdermal behandling. Der er en mulig selektionsbias, da kun dem der valgte intramuskulær behandling blev medtaget. Der er ikke en beskrivelse af gruppen, der fravalgte intramuskulær behandling, og derfor ved vi ikke om, der er forskellige karakteristika hos grupperne, der vælger intramuskulær frem for transdermal behandling.

Der er beskrevet god compliance til behandlingen, da denne skulle gives i klinikken.

Der er taget stilling til, at patienterne udgår af studiet, på det tidspunkt, hvor de møder eksklusionskriterierne eller skifter eller stopper behandlingen. Det beskrives ikke, hvorfor patienterne valgte at skifte eller stoppe behandlingen. Ved denne tilgang er der risiko for bias, som kan skævvride resultaterne.

Man har valgt at ekskludere patienter i behandling med bl.a. antidiabetika og blodtryksmedicin, hvilket kan gøre den eksterne validitet af studiet tvivlsom.

Studiedesignet vanskeliggør sammenligning af behandling med TRT ift. ingen behandling, men man kan se på effekten af behandling over tid imellem de tre grupper af hypogonadisme.

Pencina et al 2024

RCT-studie (n: 5204)

Hovedkonklusion: Studiet finder at seksualfunktionen ved TRT giver en signifikant bedring i seksuel aktivitet (PDQ-4 (Psyko seksual Daily Diary Question 4)), seksuelle symptomer (HIS-Q (Hypogonadism Impact of Symptoms Questionnaire)), seksuel lyst (HIS-Q), libido (HIS-Q, PGI-I (Patient Global Impression of Improvement)) samt hypogonadale symptomer (HIS-Q), ved 6, 12 og 24 måneder.

Der var ingen signifikant forskel i ændringen af den erektile funktion (IIEF) imellem de to grupper.

Der er en signifikant stigning i p-testosteron (total) i TRT-gruppen ift. placebogruppen.

En af de få randomiserede kontrollerede undersøgelser (RCT), som evaluerer effekten af TRT på seksualfunktion og hypogonadale symptomer hos mænd med hypogonadisme, inkluderer et hovedstudie og et understudie. Studiet omfatter 5204 mænd i alderen 45-80 år, som alle har mindst to testosteronmålinger under 300 ng/dL, symptomer på lavt testosteron og enten eksisterende hjerte-kar-sygdomme eller en forhøjet risiko herfor.

Studiets metodologiske styrke er markant, da det er et randomiseret, kontrolleret forsøg med en blindet placebo-gruppe. Placebo-gelen blev administreret som testosterongelen, hvor indpakning og konsistens matchede den aktive behandling, hvilket minimerer risikoen for bias. Det er det største randomiserede, placebokontrollerede studie til dato, som fokuserer på TRT og seksuel funktion med en lang opfølgingsperiode på 2 år. Til vurdering af seksuel aktivitet, lyst, erektile funktion og andre hypogonadale symptomer blev der anvendt validerede psykometriske måleinstrumenter. Undersøgellesgruppen er repræsentativ, idet deltagerne havde lave testosteronniveauer (under 300 ng/dL) og relevante symptomer. Resultaterne er klinisk relevante, idet de viser signifikante forbedringer i seksuelle symptomer, som er en

hyppig årsag, der motiverer mænd til at søge TRT behandling. Effekten af behandlingen blev observeret som vedvarende gennem hele studieperioden.

Studiet nævner dog flere potentielle svagheder, som kan have indflydelse på resultaterne. Der blev ikke stillet krav om seksuel partner eller vurdering af baseline seksuel aktivitet, hvilket kan have introduceret variation blandt deltagerne og kunne således udgøre et selektionsbias. Derudover var frafaldsraten høj og på samme niveau i testosteron behandlingsgruppen og kontrolgruppen, og mange af deltagere afsluttede ikke den fulde 2-årige behandlingsperiode, hvilket potentielt reducerer studiets styrke og øger risikoen, fordi små effekter ikke medregnes og vi derfor overvurderer effekten af behandlingen (bias mod nul hypotesen). Studiet fandt sted under COVID-19-pandemien, som forstyrrede deltagernes muligheder for at udfylde spørgeskemaer og følge den fastlagte protokol, især med hensyn til kontinuitet. En betydelig placeboeffekt blev desuden observeret, idet deltagere i placebogruppen udviste en stigning i seksuel aktivitet. Placeboeffekten kan have mindsket forskellen mellem placebo- og TRT-gruppen og komplicerer dermed adskillelsen af den egentlige behandlingseffekt.

Studiegruppen var heterogen og inkluderede deltagere med komorbiditeter som hjertekarsygdomme, diabetes og fedme, hvilket kunne have medvirket til confounding, men studiet stratificerede de to grupper ud fra disse baseline karakteristika. Disse komorbiditeter kan have reduceret TRTs effekt på erektil funktion, som begrænser generaliserbarheden af resultaterne til en bredere befolkning uden disse kroniske tilstande. Studiet viser, at selvom TRT forbedrer seksuel aktivitet og lyst, blev der ikke rapporteret en tilsvarende effekt på erektil funktion.

Ishikawa et al 2023

Followupstudie uden kontrolgruppe (n: 110).

Hovedkonklusion: 70 % er tilfredse med behandlingen. Studiet finder at der ikke er overlap mellem forbedring i AMS og tilfredshed med behandlingen (tabel 2).

Beskriver inklusions- og eksklusionskriterierne, hvilken definition af FH, der er brugt, samt behandlingsmodalitet.

Undersøger en lille population med FH over en kort periode på 3 måneder.

Studiet inddeler patienterne i en tilfreds og ikke-tilfreds gruppe, herefter ses på karakteristika for disse to grupper før og efter behandling. Der er uoverensstemmelse mellem tilfredshed med behandlingen og svarene i spørgeskemaerne. P-testosteron stiger både den tilfredse og ikke tilfredse gruppe, men mere i den tilfredse gruppe.

Man kan på baggrund af studiet ikke konkludere på, om den fundne effekt af TRT er på baggrund af reel effekt eller placeboeffekt.

Snyder et al 2016

RCT-studie (n: 788)

Hovedkonklusion: Studiet fandt at der var øget seksuel aktivitet fundet ved PDQ-4 i alt fra flirt til samleje. Særligt væsentligt er det, at man finder en proportionalitet mellem forbedring i seksuel aktivitet og niveauet af testosteron i blodet.

Libido, som blev evalueret ved DISFM-II (Derogatis Inventory of Sexual Function–Men–II), fandt ligeledes en signifikant ændring ved TRT vs. placebogruppen.

Erektil funktion evalueret ved IIEF, fandt kun en beskedent forbedring af denne.

Metodemæssigt er det et rigtig flot og omfangsrigt studie. Designmæssigt solidt RCT-studie.

Der er undersøgt en stor population med lang opfølgningstid (1 år).

Herudover er der nogle generelle svagheder, som er beskrevet nedenfor samlet for studierne.

Rekrutteringen af patienter skete på baggrund af annoncering i lokale aviser, hvor man kunne henvende sig, såfremt man havde symptomer forenelige med FH. Denne fremgangsmåde er en smule problematisk, da man herved opnår en grad af selektionsbias. En del af finansiering af studiet kommer fra producenten bag den brugte testosteron gel, hvilket kunne være en potentiel interessekonflikt.

Brock et al 2016

RCT-studie (n: 715)

Hovedkonklusion: Studiet finder at seksualfunktionen signifikant blev forbedret målt ud fra SAID (Sexual Arousal, Interest and Drive scale), IIEF, PDQ og PGI-I sex drive. HED (Hypogonadism Energy Diary) samt PGI-I energy, som bedømte energiniveau, viste ikke en statistisk signifikant forskel mellem de to grupper. Herudover viste studiet, at forbedringerne i seksual lyst kunne korreleres til øgning i testosteron-niveau.

Metodisk er det et godt studie. Der er velbeskrevne primære og sekundære resultater. Det er et dobbelt-blindet placebo-kontrolleret forsøg, hvor der er gjort meget ud at medicinen ikke kan skelnes fra hinanden, samt at der udføres samme interventioner undervejs. Der er randomiseret både til placebogruppen og interventionsgruppen, men samtidig søgt at undgå skævvridning af resultater gennem stratificering af relevante baseline karakteristika, hvorfor der ikke er åbenlyse betydende confoundere.

Metode og studiedesign er ligeledes udtømmende og velbeskrevet i rapporten.

Som flere af de andre studier er der svagheder ved sammenligneligheden af population til almen praksis samt stor heterogenitet af populationen.

Særligt problematisk er det, at et af inklusionskriterier, foruden lavt testosteron, beskrives således i rapporten "*...at least 1 symptom of testosterone deficiency (decreased energy or decreased sexual drive as determined by the investigator using nonstandardized methodology)...*", en fuldstændig subjektiv vurdering af nummer to hovedkriterier for inklusion i studiet.

Slutteligt er interventions længden lidt kort, 16 uger, hvor man kunne have ønsket sig lidt længere opfølgning.

Paduch et al 2015

RCT-studie (n: 76)

Hovedkonklusion: I dette studie finder man ikke nogen statistisk signifikant forskel på de to grupper, dette gælder alle de undersøgte parametre: MSHQ-EjD-SF (Male Sexual Health Questionnaire-Ejaculatory Dysfunction-Short Form), IIEF, Sexual Activity Log samt ændringer i sædprøver.

De finder at den mest sandsynlige forklaring på manglende respons er for kort eksponering for TRT samt at hypogonadisme ikke er den eneste faktor, der bidrager til nedsat seksuel funktion.

Metoden er ligesom i studiet fra Brock et al. 2016 veludført og velbeskrevet. Der ses således ikke problemer med måden hvorpå RCT'en er komponeret.

Svaghederne i studiet er som følger:

- En lille population og dermed powermæssige problemer.
- Den undersøgte population er ikke sammenligning med dansk almen praksis. Dette er grundet demografi, etnicitet og at de er inkluderet fra en tertiær setting.
- Gruppen af inkluderede patienter er heterogen i forhold til årsagen bag hypogonadismen, og derfor er det svært at sammenligne med vores målgruppe i forskningsspørgsmålet.
- Inklusionen i forhold til seksuel dysfunktion bygger primært på objektiv dysfunktion (forsinket ejakulation, anejakulation, nedsat kraft af ejakulation

- eller nedsat ejakulationsvolumen), hvilket også besværliggør sammenligningen med en almen praksis population.
- Kort interventionsopfølgning, 16 uger.

Generelle betragtninger

Generelt er der et problem ift. sammenligningen af studierne outcome på seksuel dysfunktion, da der er brugt mange forskellige spørgeskemaer til måling af outcomes, hvorfor outcomes på tværs ikke lader sig sammenligne uden besvær. Ligeledes er det et generelt træk, at studiepopulationerne ikke er specifikt afgrænsede i forhold til FH, men repræsenterer en stor heterogen gruppe.

Diskussion

Behandling med testosteron af mænd for FH er forholdsvis begrænset i Danmark, og det kan der være flere potentielle årsager til. For det første er prævalensen af tilstanden ikke veldefineret, selvom det må antages, at den vil stige i takt med, at gennemsnitsalderen i befolkningen øges (Wu 2010). Dette rejser vigtige spørgsmål om, hvordan diagnosticering og behandling af FH skal håndteres fremadrettet. Kulturelle forskelle kan angiveligt også spille en rolle, idet man kan opfatte faldende testosteron niveauer som en naturlig del af aldringsprocessen, som ikke nødvendigvis kræver medicinsk intervention.

Yderligere problematisk bliver det, da der ikke er global konsensus omkring diagnostiske kriterier for FH (Giagulli et al 2020), hvilket komplicerer diagnosticering og udarbejdelse af retningslinjer. Det manglende diagnostiske grundlag kan resultere i, at mange tilfælde forbliver uopdagede, hvis ikke mænd i den relevante aldersgruppe søger lægehjælp for symptomer forbundet med nedsat testosteron.

Ud af vores 6 studier var der 4 RCT'er. De tre af studierne; Brock et 2016, Snyder et al 2016 og Pencina et al 2024 fandt en signifikant forbedring i seksualfunktionen i hypogonale mænd. Paduch et al 2015 fandt ingen forskel på seksualfunktionen efter TRT, men fremhævede, at den relativt korte behandlingsvarighed på 16 uger kunne forklare manglen på statistisk signifikante resultater i seksualfunktion og at seksualfunktionen er påvirket af en række andre faktorer. Dette kan antyde, at TRT kan kræve en længere behandlingsperiode for at opnå effekt på seksualfunktionen. Til sammenligning fandt Zitzmann et al 2024 og Pencina et al 2024, der begge havde længere interventionsperioder (fra 1 år op til 9 år), forbedringer.

Zitzmann et al 2024, Snyder et al 2016 og Pencina et al 2024 fandt forbedringer i både generelle hypogonadale symptomer og seksualfunktion, målt ved forskellige spørgeskemaer (AMS, HIS-Q og IIEF). Det viser, at TRT kan være effektivt til at afhjælpe både generelle symptomer og seksuel dysfunktion hos patienter med FH. Generelt i studierne, hvor man fandt en forbedring i seksualfunktionen, var denne korreleret til en øgning i p-testosteron(total).

Gennemgående blev der ikke fundet forbedringer i den erektile funktion. Dette kan indikere, at TRT alene muligvis ikke er tilstrækkeligt til at behandle visse aspekter af seksuel dysfunktion, og antyder behovet for en multimodal tilgang, især når FH ikke er den eneste årsag til dysfunktion.

Associationer med komorbiditeter

En vigtig overvejelse er, at mange af disse mænd med fordel kunne modtage livsstilsintervention eller medicinændringer som første behandlingsvalg, hvis lavt testosteron konstateres, hvor der er en reversibel årsag ("Testosteronmangel hos mænd" 2023). Det kan dog være udfordrende at tilbyde denne type intervention i almen praksis, da det kræver tid

og kræfter, både fra lægen og patienten. En anden udfordring er at det kan være vanskeligt at kvantificere effekten af livsstilsændringer på testosteron niveauer og tilhørende symptomer, hvilket kan skabe usikkerhed omkring, hvornår eller om yderligere medicinsk behandling er påkrævet.

Aldersrelaterede ændringer i testosteron

Fysiologisk falder testosteron gradvist med alderen, men der er variationer og det er ikke entydigt hvilken betydning det har (Wu 2010, Snyder 2016). Det stiller selvfølgelig spørgsmålet, om det skal ses som en sygdomstilstand eller en naturlig del af aldriingsprocessen. Desuden er symptomerne på testosteronmangel uspecifikke, og det påhviler derfor klinikerens samarbejde med patienten at afdække om de rapporterede symptomer kan tilskrives testosteronmangel eller aldersrelaterede faktorer. Da der i Danmark ikke anbefales en specifik nedre grænse af p-testosteron(total), vil det i hver patient case blive en individuel og subjektiv vurdering, om man skal påbegynde TRT. ("Testosteronmangel hos mænd" 2023)

Derfor er behandling af mænd med FH kompleks og indebærer flere etiske overvejelser. Der er risiko for overbehandling, særligt når symptomerne ikke entydigt kan tilskrives FH. Mænd med let nedsat testosteronniveau og få symptomer kan risikere at blive diagnosticeret med FH og dermed udsættes for unødvendig medicinering og potentielle bivirkninger. Ved opstart af testosteronbehandling er det som ved al anden medicinsk intervention essentielt, at respektere patientens autonomi gennem grundig information om behandlingens mulige fordele, bivirkninger og langsigtede konsekvenser.

Et etisk dilemma opstår, hvis TRT anvendes til forebyggelse og behandling af aldersrelaterede tilstande, frem for behandling af en egentlig hormonal ubalance. Dette kan føre til unødvendig medicinsk intervention og bidrage til en opfattelse af aldring som noget, der skal "afhjælpes" frem for naturligt at blive accepteret.

Kulturelle og geografiske variationer

I USA er TRT formentlig mere udbredt sammenlignet med Danmark (Jasuja et al 2017), hvilket angiveligt kan tilskrives en højere accept af hormonterapi generelt. Derudover kan den amerikanske tilgang til hormonterapi være mere kommercielt orienteret, hvilket kan bidrage til den bredere anvendelse. Efter vores kendskab findes der for nuværende ingen danske studier, der specifikt undersøger omfanget af TRT for FH i almen praksis i Danmark. Dog indikerer data fra Medstat, sammenlignet med prævalensen af FH i EMAS (Wu 2010), at det er en begrænset andel, der behandles i Danmark.

For det første er det primært endokrinologiske afdelinger, der står for udredning og behandling af hypogonadisme. Derudover kan det formodes at manglende viden om FH blandt praktiserende læger samt en udbredt opfattelse af TRT som værende relateret til doping og manglende validitet af diagnosen FH, medvirke til den lave anvendelse i almen praksis. Desuden kan der være kulturel forskel på stigmatisering af seksuel dysfunktion eller nedsat energi hos ældre, hvilket kan gøre det mindre sandsynligt, at mænd søger hjælp for disse symptomer.

Sikkerhed og bivirkninger

I den undersøgte litteratur er der ikke fundet øget kardiovaskulær risiko eller nye cancertilfælde (Corona 2018, Davidson 2016, Lincoff 2023). Der skal dog tages forbehold for, at der ikke findes studier med lang eksponering for TRT og ikke alle studier havde tilstrækkelig power til at udelukke f.eks. kardiovaskulær risiko ved behandlingen over tid (Corona 2018, Corona 2020).

Patienttilfredshed

Ishikawa et al. fandt, at patienttilfredsheden med behandlingen var høj (70%), men at tilfredshed ikke nødvendigvis korrelerede med de målte forbedringer i hypogonadale symptomer (AMS) eller de biokemiske målinger af p-testosteron(total). Dette kan skyldes forskellige forventninger til behandlingens effekt eller individuelle variationer i symptomernes subjektive betydning. Resultaterne indikerer, at patienter kan opfatte forbedring uden, at det nødvendigvis er reflekteret i objektive spørgeskemaer. Generelt kan det være svært at overføre spørgeskemaer til brug i klinikken.

På baggrund af Pencina et al 2024, der også finder forbedring i placebogruppen, kan det tyde på at placeboeffekten skal tages med i overvejelserne omkring monitorering af behandling med TRT.

Udtrapning eller livslang behandling?

Der er ingen studier der tager stilling til dette spørgsmål efter vores kendskab, men for nogle patienter kan en livslang behandling formentlig være nødvendig for at opretholde testosteron niveauer inden for referenceintervallerne. Dette kræver dog regelmæssig opfølgning og vurdering af eventuelle bivirkninger, herunder polycytemi og kardiovaskulære risici samt c. prostata. I andre tilfælde kan man angiveligt forsøge udtrapning, især hvis symptomerne er milde, og at det er sandsynligt at den lave testosteron værdi skyldes reversible årsager såsom overvægt og andre livsstilsrelaterede årsager. En udtrapning og eventuel seponering kan give mulighed for vurdere om livsstilsinterventioner alene kan understøtte tilstrækkelige testosteronniveauer og symptomkontrol. Dette kræver tæt monitorering af symptomer og testosteronniveauer. Såfremt man opstarter behandling, og der ikke er klinisk effekt bør denne seponeres efter typisk 3 måneder ifølge de danske retningslinier ("Testosteronmangel hos mænd" 2023).

Konklusion

Baseret på gennemgangen af de seks primærstudier om TRT ved FH findes der en sammenhæng mellem behandling med TRT og en bedre oplevelse af seksualfunktionen hos de behandlede, fraset studiet af Paduch et al 2015.

Flere studier rapporterer signifikante forbedringer ved primært subjektive oplevelser af seksualfunktion, sexlyst og seksuel aktivitet, dog med visse variationer på tværs af undersøgte populationer og symptomer. Dette er korreleret til øgning af p-testosteron(total). En væsentlig udfordring ved disse studier er metodologisk diversitet, herunder tænkes der primært på forskellige spørgeskemaer og variation i studiepopulationerne, der ikke nødvendigvis repræsenterer målgruppen for almen praksis. Studierne inkluderer også deltagere fra forskellige demografiske baggrunde, hvilket kan påvirke overførbareheden af resultaterne til en bredere population. Der er yderligere bemærket kort opfølgningsperiode i flere studier, hvilket kan begrænse vurderingen af langtidsvirkningerne af TRT.

Trods disse begrænsninger peger resultaterne samlet set på, at TRT kan være effektiv behandling for mænd med FH og seksuelle dysfunktioner, om end behandlingen bør vurderes individuelt under hensyntagen til risikoprofil.

Dernæst er det ej heller anbefalesværdigt at bruge TRT til patienter med reversibel FH, hvor første linje behandlingen vil rette sig mod livsstilsfaktorer.

Denne vurdering understøttes ligeledes af andre nylige systematiske reviews på området, eksempelvis De Silva et al 2024 og Corona et al 2020.

Klinisk relevans

Slutteligt vil vi konkludere, at vi på baggrund af gennemgangen ikke kan anbefale vurdering og behandling af FH i almen praksis for nuværende. Dette primært på baggrund af:

- Diagnose bygger primært på subjektive symptomer sammen med biokemisk markør med relativ stor usikkerhed.
- Differentialdiagnostisk kan det være udfordrende at skelne fra andre tilstande med lignende uspecifikke symptomer.
- Begrænset effekt af behandling samt en vis bivirkningsprofil på behandling.
- Svært at monitorere effekten af behandlingen, samt sparsom viden om den optimale længde af behandlingen.
- Området er ikke nødvendigvis egnet til almen praksis, da det kræver særlig viden indenfor andrologi.

Ved mødet med en patient, der præsenterer symptomer på funktionel hypogonadisme (FH) med vægt på seksuel dysfunktion, anbefales det i almen praksis at foretage to uafhængige målinger af p-testosteron (total) i overensstemmelse med gældende retningslinjer. Ved p-testosteron(total) under 8 nmol/L, er der mistanke om hypogonadisme. Ved 8-12 nmol/L, gentages prøven sammen med p-testosteron(frit) og SHBG. Over 12 nmol/L vurderes det usikkert med hypogonadisme.

Ved biokemi forenelige med hypogonadisme måles LH sammen med generel biokemisk screening for livsstilssygdomme, BMI og medicingennemgang, for at vurdere den mulige årsag til hypogonadismen.

Ved fortsat mistanke om FH uden reversibel årsag, skønnes det relevant med eksempelvis henvisning til vurdering ved endokrinologisk ambulatorium.

Forkortelser

ADAM: Androgen deficiency i ageing male

AMS: Aging Males Symptom Score

AUA: American Urological Association

BDI: Beck depression inventory

DISF: DeRogatis Interview for Sexual Functioning

DISFM-II: Derogatis Inventory of Sexual Function–Men–II

EAA: European Academy of Andrology

EAU: European Urology Association

EHS: Erection hardness score

EMAS: European Male Aging Study

ES: Endocrine Society

FH: funktionel hypogonadisme

HED: Hypogonadism Energy Diary

HIS-Q: Hypogonadism Impact of Symptoms Questionnaire

IIEF: International index of erectile function

LH: lutropin

MSHQ-EjD-SF: Male Sexual Health Questionnaire-Ejaculatory Dysfunction-Short Form

PDQ-4: Psykoseksual Daily Diary Question 4

PGI-I Score: Patient Global Impression of Improvement Libido question

RCT: Randomiseret kontrolleret undersøgelse

SAID: Sexual Arousal, Interest and Drive scale

SHBG: Seksualhormonbindende globulin

SHIM: Sexual health inventory for men

TRT: Testosteronbehandling

Referenceliste

- Brock, Gerald. 2016. "Effect of Testosterone Solution 2% on Testosterone Concentration, Sex Drive and Energy in Hypogonadal Men: Results of a Placebo Controlled Study." *THE JOURNAL OF UROLOGY* 195 (3): 699-705. 10.1016/j.juro.2015.10.083.
- Corona, Giovanni. 2018. "Testosterone and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Interventional Studies." *The Journal of Sexual Medicine* 15 (6): 820-838. 10.1016/j.jsxm.2018.04.641.
- Corona, Giovanni. 2020. "European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males." *Andrology* 8 (5): 970-987. 10.1111/andr.12770.
- Davidson, Emily. 2016. "Testosterone Therapy and Prostate Cancer." *Urologic Clinics of North America* 43 (2): 209-216. 10.1016/j.ucl.2016.01.007.
- De Silva, Nipun L. 2024. "Male hypogonadism: pathogenesis, diagnosis, and management." *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 12 (10): 761-774. 10.1016/s2213-8587(24)00199-2.
- Giagulli, Vito A. 2020. *Critical evaluation of different available guidelines for late-onset hypogonadism*. Bari, Italien: Andrology Wiley.
- Ishikawa, Keisuke. 2023. "Efficacy of testosterone replacement treatment for patients with symptoms of late-onset hypogonadism based on real-world patient satisfaction." *Endocrine Journal* 70 (9): 883-890. 10.1507/endocrj.EJ23-0078.
- Jasuja, Guneet K. 2017. "Patterns of testosterone prescription overuse." *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 24 (3): 240-245. 10.1097/med.0000000000000336.
- Kreft, B. 1995. "[45,X/46,XY/47,XXY chromosome mosaicism as a cause of hypergonadotropic hypogonadism diagnosed in late middle age]." *Dtsch Med Wochenschr* 119 (33): 1114-1117. 10.1055/s-2008-1055452.

- Lekar, P G. 1991. "[Sexual dysfunction in chronic painful radicular syndrome and the ways of its correction]." *Zurnal nevropatologii i psichiatrii* 91 (4): 16-18.
- Lincoff, A. 2023. "Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy." *The New England Journal of Medicine* 389 (2): 107-117. 10.1056/NEJMoa2215025.
- Novák, Annoesjka. 2002. "Andropause and quality of life: findings from patient focus groups and clinical experts." *Maturitas* 43 (4): 231-237. 10.1016/s0378-5122(02)00274-8.
- Paduch, Darius A. 2015. "Testosterone Replacement in Androgen-Deficient Men With Ejaculatory Dysfunction: A Randomized Controlled Trial." *J Clin Endocrinol Metab* 100 (8): 2956-2962. 10.1210/jc.2014-4434.
- Pencina, Karol M. 2024. "Effect of Testosterone Replacement Therapy on Sexual Function and Hypogonadal Symptoms in Men with Hypogonadism." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 109 (2): 569-580. 10.1210/clinem/dgad484.
- Shortridge, E F. 2014. "Experiences and treatment patterns of hypogonadal men in a U.S. health system." *Int J Clin Pract* 68 (10): 1257-1263. 10.1111/ijcp.12418.
- Snyder, P. 2016. "Effects of Testosterone Treatment in Older Men." *The New England Journal of Medicine* 374 (7). 10.1056/NEJMoa1506119.
- "Testosteronmangel hos mænd." 2023. Dansk Endokrinologisk Selskab.
<https://endocrinology.dk/nbv/gonadelidelser/mandlig-testosteronmangel/>.
- Wu, Frederick C. 2010. "Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men." *The New England journal of medicine* 363 (2): 123-135.
10.1056/NEJMoa0911101.
- Yeap, Bu B. 2019. "Clinical practice update on testosterone therapy for male hypogonadism: Contrasting perspectives to optimize care." *Clinical Endocrinology* 90 (1): 56-65.
10.1111/cen.13888.
- Zitzmann, Michael. 2024. "TRACK_9: Testosterone replacement assessment: Classical vs. functional hypogonadism-knowledge from a 9-year study." *Andrology* 12 (8): 1675-1696. 10.1111/andr.13626.

Bilag 1

Søgestreng ind i doc(dato for søgning)

14.09.2024 kl. 21.11

Search number, Query, Sort By, Filters, Search Details, Results, Time

8,"((((("subclinical male hypogonadism") OR ("subclinical hypogonadism")) OR ("late onset hypogonadism")) OR ("functional hypogonadism")) OR (andropause)) AND (testosterone replacement therapy)",,,"(("subclenic"[All Fields] OR "subclinical"[All Fields] OR "subclinically"[All Fields] OR "subclinicals"[All Fields]) AND ("eunuchism"[MeSH Terms] OR "eunuchism"[All Fields] OR ("male"[All Fields] AND "hypogonadism"[All Fields]) OR "male hypogonadism"[All Fields])) OR "subclinical hypogonadism"[All Fields] OR "late onset hypogonadism"[All Fields] OR "functional hypogonadism"[All Fields] OR ("andropausal"[All Fields] OR "andropause"[MeSH Terms] OR "andropause"[All Fields])) AND (("testosterone"[MeSH Terms] OR "testosterone"[All Fields] OR "testosteron"[All Fields] OR "testosterones"[All Fields] OR "testosterone s"[All Fields]) AND ("hormone replacement therapy"[MeSH Terms] OR ("hormone"[All Fields] AND "replacement"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "hormone replacement therapy"[All Fields] OR ("replacement"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "replacement therapy"[All Fields]))",431,15:11:53

7,"((((("subclinical male hypogonadism") OR ("subclinical hypogonadism")) OR ("late onset hypogonadism")) OR ("functional hypogonadism")) OR (andropause)",,,"(("subclenic"[All Fields] OR "subclinical"[All Fields] OR "subclinically"[All Fields] OR "subclinicals"[All Fields]) AND ("eunuchism"[MeSH Terms] OR "eunuchism"[All Fields] OR ("male"[All Fields] AND "hypogonadism"[All Fields]) OR "male hypogonadism"[All Fields])) OR "subclinical hypogonadism"[All Fields] OR "late onset hypogonadism"[All Fields] OR "functional hypogonadism"[All Fields] OR ("andropausal"[All Fields] OR "andropause"[MeSH Terms] OR "andropause"[All Fields]))",1,492,15:11:35

6,testosterone replacement therapy,,,"("testosterone"[MeSH Terms] OR "testosterone"[All Fields] OR "testosteron"[All Fields] OR "testosterones"[All Fields] OR "testosterone s"[All Fields]) AND ("hormone replacement therapy"[MeSH Terms] OR ("hormone"[All Fields] AND "replacement"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "hormone replacement therapy"[All Fields] OR ("replacement"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "replacement therapy"[All Fields])",5,235,15:10:44

5,andropause,,,"andropausal"[All Fields] OR "andropause"[MeSH Terms] OR "andropause"[All Fields]",792,15:10:13

4,"functional hypogonadism",,,"functional hypogonadism"[All Fields]",68,15:09:59

3,"late onset hypogonadism",,,"late onset hypogonadism"[All Fields]",587,15:09:43

2,"subclinical hypogonadism",,,"subclinical hypogonadism"[All Fields]",20,15:09:18

1,"subclinical male hypogonadism",,,"(subclenic"[All Fields] OR "subclinical"[All Fields] OR "subclinically"[All Fields] OR "subclinicals"[All Fields]) AND ("eunuchism"[MeSH Terms] OR "eunuchism"[All Fields] OR ("male"[All Fields] AND "hypogonadism"[All Fields]) OR "male hypogonadism"[All Fields])",107,15:09:00