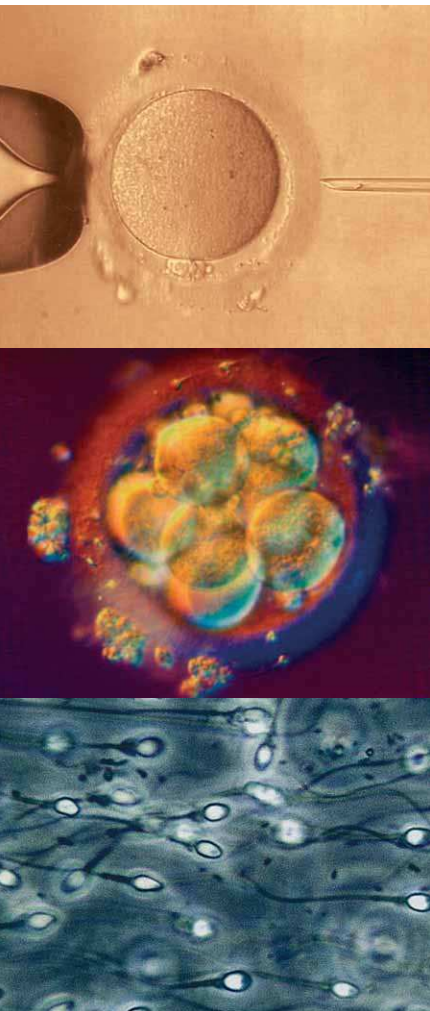


Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



## Untersuchung, Behandlung und Überwachung des Altershypogonadismus (Late-onset hypogonadism) des Mannes: ISA-, ISSAM-, EAU-, EAA- und ASA-Empfehlungen

Nieschlag E, Wang C, Swerdloff RS, Behre HM  
Helstrom WJ, Gooren LJ, Kaufmann JM, Legros JJ  
Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Thompson IM  
Weidner W, Wu FCW

*J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2010; 7 (2), 60-66*

[www.kup.at/repromedizin](http://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

# Untersuchung, Behandlung und Überwachung des Altershypogonadismus (Late-onset hypogonadism) des Mannes: ISA-, ISSAM-, EAU-, EAA- und ASA-Empfehlungen

C. Wang<sup>1</sup>, E. Nieschlag<sup>2</sup>, R. Swerdloff<sup>1</sup>, H. M. Behre<sup>3</sup>, W. J. Hellstrom<sup>4</sup>, L. J. Gooren<sup>5</sup>, J. M. Kaufmann<sup>6</sup>, J.-J. Legros<sup>7</sup>, B. Lunenfeld<sup>8</sup>, A. Morales<sup>9</sup>, J. E. Morley<sup>10</sup>, C. Schulman<sup>11</sup>, I. M. Thompson<sup>12</sup>, W. Weidner<sup>13</sup>, F. C. W. Wu<sup>14</sup>

## ■ Einleitung

Demographische Daten zeigen eindeutig, dass der Anteil der älteren Menschen an der Gesamtbevölkerung stetig zunimmt. Androgenmangel beim alternden Mann ist zum Gegenstand wachsenden Interesses und häufiger Debatten weltweit geworden. Quer- und Längsschnittdaten zeigen, dass Testosteron mit zunehmendem Alter langsam abfällt und dass ein nicht unerheblicher Anteil der Männer über 60 Jahre Serumtestosteronwerte unterhalb der unteren Normalwerte für junge Männer (20–30 Jahre alt) hat [1–4]. Die wichtigsten Fragen, die diese Beobachtungen aufwerfen, sind, ob ältere hypogonadale Männer von einer Testosteronbehandlung profitieren und mit welchen Risiken eine derartige Intervention verbunden ist.

In den vergangenen 10 Jahren konnte gezeigt werden, dass eine Androgenbehandlung hypogonadaler Männer positive Effekte auf multiple Zielorgane hat und jüngste Studien zeigen, dass eine Testosteronbehandlung älterer Männer ähnliche positive Effekte wie bei jüngeren Männern hervorruft. Dies wurde vom „Institute of Medicine“ in dem Band „Testosterone and Aging: Clinical Research Directions“ [5] ausführlich erfasst und zusammengestellt. Daten zu den langfristigen Effekten einer Testos-

terontherapie bei der älteren Bevölkerung sind vorwiegend auf Effekte auf die Körperzusammensetzung und die Knochenmasse beschränkt [6–11]. Bisher fehlen Studien, die sich mit den Kernfragen der Effekte des Testosterons auf die vom Patienten berichteten Parameter und auf funktionale Vorteile beziehen, die die physische und geistige Hinfälligkeit der Älteren aufhalten oder ihre Lebensqualität verbessern. Spezifische Daten zum Risiko für Prostata und kardiovaskuläres System sind noch erforderlich.

## ■ Entstehungsgeschichte dieser Empfehlungen

Fachgesellschaften haben in jüngster Vergangenheit Richtlinien für die Testosteronbehandlung junger hypogonadaler Männer veröffentlicht [12–14]. Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Überwachung des Altershypogonadismus (Late-onset hypogonadism, LOH) wurden von der „International Society for the Study of the Aging Male“ (ISSAM) im Jahre 2002 erstmalig veröffentlicht [15]. Im Jahre 2005 stellte eine Fachgruppe aus der „International Society of Andrology“ (ISA), der ISSAM und der „European Association of Urology“ (EAU) spezifische Empfehlungen für die „Diagnostik, Therapie und Überwachung des Altershypogonadismus“

zusammen. Um eine möglichst weite Leserschaft zu erreichen, wurden diese Empfehlungen im *International Journal of Andrology*, im *Journal of Andrology*, in *Aging Male* und in *European Urology* veröffentlicht [16–19]. Angesichts des wachsenden Interesses der Ärzteschaft an der Behandlung älterer Männer mit Testosteron setzten ISA, ISSAM, EAU, die „European Academy of Andrology“ (EAA) und die „American Society of Andrology“ (ASA) die Arbeit der Fachgruppe fort, sodass Repräsentanten dieser Gesellschaften vertreten waren und zusätzlich Urologen mit einbezogen wurden. Die Mitglieder der Expertengruppe trafen sich 2007 in Berlin und Toronto sowie 2008 in Tampa, um diese Empfehlungen zu überarbeiten. Die Expertengruppe wurde nicht durch finanzielle oder anderweitige Unterstützung seitens der Industrie gefördert. Die überarbeiteten Empfehlungen stützen sich auf eine Auswahl einschlägiger Literaturzitate, die nach der Klasse der Evidenz und dem Grad der Empfehlung wie vom „US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Healthcare Policy and Research“ (1992) vorgegeben sind (Tab. 1).

Um eine möglichst breite interdisziplinäre Leserschaft zu erreichen, wurden diese Empfehlungen unter dem Titel „Investigation, Treatment, and Moni-

Eingegangen und akzeptiert: 02.02.2010

Übersetzung aus dem Englischen von E. und S. Nieschlag<sup>2</sup>. Nachdruck der Übersetzung mit freundlicher Genehmigung der Präsidentin der ISA, C. Wang.

Aus der <sup>1</sup>Division of Endocrinology, Harbor-UCLA Medical Center, and Los Angeles BioMedical Research Institute, Torrance, CA, USA, dem <sup>2</sup>Zentrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Universität Münster, Deutschland, dem <sup>3</sup>Zentrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Universitätsklinikum Halle, Deutschland, dem <sup>4</sup>Department of Urology, Tulane University, New Orleans, Los Angeles, USA, dem <sup>5</sup>Department of Endocrinology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands, dem <sup>6</sup>Department of Endocrinology, Academisch Ziekenhuis, Gent, Belgium, dem <sup>7</sup>Centre Hospitalier Universitaire, Sart-Tilman, Liège, Belgium, der <sup>8</sup>Faculty Life Science, Bar-Ilan University, Ramat-Gan, Israel, dem <sup>9</sup>Centre for Applied Urological Research, Queen's University, Kingston, Canada, der <sup>10</sup>Division of Geriatric Medicine, St. Louis VA Medical Center, St. Louis University, and GRECC, St. Louis, Missouri, USA, dem <sup>11</sup>Department of Urology, Erasme Hospital, University Clinics Brussels, Belgium, dem <sup>12</sup>Department of Urology, University of Texas Health Science Center at San Antonio, Texas, USA, dem <sup>13</sup>Department of Urology and Pediatric Urology, University Hospitals, Justus-Liebig-University, Giessen, Deutschland, und dem <sup>14</sup>Department of Endocrinology, University of Manchester, Manchester Royal Infirmary, Manchester, UK.

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Eberhard Nieschlag, Zentrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Universitätsklinikum Münster, Domagkstraße 11, D-48129 Münster; E-Mail: eberhard.nieschlag@ukmuenster.de

**Tabelle 1:** Art der Evidenz (Klasse) und Stärke der Empfehlung (Grade), die in den Empfehlungen zum Altershypogonadismus verwandt werden

Klasse	Art der Evidenz
1a	Evidenz-basierend auf einer Metaanalyse randomisierter Studien
1b	Evidenz-basierend auf wenigstens einer randomisierten Studie
2a	Evidenz-basierend auf einer kontrollierten Studie mit gutem Design, aber ohne Randomisierung
2b	Evidenz-basierend auf mindestens einer quasi-experimentellen Studie mit gutem Design
3	Evidenz-basierend auf methodisch-hochwertigen, nicht-experimentellen Studien wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fallbeispielen
4	Evidenz-basierend auf Berichten von Expertenkomitees, Expertenmeinungen oder klinischen Erfahrungen anerkannter Experten

Grade der Empfehlungsstärke	Beschreibung der Empfehlung
A	Belegt durch hochwertige klinische Studien, die eine bestimmte Empfehlung aussprechen und auf mindestens einer randomisierten Studie basieren
B	Belegt durch gut durchgeführte, aber nicht randomisierte Studien
C	nicht durch einschlägige klinische Studien belegt

toring of Late-Onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendations“ in verschiedenen Zeitschriften gleichzeitig publiziert (*European Journal of Endocrinology, International Journal of Andrology, Journal of Andrology, International Journal of Impotence Research, Aging Male und European Urology*).

### ■ Empfehlung 1: Definition des Altershypogonadismus

Altershypogonadismus (Late-onset hypogonadism, LOH), der auch als altersassoziiertes Testosteronmangel-Syndrom (Testosterone Deficiency Syndrome, TDS) bezeichnet wird, ist ein klinisches und biochemisches Syndrom, das mit fortschreitendem Alter einhergeht und durch Symptome und Testosteronmangel (Werte unter der Untergrenze für gesunde junge Männer) einhergeht [16–20]. Dieses Krankheitsbild kann mit einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität verbunden sein und die Funktion zahlreicher Organsysteme negativ beeinflussen.

### ■ Empfehlung 2: Klinische Diagnose und Fragebögen

2.1. Um einen behandelbaren Hypogonadismus zu diagnostizieren, bedarf es gegenwärtig des Vorliegens von Symptomen und Zeichen, die auf einen Testosteronmangel schließen lassen (Klasse 3, Grad A)

[12, 16–19]. Das am häufigsten mit Hypogonadismus assoziierte Symptom ist eine erniedrigte Libido (Klasse 3, Grad A) [21, 22]. Zu weiteren Manifestationen des Hypogonadismus gehören: erektile Dysfunktion, erniedrigte Muskelmasse und -kraft, vermehrtes Körperfett, verminderte Knochendichte und Osteoporose, verminderte Vitalität und depressive Verstimmungen. Keines dieser Symptome ist spezifisch für einen Androgenmangelzustand, aber sie können den Verdacht auf einen Testosteronmangel lenken. Eines oder mehrere dieser Symptome müssen durch einen niedrigen Testosteronwert belegt werden (Klasse 3, Grad A) [1, 23–25].

2.2. Fragebögen wie z. B. der „Aging Male Symptom Score“ (AMS) [26, 27] und der „Androgen Deficiency in Aging Men“-Fragebogen (ADAM) [28] werden zur Diagnose des Hypogonadismus wegen niedriger Spezifität nicht empfohlen (Klasse 3, Grad B) [24, 29, 30].

### ■ Empfehlung 3: Labordiagnose

3.1. Patienten mit einem Risiko oder dem Verdacht auf Hypogonadismus müssen gründlich körperlich und labormedizinisch untersucht werden (Klasse 4, Grad A). Vorübergehende Absenkungen des Serumtestosterons, wie sie bei

akuten Erkrankungen auftreten, sollten durch sorgfältige klinische Untersuchungen und wiederholte Hormonmessungen ausgeschlossen werden. Primärer und sekundärer Hypogonadismus kann in allen Altersgruppen und auch beim älteren Mann auftreten. Chronische Krankheiten (wie Diabetes mellitus, chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen, entzündliche Gelenkerkrankungen, Nierenerkrankungen und HIV-Erkrankungen), Adipositas, metabolisches Syndrom und Hämochromatose können Risikofaktoren für einen Hypogonadismus beim älteren Mann sein. Derartige chronische Erkrankungen müssen untersucht und adäquat behandelt werden (Klasse 4, Grad A).

3.2. Zur Bestimmung des Gesamttestosterons sollte eine Serumprobe zwischen 07.00 und 11.00 Uhr gewonnen werden (Klasse 2a, Grad A) [31]. Die Messung des Gesamttestosterons im Serum ist der am besten akzeptierte Parameter zur Etablierung der Diagnose eines Hypogonadismus. Es gibt keine generell akzeptierten unteren Grenzwerte. Es wird aber allgemein akzeptiert, dass ein Gesamttestosteronwert über 12 nmol/L (350 ng/dL) keiner Substitution bedarf. Basierend auf den Daten jüngerer Männer besteht in ähnlicher Weise Konsens, dass Patienten mit Gesamttestosteronwerten unterhalb 8 nmol/L (230 ng/dL) von einer Therapie profitieren werden. Sollte der Gesamttestosteronwert zwischen 8 und 12 nmol/L liegen, kann die wiederholte Bestimmung des Gesamttestosterons zusammen mit dem sexualhormonbindenden Globulin, um das freie Testosteron zu bestimmen, oder die Bestimmung des freien Testosterons durch Äquilibriumdialyse hilfreich sein (s. 3.5 und 3.7) (Klasse 2b, Grad A).

3.3. Die Bestimmung von luteinisierendem Hormon (LH) trägt zur Differenzialdiagnose zwischen primärem und sekundärem Hypogonadismus bei und die Bestimmung von Prolaktin ist indiziert, wenn die Serumtestosteronwerte unter 5,2 nmol/L (150 ng/dL) liegen [32–35] oder wenn ein sekundärer Hypogona-

dismus vermutet wird [12, 36, 37] (Klasse 3, Grad B).

- 3.4. Da es bekanntermaßen Schwankungen zwischen den einzelnen Labormethoden gibt, ist es für den Arzt unerlässlich, ein zuverlässiges Labor zu benützen und sich mit den Referenzwerten für Testosteron dieses Labors vertraut zu machen [38–41] (Klasse 2b, Grad A).
- 3.5. Die gegenwärtig üblichen immunometrischen Methoden zur Bestimmung von Testosteron können zwischen Hypogonadismus und normalem Mann unterscheiden. Die auf Massenspektrometrie basierenden Methoden sind jedoch richtiger und genauer [39–41] (Klasse 2b, Grad A) und werden zunehmend als die Methode der Wahl für die Bestimmung von Serumtestosteron betrachtet.
- 3.6. Die Bestimmung von freiem oder bioverfügbarem Testosteron sollte erwogen werden, wenn die Konzentration des Gesamttestosterons im Serum nicht zur Diagnose Hypogonadismus passt, was insbesondere bei adipösen Männern der Fall sein kann. Es gibt keine generell akzeptierten unteren Grenzwerte für das freie Testosteron zur Etablierung der Diagnose Hypogonadismus. Freie Testosteronwerte unter 225 pmol/L (65 pg/mL) können jedoch eine Indikation zur Testosteronbehandlung unterstützen [37, 38, 42] (Klasse 3, Grad C). Grenzwerte für das bioverfügbare Testosteron sind stark methodenabhängig und nicht einheitlich [38].
- 3.7. Die Äquilibriumdialyse ist der Goldstandard für die Messung des freien Testosterons. Auf Immunoassays basierende Assays zur Bestimmung des freien Testosterons werden häufig angeboten, liefern aber keine zuverlässige Messung des freien Testosterons; sie sollten deshalb nicht eingesetzt werden [43, 44]. Dagegen liefert die Messung des SHBG im Serum zusammen mit einem zuverlässig bestimmten Gesamttestosteron die Möglichkeit, das freie Testosteron zu berechnen (Klasse 2b, Grad A). Das so berechnete freie Testosteron korreliert gut mit dem durch Äquilibriumdialyse gemessenen freien Testosteron [38, 42].

Gegenwärtig laufen Bemühungen, die Testosteronbestimmungen zu standardisieren und Übereinstimmung bei den Standards für die Testosteronmessung und für richtige Referenzbereiche zu erstellen, in dem die „liquid chromatography“ Massenspektrometrie (LC-MS) für die Routinebestimmung von Testosteron entwickelt werden. Internationale Referenzstandards, Charakterisierungen der Methodologie und auf Bevölkerungsquerschnitten basierende Referenzwerte für freies Testosteron auf der Basis von Äquilibriumdialyse werden benötigt. Wenn Einigkeit über die Verwendung der Äquilibriumkonstanten für die Testosteronbindung an SHBG und Albumin erreicht wird, wird eine verbesserte Berechnung des freien Testosterons möglich sein [38].

- 3.8. Testosteron im Speichel kann durchaus als Ersatz für das freie Testosteron benützt werden, kann aber noch nicht für die allgemeine Anwendung empfohlen werden, da die Methodologie noch nicht standardisiert ist und Messbereiche für den erwachsenen Mann in den meisten Krankenhaus- und Referenzlaboratorien nicht zur Verfügung stehen [45] (Klasse 3, Grad B).
- 3.9. Veränderungen in anderen endokrinen Systemen sind mit dem Alter assoziiert (z. B. Östradiol, Wachstumshormon [GH] und DHEA), aber die Bedeutung dieser Veränderungen wird noch nicht vollständig verstanden. Bestimmungen von Östradiol, Schilddrüsenhormonen, Kortisol, DHEA, DHEA-S, Melatonin, GH und Insulin-like growth factor 1 sind nicht indiziert, wenn nicht andere endokrine Störungen aufgrund der klinischen Symptome beim Patienten vermutet werden [12] (Klasse 2, Grad A).

#### ■ Empfehlung 4: Bewertung der Behandlungsergebnisse und Entscheidung über Fortsetzung der Therapie

Ziel der Behandlung sollte die Verbesserung der Symptome des Testosteronmangels sein. Die Behandlung sollte abgesetzt werden, wenn nicht innerhalb

eines vernünftigen Zeitrahmens eine Besserung der klinischen Manifestationen beobachtet wird (3–6 Monate ist ein vernünftiger Zeitraum für eine Verbesserung der Libido und der Sexualfunktionen, der Muskelfunktion und einer Verminderung des Körperfetts; eine Verbesserung der Knochendichte benötigt einen längeren Zeitraum) (Klasse 1b, Grad A).

#### ■ Empfehlung 5: Körperzusammensetzung

Bei hypogonadalen Männern wird durch Testosterongabe die Körperzusammensetzung verbessert (Verminderung der Fettmasse, Zunahme der fettfreien Körpermasse) [5, 7, 9, 10, 46] (Klasse 1b, Grad A). Neuere Daten, die allerdings noch durch größere Studien bestätigt werden müssen, legen nahe, dass infolge dieser Verbesserungen der Körperzusammensetzung auch die Muskelfunktion sowie eine metabolische und kardiovaskuläre Dysfunktion positiv beeinflusst werden.

#### ■ Empfehlung 6: Knochendichte und Frakturrate

Osteopenie, Osteoporose und Frakturen treten bei jüngeren und älteren hypogonadalen Männern häufiger auf [47]. Unter Testosterontherapie nimmt die Knochendichte bei hypogonadalen Männern in allen Altersgruppen zu [8, 11, 48] (Klasse 1b, Grad A). Daten über Frakturaten unter Testosterontherapie liegen noch nicht vor, und so bedürfen die positiven Langzeitwirkungen des Testosterons auf den Knochen weiterer Bestätigung. Die Messung der Knochendichte in 2-jährigen Intervallen ist bei hypogonadalen Männern anzuraten, bei allen Männern mit Osteopenie sollten Testosteronmessungen im Serum vorgenommen werden [49, 50].

#### ■ Empfehlung 7: Testosteron und Sexualfunktionen

- 7.1. Bei der ersten Untersuchung aller Männer mit erektiler Dysfunktion und/oder verminderter Libido sollte Serumtestosteron gemessen werden. Diese Dysfunktionen – mit oder ohne Testosteronmangel – können durch Komorbiditäten bedingt sein (z. B. Diabetes mellitus, Hyperprolaktinämie, metabolisches



Syndrom, Harnwegsobstruktion, periphere Gefäßkrankheit oder Medikamente [51] (Klasse 2a, Grad A).

- 7.2. Männer mit erektiler Dysfunktion und/oder verminderter Libido sind Kandidaten für eine Testosterontherapie (Klasse 2a, Grad A). Fehlendes Ansprechen auf eine Testosterontherapie erfordert eine erneute Diagnostik, um die kausalen, für die erektile Dysfunktion verantwortlichen Mechanismen abzuklären (s. 7.4.).
- 7.3. Bei einem klinischen Bild des Testosteronmangels und grenzwertigen Testosteronkonzentrationen kann ein kurzer (z. B. für 3 Monate) therapeutischer Versuch mit Testosteron gerechtfertigt sein. Wenn jedoch ein positiver Effekt ausbleibt, muss die Testosteronbehandlung wieder abgesetzt werden. Ein befriedigendes Ansprechen auf die Therapie kann aber auch ein Placeboeffekt sein, sodass eine fortgesetzte Diagnostik anzuraten ist, bevor zu einer Dauertherapie übergegangen wird [52] (Klasse 2a, Grad B).
- 7.4. Es gibt Hinweise auf einen therapeutischen Synergismus bei kombinierter Anwendung von Testosteron und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren bei hypogonadalen oder grenzwertig eugonadalen Männern [53, 54] (Klasse 1b, Grad B). Diese Daten sind allerdings noch als vorläufig zu betrachten und bedürfen weiterer Studien. Die kombinierte Behandlung sollte jedoch bei hypogonadalen Patienten mit erektiler Dysfunktion erwogen werden, die auf eine der beiden Therapien nicht adäquat reagieren. Es ist nicht klar, ob Männer mit Hypogonadismus und erektiler Dysfunktion zuerst mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-I), Testosteron oder einer Kombination aus beiden behandelt werden sollten.

### ■ Empfehlung 8: Testosteron und Übergewicht, metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2

- 8.1. Viele Komponenten des metabolischen Syndroms (Übergewicht, erhöhter Blutdruck, Dyslipidämie,

verschlechterte Glukosetoleranz und Insulinresistenz) sind auch bei hypogonadalen Männern zu beobachten. Zahlreiche epidemiologische Studien haben die enge Beziehung zwischen Übergewicht und niedrigen Serumtestosteronwerten bei gesunden Männern aufgezeigt [55]. Adipöse Männer mit 20–64 % Übergewicht haben niedrige Werte von gesamtem und freiem Testosteron [56]. Das metabolische Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 sind mit niedrigem Serumtestosteron assoziiert [25, 55, 57–62]. Serumtestosteron sollte bei Männern mit Typ-2-Diabetes und Symptomen des Testosteronmangels gemessen werden (Klasse 2b, Grad A).

- 8.2. Der Einfluss des Testosterons auf die Kontrolle des Blutzuckers bei Männern mit Diabetes sind weniger gut gesichert [63–65]. Es ist verfrüht, eine Testosterontherapie zur Behandlung des metabolischen Syndroms oder des Diabetes mellitus bei fehlenden Laborwerten oder klinischen Symptomen des Hypogonadismus zu empfehlen. Bei Männern mit Hypogonadismus sowie Diabetes und/oder metabolischem Syndrom kann die Testosteronbehandlung wegen klassischer hypogonadaler Symptome durchaus auch, allerdings noch ungesicherte, Effekte auf ihre metabolische Situation haben (Klasse 2a, Grad B).

### ■ Empfehlung 9: Prostatakarzinom und benigne Prostatahyperplasie (BPH)

- 9.1. Gegenwärtig gibt es keinerlei schlüssige Beweise, dass eine Testosterontherapie das Risiko für ein Prostatakarzinom oder eine BPH erhöht [66, 67]. Es gibt ebenfalls keine Beweise dafür, dass eine Testosteronbehandlung ein subklinisches Prostatakarzinom in ein klinisch manifestes Prostatakarzinom verwandelt (Klasse 4, Grad C). Es ist jedoch unbestritten, dass Testosteron bei Männern mit lokal fortgeschrittenem und metastasierendem Prostatakarzinom das Wachstum stimuliert und die Symptome verschlechtert [68, 69] (Klasse 2a, Grad A). Gegenwärtig fehlen noch

Daten von optimal konzipierten Studien mit ausreichender Patientenzahl zur Prostataerkrankung, um festzustellen, ob von einer Testosteronsubstitution ein zusätzliches Risiko ausgeht. Ältere hypogonadale Männer (> 45 Jahre) müssen über die potenziellen Risiken und Vorteile einer Testosteronsubstitution vor der Behandlung beraten und während der Behandlung sorgfältig überwacht werden (Klasse 3, Grad A).

- 9.2. Vor einer Testosterontherapie muss das Risiko eines Patienten für ein Prostatakarzinom abgeschätzt werden; dazu gehören mindestens die digitale rektale Untersuchung (DRU) und die Messung des PSA (PSA) im Serum. Darüber hinaus kann die Risikoabschätzung durch Einschluss anderer Risikofaktoren wie Alter, Familiengeschichte, Ethnizität/Rasse verbessert werden. Verschiedene Hilfsmittel wurden entwickelt, um dem Arzt bei der Einschätzung des Risikos auf ein Prostatakarzinom behilflich zu sein (z. B. der Online-Prostata-Karzinomrisiko-Berechner) [70, 71]. Diese Hilfsmittel sind bisher nicht für Patienten mit Altershypogonadismus validiert worden. Falls der Patient und der behandelnde Arzt den Eindruck haben, dass das Risiko relativ hoch ist, sind weitere Untersuchungen wünschenswert [71, 72] (Klasse 2a, Grad B). Allerdings werden ultrasonographische Untersuchungen oder Biopsien der Prostata vor einer Behandlung nicht routinemäßig empfohlen.
- 9.3. Nach Beginn einer Testosterontherapie sollte die Prostata nach 3–6 sowie nach 12 Monaten und danach mindestens 1× jährlich kontrolliert werden (Klasse 3, Grad C). Sollte das Risiko des Patienten für ein Prostatakarzinom einigermaßen hoch sein (auffälliger Tastbefund bei DRU; Anstieg des PSA oder Anstieg des Risikos unter Verwendung der oben aufgeführten Faktoren) sind transrektale, ultraschallgeführte Biopsien der Prostata indiziert [73–76] (Klasse 2b, Grad A).
- 9.4. Ernste Symptome des unteren Harntraktes (LUTS), wie sie durch einen hohen (> 21) „Internationa-

len Prostata Symptom Score“ (IPSS) infolge einer BPH auftreten, bilden eine relative Kontraindikation gegen eine Testosterontherapie (obwohl es keine überzeugenden Daten gibt, die eine Exazerbation der LUTS oder eine akute Harnverhaltung durch Testosteronbehandlung beweisen) (Klasse 3, Grad C). Nach einer erfolgreichen Behandlung der Obstruktion der unteren Harnwege besteht diese Kontraindikation nicht mehr (Klasse 4, Grad C).

- 9.5. Patienten, deren Prostatakarzinom erfolgreich behandelt wurde und die an den nachgewiesenen Symptomen eines Hypogonadismus leiden, sollte eine Testosterontherapie nach einem angemessenen Zeitraum nicht vorenthalten werden, wenn es keine klinischen oder Laborzeichen mehr für die Erkrankung gibt [77–80]. Da es Langzeitstudien zu dieser Fragestellung nicht gibt, muss sich der Arzt von seiner klinischen Urteilsfähigkeit und seiner Kenntnisse der Vor- und Nachteile einer Testosterontherapie in dieser Situation leiten lassen [81, 82] (Klasse 2b, Grad C). Die Risiken und Vorteile müssen ausführlich mit dem Patienten diskutiert und von ihm verstanden werden, die Nachsorge muss besonders sorgfältig erfolgen.

### ■ Empfehlung 10: Behandlung mit Testosteron und Applikationsformen

- 10.1. Zur Substitutionstherapie sollten Präparate mit natürlichem Testosteron verwandt werden. Gegenwärtig erhältliche intramuskuläre, subdermale, transdermale, orale und bukkale Testosteronpräparate sind sicher und effektiv (Klasse 1b, Grad A). Der behandelnde Arzt sollte ausreichendes Wissen und angemessene Erfahrung sowohl über die Pharmakokinetik als auch die Vor- und Nachteile der einzelnen Präparationen haben. Die Auswahl des Präparates sollte eine gemeinsame Entscheidung des aufgeklärten Patienten und des Arztes sein [83].
- 10.2. Da das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen (insbesondere eines erhöhten Hämatokrits oder eines Prostatakarzinoms) [84] ein schnelles Absetzen der Testosteronsubstitution erforderlich macht, werden kurzwirkende Präparate vor langwirkenden Depotpräparaten bei der Erstbehandlung von LOH-Patienten bevorzugt (Klasse 4, Grad C).
- 10.3. Die gegenwärtige Datenlage ist nicht ausreichend, um die optimalen Serumtestosteronwerte im Hinblick auf Effizienz und Sicherheit festzulegen. Zurzeit erscheinen mittel- bis niedrignormale Werte im Bereich junger Erwachsener als therapeutisches Ziel erstrebenswert [85]. Konstant supraphysiologische Werte müssen vermieden werden. Es gibt keine Beweise für oder gegen die Notwendigkeit, den zirkadianen Rhythmus des Testosterons im Serum nachzuahmen (Klasse 3, Grad B).
- 10.4. Übergewichtige Männer tendieren häufiger zu unerwünschten Nebenwirkungen [83, 85] (Klasse 2b, Grad B).
- 10.5.  $17\alpha$ -alkylierte Androgenpräparate wie z. B. das  $17\alpha$ -Methyltestosteron sind wegen ihrer potenziellen Lebertoxizität obsolet und sollten nicht mehr verschrieben werden (Klasse 2b, Grad A).
- 10.6. Für die Empfehlung einer Substitution mit DHT beim alternden Mann fehlen ausreichende Belege; auch andere Androgenpräparate außer Testosteron, wie DHEA, DHEA-S, Androstendiol oder Androstendion, werden nicht empfohlen (Klasse 1b, Grad A).
- 10.7. Humanes Choriongonadotropin (hCG) stimuliert die Testosteronproduktion in den Leydig-Zellen, wenn auch beim älteren Mann in einem geringeren Ausmaß als beim jüngeren Mann. Wegen der höheren Kosten und da nicht genügend Information über die erwünschten und unerwünschten Wirkungen einer hCG-Behandlung beim älteren Mann vorliegen, kann diese Therapie beim Altershypogonadismus nicht empfohlen werden, es sei denn, dass gleichzeitig Fertilität erwünscht ist (Klasse 1b, Grad B).
- 10.8. Antiöstrogene und Aromataseinhibitoren können die endogenen Testosteronspiegel erhöhen (Klasse 2b, Grad B). Allerdings gibt es nicht genügend Untersuchungen, um ihre Anwendung zu empfehlen. Selektive Androgenrezeptor-Modulatoren (SARMs) befinden sich in der Entwicklung, sind klinisch aber noch nicht zugänglich. Viele dieser Substanzen können nicht aromatisiert werden und die Risiken ihrer Langzeitanwendung sind unklar.

### ■ Empfehlung 11: Nebenwirkungen und Überwachung

- 11.1. Eine Testosteronbehandlung ist bei Männern mit Prostata- oder Mammakarzinom kontraindiziert (Klasse 3, Grad A). Eine relative Kontraindikation für eine Testosteronbehandlung besteht bei Männern mit einem hohen Risiko, ein Prostatakarzinom zu entwickeln. Es ist unklar, ob ein lokalisiertes niedriggradiges (Gleason-Score < 7) Prostatakarzinom eine relative oder absolute Kontraindikation für eine Testosteronbehandlung darstellt (s. Empfehlung 9; Klasse 4, Grad C) [83, 86, 87].
- 11.2. Männer mit einer deutlichen Erythrozytose (Hämatokrit > 52 %; Klasse 3, Grad A), unbehandelter obstruktiver Schlafapnoe (Klasse 3, Grad B), unbehandelter schwerer Herzinsuffizienz (Klasse 3, Grad B) sollten nicht mit Testosteron behandelt werden, bevor diese Komorbiditäten zurückgegangen sind [83, 88].
- 11.3. Eine Erythrozytose kann sich bei älteren Männern während einer Testosterontherapie insbesondere mit injizierbaren Testosteronpräparaten entwickeln. Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes sind indiziert, d. h. vor Behandlung, dann nach 3–4 und nach 12 Monaten während des ersten Jahres, und danach in jährlichem Abstand. Während es noch nicht völlig geklärt ist, welcher kritische Grenzwert nicht überschritten werden sollte, kann eine Dosisanpassung und/oder ein gelegentlicher Aderlass erforderlich sein, um den Hämatokrit unter 52–55 % zu halten [12, 82, 83] (Klasse 3, Grad A).

### ■ Empfehlung 12: Zusammenfassung

Alter an sich ist keine Kontraindikation für eine Testosteronbehandlung. Bei älteren Männern ist jedoch eine individu-

elle Diagnostik von Komorbiditäten (als mögliche Ursache der Symptome) und eine Abwägung der möglichen Risiken gegenüber den positiven Effekten einer Testosterontherapie besonders wichtig (Klasse 2a, Grad A).

### Schlussfolgerung

Die Diagnose des Altershypogonadismus (LOH) basiert auf den Symptomen und konstant niedrigen Serumtestosteronwerten. Die Vor- und Nachteile einer Testosterontherapie müssen eindeutig mit dem Patienten diskutiert werden und Risikofaktoren im Hinblick auf die Prostata und andere Organe müssen vor einer Therapie erwogen werden. Die Effekte der Testosterontherapie müssen überwacht werden. Wenn es keine Verbesserung der Symptome des Testosteronmangels gibt, sollte die Behandlung abgesetzt und der Patient auf andere mögliche Ursachen seiner klinischen Beschwerden hin untersucht werden.

### Interessenskonflikte

R. S. Swerdloff hat Zuschüsse, Beihilfen, Forschungsmaterialien und Vortragshonorare von den folgenden Firmen erhalten: Acrux, Ardana, Auxillium, Clarus, GlaxoSmithKline, Indevus, Organon, Pierre Fabre, Solvay Pharmaceuticals und Repros. H. M. Behre und E. Nieschlag haben Honorare für Vorträge zum Thema Testosteron erhalten. J. J. Legros hat Vortragshonorare von Organon erhalten. A. Morales hat Forschungsbeihilfen von Solvay Pharmaceuticals erhalten. C. Wang hat Beraterhonorare von Indevus und Forschungsmaterialien bzw. -beihilfen von Acrux, Indevus, Met et P, Clarus Therapeutics und Besins Health Care erhalten.

### Literatur:

1. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, Clark RV, McKinlay JB. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4241–7.
2. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. 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.
3. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. 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.
4. Wu FC, Tajar A, Pye SB, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, Huhtaniemi IT, Kula K, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2737–45.

5. Liverman CT, Blazer DG. Testosterone and Aging: Clinical Research Directions. National Academies Press, Washington DC, 2004.
6. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A, Isidori A, Fabbri A, Lenzi A. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 381–94.
7. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, Lenzi A, Fabbri A. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clinical Endocrinology* 2005; 63: 280–93.
8. Amory JK, Watts NB, Easley KA, Sutton PR, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, Tenover JL. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 503–10.
9. Page ST, Amory JK, Bowman FD, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, Tenover JL. Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1502–10.
10. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow DA, Holmes JH, Dlewati A, Santanna J, Rosen CJ, Strom BL. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2647–53.
11. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, Dlewati A, Staley J, Santanna J, Kapoor SC, Attie MF, Haddad JG Jr, Strom BL. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1966–72.
12. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1995–2010.
13. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of androgen deficiency in the aging male. *Fertil Steril* 2004; 81: 1437–40.
14. AACE Hypogonadism Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hypogonadism in Adult Male Patients-Update 2002. <http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/hypogonadism.pdf> 2002.
15. Morales A, Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male. *Aging Male* 2002; 5: 74–86.
16. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol* 2005; 48: 1–4.
17. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2005; 8: 56–8.
18. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J Androl* 2005; 28: 125–7.
19. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J Androl* 2006; 27: 135–7.
20. Morales A, Schulman CC, Tostain J, Wu CW. Testosterone deficiency syndrome (TDS) needs to be named appropriately – the importance of accurate terminology. *Eur Urol* 2006; 50: 407–9.
21. Schiavi RC, Schreiner-Engel P, White D, Mandeli J. The relationship between pituitary-gonadal function and sexual behavior in healthy aging men. *Psychosom Med* 1991; 53: 363–74.
22. Travison TG, Morley JE, Araujo AB, O'Donnell AB, McKinlay JB. The relationship between libido and testosterone levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2509–13.
23. Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ. Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3813–7.
24. Morales A, Spevack M, Emerson L, Kuzmarov I, Casey R, Black A, Tremblay R. Adding to the controversy: pitfalls in the diagnosis of testosterone deficiency syndromes with questionnaires and biochemistry. *Aging Male* 2007; 10: 57–65.
25. 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.
26. Heinemann LA, Saad F, Heinemann K, Thai DM. Can results of the Aging Males' Symptoms (AMS) scale predict those of screening scales for androgen deficiency? *Aging Male* 2004; 7: 211–8.
27. Moore C, Huebler D, Zimmermann T, Heinemann LA, Saad F, Thai DM. The Aging Males' Symptoms Scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol* 2004; 46: 80–7.
28. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, Perry HM III. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; 49: 1239–42.
29. Tancredi A, Reginster JY, Schleich F, Pire G, Maassen P, Luyckx F, Legros JJ. Interest of the androgen deficiency in aging males (ADAM) questionnaire for the identification of hypogonadism in elderly community-dwelling male volunteers. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 355–60.
30. Beutel ME, Wiltink J, Hauck EW, Auch D, Behre HM, Braehler E, Weidner W. Correlations between hormones, physical, and affective parameters in aging urologic outpatients. *Eur Urol* 2005; 47: 749–55.
31. Diver MJ, Intiaz KE, Ahmad AM, Vora JP, Fraser WD. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 710–7.
32. Citron JT, Ettinger B, Rubinoff H, Ettinger VM, Minkoff J, Hom F, Kan P, Alloo R. Prevalence of hypothalamic-pituitary imaging abnormalities in impotent men with secondary hypogonadism. *J Urol* 1996; 155: 529–33.
33. Bunch TJ, Abraham D, Wang S, Meikle AW. Pituitary radiographic abnormalities and clinical correlates of hypogonadism in elderly males presenting with erectile dysfunction. *Aging Male* 2002; 5: 38–46.
34. Rhoden EL, Estrada C, Levine L, Morgentaler A. The value of pituitary magnetic resonance imaging in men with hypogonadism. *J Urol* 2003; 170: 795–8.
35. Buvat J, Lemaire A. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol* 1997; 158: 1764–67.
36. Araujo AB, O'Donnell A, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, McKinlay JB. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5920–26.
37. Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 28–31.
38. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 405–13.
39. Sikaris K, McLachlan RL, Kazlauskas R, de Kretser D, Holden CA, Handelsman DJ. Reproductive hormone reference intervals for healthy fertile young men: evaluation of automated platform assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5928–36.
40. Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot MC, Mathieu E, Queyrel N, Lacroix I, Somma-Delpero C, Boudou P. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. *Clin Chem* 2003; 49: 1381–95.
41. Wang C, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. 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.
42. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666–72.
43. Swerdloff RS, Wang C. Free testosterone measurement by the analog displacement direct assay: old concerns and new evidence. *Clin Chem* 2008; 54: 458–60.
44. Rosner W. Errors in the measurement of plasma free testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2014–5.
45. Wang C, Plymate S, Nieschlag E, Paulsen CA. Salivary testosterone in men: further evidence of a direct correlation with



- free serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 1021–4.
46. Allan CA, Strauss BJ, Burger HG, Forbes EA, McLachlan RI. Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in nonobese aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 139–46.
47. Meier C, Nguyen TV, Handelsman DJ, Schindler C, Kushnir MM, Rockwood AL, Meikle AW, Center JR, Eisman JA, Seibel MJ. Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 47–54.
48. Kenny AM, Prestwood KM, Raisz LG. Short-term effects of intramuscular and transdermal testosterone on bone turnover, prostate symptoms, cholesterol, and hematocrit in men over age 70 with low testosterone levels. *Endocr Res* 2000; 26: 153–68.
49. Freitas SS, Barrett-Connor E, Ensrud KE, Fink HA, Bauer DC, Cawthon PM, Lambert LC, Orwoll ES. Rate and circumstances of clinical vertebral fractures in older men. *Osteoporos Int* 2007; 19: 615–23.
50. Schousboe JT, Taylor BC, Fink HA, Kane RL, Cummings SR, Orwoll ES, Melton LJ III, Bauer DC, Ensrud KE. Cost-effectiveness of bone densitometry followed by treatment of osteoporosis in older men. *J Am Med Assoc* 2007; 298: 629–37.
51. Morales A, Buvat J, Gooren LJ, Guay AT, Kaufman JM, Tan HM, Torres LO. Endocrine aspects of sexual dysfunction in men. *J Sex Med* 2004; 1: 69–81.
52. Black AM, Day AG, Morales A. The reliability of clinical and biochemical assessment in symptomatic late-onset hypogonadism: can a case be made for a 3-month therapeutic trial? *BJU International* 2004; 94: 1066–70.
53. Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004; 172: 658–3.
54. Greenstein A, Mabjeesh NJ, Sofer M, Kaver I, Matzkin H, Chen J. Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed? *J Urol* 2005; 173: 530–32.
55. Allen NE, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Lifestyle and nutritional determinants of bioavailable androgens and related hormones in British men. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 353–63.
56. Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diab Obes* 2007; 14: 226–34.
57. Selvin E, Feinleib M, Zhang L, Rohrmann S, Rifai N, Nelson WG, Dobs A, Basaria S, Golden SH, Platz EA. Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diab Care* 2007; 30: 234–8.
58. Rodriguez A, Muller DC, Metter EJ, Maggio M, Harman SM, Blackman MR, Andres R. Aging, androgens, and the metabolic syndrome in a longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3568–72.
59. Derby CA, Zilber S, Brambilla D, Morales KH, McKinlay JB. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 125–31.
60. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diab Care* 2007; 30: 911–7.
61. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 843–50.
62. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diab Care* 2004; 27: 1036–41.
63. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. 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.
64. Corrales JJ, Burgo RM, Garca-Berrocal B, Almeida M, Alberca I, Gonzalez-Buitrago JM, Orfao A, Miralles JM. Partial androgen deficiency in aging type 2 diabetic men and its relationship to glycemic control. *Metabolism* 2004; 53: 666–72.
65. Basu R, Dalla MC, Campioni M, Basu A, Nair KS, Jensen MD, Khosla S, Klee G, Toffolo G, Cobelli C, Rizza RA. Effect of 2 years of testosterone replacement on insulin secretion, insulin action, glucose effectiveness, hepatic insulin clearance, and postprandial glucose turnover in elderly men. *Diab Care* 2007; 30: 1972–8.
66. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 170–83.
67. Carpenter WR, Robinson WR, Godley PA. Getting over testosterone: postulating a fresh start for etiologic studies of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 158–9.
68. Fowler JE Jr, Whitmore WF Jr. Considerations for the use of testosterone with systemic chemotherapy in prostatic cancer. *Cancer* 1982; 49: 1373–7.
69. McConnell JD. Prostatic growth: new insights into hormonal regulation. *Br J Urol* 1995; 76 (Suppl 1): 5–10.
70. Parekh DJ, Ankerst DP, Higgins BA, Hernandez J, Canby-Hagino E, Brand T, Troyer DA, Leach RJ, Thompson IM. External validation of the Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator in a screened population. *Urology* 2006; 68: 1152–5.
71. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Feng Z, Parnes HL, Coltman CA Jr. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 529–34.
72. Thompson IM, Carroll PR, Carducci MA. Recommendations for defining and treating high risk localized prostate cancer. *J Urol* 2006; 176: S6–S10.
73. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, Veltri RW, Makarov DV, Partin AW, Bostwick DG, Macairan ML, Nelson PS. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2006; 296: 2351–61.
74. Meikle AW, Arver S, Dobs AS, Adolfsson J, Sanders SW, Middleton RG, Stephenson RA, Hoover DR, Rajaram L, Mazer NA. Prostate size in hypogonadal men treated with a nonscratal permeation-enhanced testosterone transdermal system. *Urology* 1997; 49: 191–6.
75. Bhasin S, Singh AB, Mac RP, Carter B, Lee MI, Cunningham GR. Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan. *J Androl* 2003; 24: 299–311.
76. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *New Engl J Med* 2004; 350: 482–92.
77. Agarwal PK, Oefelein MG. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol* 2005; 173: 533–6.
78. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2004; 172: 920–2.
79. Khera M, Lipshultz LI. The role of testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2007; 34: 549–53.
80. Sarosy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007; 109: 536–41.
81. Nieschlag E, Behre HM (eds). Testosterone: action, deficiency, substitution. 3<sup>rd</sup> ed. Cambridge University Press, Cambridge, 2004
82. Nieschlag E. Testosterone treatment comes of age: new options for hypogonadal men. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 275–81.
83. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, Bhasin S. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1451–7.
84. Parsons JK, Carter HB, Platz EA, Wright EJ, Landis P, Metter EJ. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2257–60.
85. 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.
86. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, van Beek EJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 57–64.
87. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med* 2007; 4: 1241–6.
88. Drinka PJ, Jochen AL, Cuisinier M, Bloom R, Rudman I, Rudman D. Polycythemia as a complication of testosterone replacement therapy in nursing home men with low testosterone levels. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 899–901.



ANTWORTFAX

# JOURNAL FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN UND ENDOKRINOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement  
(mindestens 4 Ausgaben) zum  
Preis von € 80,- (Stand 1.1.2010)  
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

## Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,  
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

---

**Bücher & CDs**  
**Homepage: [www.kup.at/buch\\_cd.htm](http://www.kup.at/buch_cd.htm)**

---