

Hausarbeit in Präventivmedizin

*“Testosteron-Behandlung des älteren Mannes in
der Schweiz im internationalen Vergleich”*

Student: Dr. med. Peter Meier-Hirschi
Matrikel Nr.: 7003465

Dozent Prof. Dr. Dr. med. Aksam A. Yassin
Facharzt für Urologie / Andrologie, Norderstedt b.
Hamburg

Datum des Einreichens: 02.02.2016

Zusammenfassung

In der Schweiz wird die Diskussion um eine Testosteron-Behandlung gerade beim älteren Mann sehr konservativ und mit vielen Vorbehalten geführt. In der schweizerischen Fachliteratur finden sich keine nationalen Guidelines zu diesem Thema. In Zeitungsartikeln in schweizerischen Fachzeitschriften wird die Testosteron-Behandlung befürwortet, aber mit vielen Einschränkungen und Vorbehalten versehen. Daraus lässt sich eine Gruppe von „offenen Fragen“ zusammenstellen, die in der Folge aufgrund der aktuellen internationalen Fachliteratur diskutiert werden.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Zusammenstellung der Abkürzungen.....	iv
1 Einführung	5
1.1 Motivation	5
1.2 Ziele der Arbeit.....	5
2 Bewertung verfügbarer Materialien	6
2.1 Internationale Guidelines.....	6
2.2 Schweizerische Guidelines und Publikationen mit grosser Verbreitung, die als Guidelines wirken.....	7
3 Diskussion	9
4 Schlussfolgerungen.....	14
5 Literaturverzeichnis	xv

Zusammenstellung der Abkürzungen

ASA	American Society of Andrology
EAA	European Academy of Andrology
EAU	European Association of Urology
FDA	Food & Drug Administration (Department of Health & Human Services, Government of USA)
ISA	International Society of Andrology
ISSAM	International Society for the Study of the Aging Male
LOH	late onset hypogonadism

1 Einführung

1.1 Motivation

Seit Spätsommer 2011 wenden wir in unserer Praxis Testosteronpräparate beim Testosteron-Defizit des Mannes an. In der Schweiz sind aktuell fünf Produkte registriert und zugelassen: die Hautgels Testogel und Tostran, die perorale Form Andriol und die parenteralen Formen Testoviron und Nebido. Bei den Präparaten Andriol und Nebido muss der Vertrauensarzt der Krankenkasse die Indikationsstellung überprüfen, bevor diese Leistungen erstattet. Die Präparate Testogel, Tostran und Testoviron werden nur über eine private Zusatzversicherung beglichen und benötigen keine Einwilligung eines Vertrauensarztes. Inzwischen habe ich bei mehr als 100 Patienten vorübergehend oder definitiv eine Testosteron-Behandlung indiziert und durchgeführt. Auf meine Gesuche zur Kostenerstattung von Nebido erhalte ich zuweilen merkwürdig begründete Absagen, die von Unkenntnis sprechen. Es wird auch auf schweizerische Richtlinien hingewiesen, die die Indikation anders beurteilen würden.

Dies veranlasste mich, schweizerische Guidelines zur Testosteron-Behandlung und auch Publikationen in schweizerischen Fachzeitschriften, die aufgrund ihrer starken Verbreitung dadurch Guideline-Charakter erhalten, zu suchen.

1.2 Ziele der Arbeit

In dieser Arbeit will ich die internationalen und europäischen Guidelines, die von andrologischen und urologischen Gesellschaften geprägt worden sind (ISA, ISSAM, EAU, EAA und ASA), mit den schweizerischen Guidelines oder Publikationen in schweizerischen Fachzeitschriften, die aufgrund ihrer starken Verbreitung dadurch Guideline-Charakter erhalten, vergleichen.

In der Schweiz sind Publikationen mit Guideline-Charakter vor allen von Endokrinologen verfasst. (In der Schweiz zählt die Urologie zu den chirurgischen Fächern und beinhaltet den Bereich Andrologie im Gegensatz zu Deutschland nicht.).

Aufgrund dieser Daten stelle ich Unterschiede in der Beurteilung des Themas „männliches Testosteron-Defizit beim älteren Mann“ zwischen diesen beiden Ebenen dar und diskutiere sie.

2 Bewertung verfügbarer Materialien

2.1 Internationale Guidelines

Als internationale Guideline zum LOH liegen die gemeinsamen Empfehlungen der ISA, ISSAM, EAU, EAA und ASA von 2010 vor (Wang C. et al. 2010). Die Guideline zeigt in 12 Empfehlungen alles Nötige zur Diagnosestellung, Bewertung der Behandlungsergebnisse und Überwachung der Therapie und beurteilt auch Wirkungen und mögliche Nebenwirkungen der Therapie. Zur Diagnose gilt ein Testosteronwert $<8\text{nmol/l}$ als absolute, ein Wert von $8\text{-}12\text{nmol/l}$ zusammen mit Mangelsymptomen als relative Therapieindikation. Bei den möglichen Risiken werden speziell die benigne Prostatahyperplasie und das Prostata-Carcinom diskutiert, wobei das Gesamtrisiko unter Testosteron-Behandlung als gering veranschlagt wird.

Diese Guideline ist sehr praktisch ausgerichtet und behandelt alle relevanten Aspekte der Testosteron-Behandlung aus der Theorie und Praxis. In diesem Sinn kann sie wie ein Kochbuch direkt umgesetzt werden.

Die zweite internationale Guideline ist eine Europäische der EAU von 2013, die sich als Leitlinie generell für das männliche Testosteron-Defizit versteht (Dohle G.R. et al. 2013). Diese Leitlinie wird jährlich aufgrund der neuesten wissenschaftlichen Literatur ergänzt und auf der Website der EAU jeweils veröffentlicht (<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>). Sie beinhaltet Angaben zu Diagnostik, Therapie und Risiken der Behandlung für drei Formen des Testosteron-Defizits: das intrauterine, das präpubertäre und das postpubertäre und LOH. Diagnostisch gilt ein Testosteronwert $<8\text{nmol/l}$ als absolute, ein Wert von $8\text{-}11\text{nmol/l}$ zusammen mit Mangelsymptomen als relative Therapieindikation (Dieser Bereich wurde in der revidierten Fassung 2015 auf $8\text{-}12\text{nmol/l}$ angesetzt).

Für die Praxis der Testosteron-Behandlung ist sie schwieriger zu lesen als die internationale Guideline zum LOH, da sie sich auf drei unterschiedliche Ausprägungen des Testosteron-Defizits bezieht.

2.2 Schweizerische Guidelines und Publikationen mit grosser Verbreitung, die als Guidelines wirken

Es gibt in der Schweiz keine Richtlinien zur Testosteron-Behandlung von nationalen Gesellschaften, weder der Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie noch der Gesellschaft für Urologie. Jedoch existieren verschiedene Publikationen in weit verbreiteten Fachzeitschriften, die dadurch den Charakter einer Guideline erhalten.

So entstand eine Zusammenstellung von 7 Artikeln (Müller B. 2000), (Behrens R. 2013) (eine kommentierte Übersetzung einer Publikation von JJ McGill (McGill JJ et al.: Androgen deficiency in older men: indications, advantages and pitfalls of testosterone replacement therapy. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2012; 79: 797–806), (Borchard-Tuch C. 2013), (Bucher J. 2014), (Nigro N. et al. 2014), (Swiss Society for Endocrinology and Diabetes 2014), (Christ-Crain M. et al. 2004).

Die Bedenken und Einwände in diesen Schweizer-Publikationen gegen eine Testosteron-Behandlung im Alter lassen sich folgendermassen zusammenfassen:

1. Es bestünden keine Grenzwerte für Testosteron im Alter. Nachgewiesen sei bei Männern nur eine jährliche Abnahme des Testosterons ab ca. 40 Jahren.
2. Es bestünde keine eindeutige Symptomatik, die mit den Testosteronwerten korrelieren würde.
3. Daraus ergebe sich eine deutliche diagnostische Schwierigkeit oder Grauzone zwischen Physiologie des Alterns und Pathologie.
4. Studien, die Symptomatik und Testosteron deutlich in Zusammenhang bringen würden, seien mit jüngeren hypogonadalen Männern durchgeführt worden. Aus den obigen Gründen sei eine Übertragung auf ältere Männer nicht statthaft.
5. Zudem habe die Testosteron-Behandlung erhebliche mögliche Nebenwirkungen wie kardiovaskuläre Zwischenfälle und Prostata-Carcinom.
6. Es bestünden keine Studien, die die Überlegenheit einer Testosteron-Behandlung gegenüber Placebo für harte Endpunkte (Überlebenszeit,

Krebshäufigkeit, Häufigkeit von Myokardinfarkt oder Interventionen am Herz) zeigen würden.

7. Aus diesem Grunde sei bei älteren Männern die Kosten- / Nutzen-Analyse eher negativ zu bewerten.

3 Diskussion

Aufgrund von Studien, die eher im urologischen Umfeld geführt wurden, muss diese Sicht doch differenzierter geklärt werden.

Ad 1) In verschiedenen Artikeln wird die These aufgestellt, dass der Testosteronspiegel beim Mann ab ca. dem vierzigsten Lebensjahr um einen gewissen Betrag konstant abnimmt (Feldman H.A. et al. 2002). Kelsey widerlegte dies vor Kurzem in einer Metaanalyse (Kelsey T.W. et al. 2014), indem er alle verfügbaren epidemiologischen Studien zusammenfasste, die mit gesunden Männern ohne testikuläre oder endokrinologische Grundkrankheit und ohne chronische Krankheit durchgeführt worden waren. Es entstand ein Datenset von 10'097 Werten von Patienten im Alter zwischen 3-101 Jahren. Daraus berechnete er eine optimal angepasste Regressionskurve. Die altersspezifischen Normwerte zeigen einen Abfall des Testosterons zwischen 20-40 Jahren. Danach bleiben sie als Mittelwert auf dieser Höhe bestehen, die Variabilität der Werte nimmt aber mit dem Alter zu, so dass die 95%-Limiten der altersspezifischen Testosteronwerte immer weiter voneinander weichen.

Die Diskussion über Schwellenwert des Testosterons im Serum ist nach der Publikation von Bhasin et al. sehr eingeschränkt worden. Es ist nun in den europäischen und internationalen Richtlinien akzeptiert, dass der untere Normwert verschiedener Altersgruppen bei einem Mindestwert von 12.1 nmol/l liegt. (Bhasin S. et al. 2011) .

Ad 2) Zitzmann, ein Endokrinologe, stellte in einer Arbeit Testosteronspiegel und Symptome zusammen (Zitzmann M. et al. 2006). In einer Population von 434 Männern, die älter als 50 Jahre und eugonadal oder hypogonadal vom Typ LOH waren, wurden aufgrund von möglichen Beschwerden eines Testosteronmangels und morgendlicher Testosteronspiegel durch eine Grenzwert-Optimierung Schwellenwerte für die Symptome errechnet. So entstanden Zuordnungen von Symptomatik und Testosteronspiegel, die in der Klinik häufig angewandt werden.

Ad 3) Aufgrund der Darlegungen der obigen beiden Abschnitte kann ein Bereich von absoluter Indikation zur Testosteron-Behandlung definiert werden (der von den Schweizer Autoren übernommen wurde): $<8\text{nmol/l}$. Hier erscheinen typische

Wechseljahrbeschwerden wie bei der Frau und gleichzeitig die ersten vaskulären Symptome in Form von erektiler Dysfunktion, die dem Herzinfarkt nur wenige Jahre vorausgehen. Ein Bereich von relativer Indikation, bei dem eine eindeutige Mangel-Krankheit noch nicht aufgetreten ist, aber häufig schon körperliche (Libidoverlust, Kraftverlust, Schlafstörung, Schmerzen) und psychische (Gefühl von Depressivität, Angst- und Konzentrationsstörung) Beschwerden oder Begleitkrankheiten (metabolisches Syndrom mit Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2) auftreten, ist 8-12nmol/l. Dies führt eigentlich in allen Guidelines zur Forderung, dass Beschwerden und Testosteronspiegel zusammen erst die Diagnose eines Testosteron-Defizits ergeben dürfen.

Ad 4) Saad untersuchte in der Population zweier Registrierungsstudien mit 561 Männern die Frage, ob bezüglich Testosteron-Wirkung in der Behandlung von Männern, die jünger als 65 Jahre alt waren, und solchen, die älter als 65 Jahre alt waren, ein Unterschied bestehe (Saad F et al. 2015b). Die Effekte auf Körperzusammensetzung, metabolische Faktoren, Psyche und Sexualität waren identisch.

Ad 5) Die in den schweizerischen Publikationen viel zitierten Nebenwirkungen sind kardiovaskuläre und Prostata-spezifische. Die Diskussion um die möglichen kardiovaskulären Nebenwirkungen gehen vorwiegend auf drei Publikation (Basaria S. et al. 2010), (Xu L. et al. 2013) und (Vigen R. et al. 2013) zurück, die in der Laienpresse viel besprochen wurden. Die FDA publizierte daraufhin verschiedene Erklärungen. In einer davon, die 2014 veröffentlicht wurde, gehen die Kommissions-Mitglieder detaillierter auf diese genannten Studien ein (U.S. Food and Drug Administration 2014): Zur Basaria-Studie machten sie die Einschränkung, dass die Studie nicht auf die Untersuchung von Nebenwirkungen angelegt worden sei (und die erhobenen Resultate bezüglich Nebenwirkungen deshalb keine Aussage zulassen würden) und dass unter kardialen Nebenwirkungen eine Unzahl von harmlosen Ereignissen mitsummiert worden seien. Bei den harten kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, kardiovaskuläre Intervention) seien die Unterschiede nicht mehr signifikant.

Zur Xu-Metanalyse schränkten sie ein, dass die Auswahl der eingeschlossenen Studien in vielerlei Hinsicht eine heterogene Population ergeben habe, speziell für

Komorbiditäten und vorbestehendem kardiovaskulären Risiko. Zudem sei der erste Zielwert der Sicherheit sehr weit gefasst, da die harten kardiovaskulären Ereignisse keinen Unterschied ergeben hätten.

Die Vigen-Studie sei selbst in der Wissenschaftswelt stark angegriffen worden, so dass die Resultate der ursprünglichen Publikation mehrfach korrigiert werden mussten. Die Inzidenzen für kardiovaskuläre Ereignisse seien durch eine Unzahl von Variablen neu gewichtet worden, so dass danach das Gegenteil der Aussage aufgrund der Rohdaten resultiert habe. Zudem hätten in der Studie verschiedene systematische Mängel bestanden.

Aus diesen Gründen kann die FDA eine Erhöhung von kardiovaskulären Ereignissen aufgrund dieser Studien nicht befürworten. In der weiteren Literatur führen die Kommissions-Mitglieder eine Studie von Shores (Shores M.M. et al. 2012) an, die wissenschaftlich nachvollziehbar zum Resultat komme, dass eine Testosteron-Behandlung kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ergebe, sondern dies reduziere. Die FDA zieht als Schlussfolgerung, dass zum jetzigen Zeitpunkt eine Zunahme des kardiovaskulären Risikos unter Testosteron-Behandlung nicht nachgewiesen sei.

Morgentaler publizierte 2006 einen Artikel (Morgentaler A. 2006), welche Fakten zur These der Testosteronabhängigkeit des Prostata-Carcinoms geführt hatten und diskutiert diese These, die letztlich auf dem Fallbericht eines Patienten beruht und seither nie mehr in Studien belegt werden konnte. 2009 veröffentlichte er ein Sättigungsmodell für die Androgen-Rezeptoren der Prostata (Morgentaler A., Traish A.M. 2009), mit dem er erklären konnte, warum Testosteron beim Androgen-deprivierten Mann zu einem Wachstum des Prostata-Carcinoms führt, beim hypogonadalen oder eugonadalen Mann aber nicht. Dieses Modell wird heute allgemein akzeptiert und führte zu Revisionen der Guidelines, so dass bei kurativ behandeltem Prostata-Carcinom nach einem Jahr die Testosteron-Behandlung durchgeführt werden kann. Dies wird unterstützt durch den Langzeitverlauf einer Testosteron-Behandlung mit Nebido bei insgesamt 1'023 Männern mit mittlerer Beobachtungszeit von 5 Jahren und längster Beobachtungszeit von 18 Jahre (Haider A. et al. 2015). Es wurde eine geringere Inzidenz des Prostata-Carcinoms im Vergleich zur Gesamtbevölkerung gefunden.

Ad 6) Sharma veröffentlichte kürzlich eine Metaanalyse aus retrospektiven Beobachtungsstudien (Sharma R. et al. 2015), in der er bei 83'010 Patienten zeigen konnte, dass bei Männern mit korrekter Dosierung der Testosteron-Behandlung im Vergleich zu nicht behandelten hypogonadalen Männern oder zu niedrig behandelten Patienten die Inzidenz für Herzinfarkt, Hirnschlag und Gesamtmortalität abnahm. Eine entsprechende Metaanalyse für das Prostata-Carcinom existiert noch nicht. Zusätzlich ist ein Vorteil für den Patienten bezüglich sogenannter Surrogat-Marker (Gewicht, viszerale Fettmasse, Blutdruck, Cholesterinspiegel, Blutzucker u.a.) soweit nachgewiesen (Yassin D.J. et al. 2014; Francomano D. et al. 2014; Kapoor D. et al. 2006; Saad F. et al. 2015c; Yassin A.A., Doros G. 2013), dass aus ethischen Gründen die geforderten doppel-blind, randomisierten Studien nicht mehr erbracht werden können.

Ferner ist es darauf hinzuweisen, dass die Unterbrechung einer bestehenden Testosteronbehandlung zu Verschlechterungen in den metabolischen und kardiovaskulären Risikofaktoren führt. Eine Wiederaufnahme der Therapie kann dies wieder reduzieren. (Yassin A.A. et al. 2015; Saad F et al. 2015a).

Ad 7) In der allgemeinen Fachliteratur lässt sich folgendes zu Kosten und Nutzen der Testosteron-Behandlung finden:

Nutzen: Verbesserung der Libido, der erektilen Dysfunktion v.a. bei jüngeren Patienten, der Stimmung und von Ängstlichkeit, der kognitiven Fähigkeiten, der physischen Kraft, eine Abnahme des Gesamtgewichts, speziell der Fettmasse, eine Zunahme der Muskelmasse, Verminderung des Bauchumfanges, Verbesserung der Lipide, des Zuckerstoffwechsels und des Blutdrucks und der Knochendichte.

Kosten: Die Frage der kardiovaskulären Nebenwirkungen ist nicht definitiv geklärt. Es gibt aber wissenschaftlich saubere Hinweise, dass das Risiko durch eine Testosteron-Behandlung nicht ansteigt, sondern sogar gesenkt werden kann. Unter der Testosteron-Behandlung besteht ein Restrisiko für das Auftreten eines Prostata-Carcinoms, wobei die Prognose günstiger ausfallen kann als beim Testosteron-Defizit selber. Die benigne Prostatahyperplasie wird nur bei bereits ausgeprägten obstruktiven Symptomen durch eine leichte Volumenzunahme der Drüse verstärkt. Eine Polyglobulie mit Erhöhung des Hämatokrit kann auftreten,

scheint aber ein Indiz für das Vorliegen einer obstruktiven Schlafapnoe zu sein. Diese selber wird durch die Testosteron-Therapie nicht verstärkt.

Unabhängig von dieser Frage erscheint in der neueren Literatur immer wieder eine erweiterte Indikation zur Testosteron-Behandlung: Therapie-resistente Adipositas bei Männern, speziell mit viszeraler Fettverteilung, und schlecht einstellbarer Diabetes mellitus Typ 2 (Müller B. 2000).

So betrachtet ist die Testosteron-Behandlung nicht eine einfache Anti Aging-Massnahme für den älteren Mann. In genau definierten klinischen Situationen überwiegen die Vorteile einer Testosteron-Behandlung die möglichen Nachteile, die aber durch eine sorgfältige Nachkontrolle der Patienten gemildert werden können.

Die gleichen Fragen bewegten achtzehn Experten aus Urologie und Endokrinologie an einer Konsensuskonferenz am 1. Oktober 2015 in Prag (Morgentaler A., Zitzmann M., Traish A. M., Fox A. 2015). Die Ergebnisse sind aber noch nicht veröffentlicht. Die wissenschaftliche Aufarbeitung der Fragen, die in der schweizerischen Fachliteratur aufgeworfen wurden, ist im Gange.

4 Schlussfolgerungen

Die Diskussion zwischen den verschiedenen medizinischen Disziplinen muss international, europäisch und schliesslich national weitergeführt werden, um in der Frage Testosteron-Defizit und –Behandlung einen Konsensus zu finden. Dieser betrifft auch eine einheitliche Namensgebung. Insbesondere scheint mir aus schweizerischer Sicht dafür eine starke Einbeziehung der endokrinologischen Gesellschaften wichtig zu sein. Die Entscheide dieser Konsensus-Gespräche müssen dann breit in der medizinischen Fachwelt veröffentlicht werden und speziell nach unten in die nationalen Gesellschaften getragen werden.

5 Literaturverzeichnis

Basaria S. et al. (2010): Adverse events associated with testosterone administration. In: *N. Engl. J. Med.* 363 (2), S. 109–122. DOI: 10.1056/NEJMoa1000485.

Behrens R. (2013): Androgendefizienz bei älteren Männern. Indikation, Vorteile und Tücken der Testosteronersatztherapie. In: *Ars Medici* (Dossier V), S. 20–23.

Bhasin S. et al. (2011): 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. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 96 (8), S. 2430–2439. DOI: 10.1210/jc.2010-3012.

Borchard-Tuch C. (2013): Aging Male. Testosteronersatztherapie und Prostatakarzinom. In: *Ars Medici* (Dossier V), S. 24–25.

Bucher J., Christ E.R. (2014): Klinik und Diagnose von Hypogonadismus und Andropause. In: *Therapeutische Umschau* 71 (4), S. 221–227. DOI: 10.1024/0040-5930/a000505.

Christ-Crain M. et al. (2004): Is there a clinical relevance of partial androgen deficiency of the aging male? In: *The Journal of urology* 172 (2), S. 624–627. DOI: 10.1097/01.ju.0000135303.96496.ee.

Dohle G.R. et al. (2013): Leitlinie Männlicher Hypogonadismus. In: *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology* 10 (5-6), S. 279–292.

Feldman H.A. et al. (2002): Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 87 (2), S. 589–598. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8201.

Francomano D. et al. (2014): Effects of five-year treatment with testosterone undecanoate on metabolic and hormonal parameters in ageing men with metabolic syndrome. In: *Int J Endocrinol* 2014, S. 1–9. DOI: 10.1155/2014/527470.

- Haider A. et al. (2015): Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. In: *J. Urol.* 193 (1), S. 80–86. DOI: 10.1016/j.juro.2014.06.071.
- Kapoor D. et al. (2006): Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. In: *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 154 (6), S. 899–906. DOI: 10.1530/eje.1.02166.
- Kelsey T.W. et al. (2014): A Validated Age-Related Normative Model for Male Total Testosterone Shows Increasing Variance but No Decline after Age 40 Years. In: *Plos One*. DOI: 10.1371/journal.pone.0109346.g005.
- Morgentaler A. (2006): Testosterone and Prostate Cancer: An Historical Perspective on a Modern Myth. In: *European Urology goes Platinum* 50 (5), S. 935–939. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.06.034.
- Morgentaler A., Traish A.M. (2009): Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. In: *Eur. Urol.* 55 (2), S. 310–320. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.09.024.
- Morgentaler A., Zitzmann M., Traish A. M., Fox A. (2015): International expert consensus conference on testosterone deficiency and its treatment held in Prague, Czech Republic. In: *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male* 18 (4), S. 205–206. DOI: 10.3109/13685538.2015.1106469.
- Müller B., Rüedi B. (2000): Testosterontherapie des Hypogonadismus. In: *Schweizerische Aerztezeitung* 46, 2000 (46), S. 2589–2593.
- Nigro N. et al. (2014): Hormonersatzbehandlung in der Andropause – Nutzen und Risiken. In: *Therapeutische Umschau* 71 (4), S. 229–237. DOI: 10.1024/0040-5930/a000506.
- Saad F et al. (2015a): Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies. In: *International journal of obesity (2005)*. DOI: 10.1038/ijo.2015.139.

Saad F et al. (2015b): Elderly men over 65 years of age with late-onset hypogonadism benefit as much from testosterone treatment as do younger men. In: *Korean journal of urology* 56 (4), S. 310–317. DOI: 10.4111/kju.2015.56.4.310.

Saad F. et al. (2015c): Effects of long-term testosterone replacement therapy, with a temporary intermission, on glycemic control of nine hypogonadal men with type 1 diabetes mellitus - a series of case reports. In: *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male* 18 (3), S. 164–168. DOI: 10.3109/13685538.2015.1034687.

Sharma R. et al. (2015): Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. In: *European heart journal* 36 (40), S. 2706–2715. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv346.

Shores M.M. et al. (2012): Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97 (6), S. 2050–2058. DOI: 10.1210/jc.2011-2591.

Swiss Society for Endocrinology and Diabetes (2014): Hormonal and nutritional treatments in anti-aging medicine: A position statement from the Swiss Society for Endocrinology and Diabetes. Online verfügbar unter http://sgedssed.ch/fileadmin/files/6_empfehlungen_fachpersonen/61_richtlinien_fachaerzte/Anti-aging__final.pdf, zuletzt geprüft am 21.11.2015.

U.S. Food and Drug Administration (2014): Citizen_Petition_Denial_Response_from_FDA_CDER_to_Public_Citizen. U.S. Food and Drug Administration. Silver Spring. Online verfügbar unter <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=FDA-2014-P-0258-0003>, zuletzt aktualisiert am 2014.

Vigen R. et al. (2013): Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. In: *JAMA* 310 (17), S. 1829–1836. DOI: 10.1001/jama.2013.280386.

Wang C. et al. (2010): Untersuchung, Behandlung und Überwachung des Altershypogonadismus (Late-onset hypogonadism) des Mannes: ISA-, ISSAM-, EAU-, EAA- und ASA-Empfehlungen. In: *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology* 7 (2), S. 3–10.

Xu L. et al. (2013): Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. In: *BMC medicine* 11, S. 108. DOI: 10.1186/1741-7015-11-108.

Yassin A.A., Doros G. (2013): Testosterone therapy in hypogonadal men results in sustained and clinically meaningful weight loss. In: *Clinical obesity* 3 (3-4), S. 73–83. DOI: 10.1111/cob.12022.

Yassin A.A. et al. (2015): Effects of intermission and resumption of long-term testosterone replacement therapy on body weight and metabolic parameters in hypogonadal in middle-aged and elderly men. In: *Clinical endocrinology*. DOI: 10.1111/cen.12936.

Yassin D.J. et al. (2014): Long-term testosterone treatment in elderly men with hypogonadism and erectile dysfunction reduces obesity parameters and improves metabolic syndrome and health-related quality of life. In: *The journal of sexual medicine* 11 (6), S. 1567–1576. DOI: 10.1111/jsm.12523.

Zitzmann M. et al. (2006): Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91 (11), S. 4335–4343. DOI: 10.1210/jc.2006-0401.