



Hauptverband der
österreichischen
Sozialversicherungsträger

Testosteronsubstitution

Indikationen

Oktober 2013

Februar 2014 Nachtrag

Autorin: Mag. Bettina Maringer

Peer-Review: Dr. Gottfried Endel

Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger

Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung

EbM/ HTA

Kurzbericht

Fragestellung

Stellt das altersbedingte Nachlassen der Testosteronproduktion eine Indikation für eine Testosterontherapie dar?

Unter welchen Voraussetzungen ist eine solche Substitutionstherapie indiziert?

Methodik

Fachauskunft. Suche nach Leitlinien.

Schlussfolgerung

Ein Screening für Testosteronmangel bei Männern wird nicht empfohlen. Es gibt keine Empfehlungen für eine Behandlung von älteren Männern mit normalen Testosteronwerten, und eine Empfehlung gegen eine generelle Testosterontherapie bei älteren Männern mit niedrigem Testosteronspiegel.

Wenn ein Mann (unabhängig ob 30 oder 70 Jahre alt) mehrere Symptome eines Testosteronmangels aufweist, wie Rückgang von Libido, Kraft oder Stimmung, Osteoporose oder Anämie, wird die Messung von Gesamttestosteron früh am Morgen vorgeschlagen (z. B. 8 Uhr). Wenn diese unter 300 ng/dl (10,4 nmol/l) ist, werden 1-2 weitere Wiederholungstests empfohlen. Freies Testosteron soll nur bei übergewichtigen Männern zusätzlich gemessen werden. Eine Testosteronsubstitution wird nur bei konstant niedriger Testosteronkonzentration empfohlen, und nur nach Aufklärung des Patienten hinsichtlich von möglichem Nutzen und Risiko.

Kontakt für Rückfragen

E-Mail: bettina.maringer@hvb.sozvers.at
Telefon: 01/ 711 32/ 3616

Inhalt

1	Hintergrund/ Fragestellung	1
2	Testosteron	1
3	Testosteronsubstitution	2
3.1	beim älteren Mann.....	3
3.2	generell	4
3.3	nach behandeltem Prostatakarzinom (Prostatektomie, Strahlentherapie).....	4
3.4	Unerwünschte Ereignisse.....	4
3.5	Kontraindikationen.....	5
4	Schlussfolgerung.....	6
5	Literaturverzeichnis	8

1 Fragestellung

Stellt das altersbedingte Nachlassen der Testosteronproduktion eine Indikation für eine Testosterontherapie dar?

Unter welchen Voraussetzungen ist eine solche Substitutionstherapie indiziert?

2 Testosteron

Testosteron ist der Hauptvertreter der männlichen Geschlechtshormone, der Androgene, und hat neben der Ausbildung männlicher Geschlechtsmerkmale auch Auswirkungen auf den Muskelaufbau, Knochenhaushalt und auf das (Sexual-)Verhalten. Physiologisch sinkt der Testosteronspiegel ab dem 40. Lebensjahr kontinuierlich, durchschnittlich 1-2% pro Jahr. Das Gesamttestosteron stabilisiert sich mit ca. 70 Jahren¹. Neben dem Alter ist ein niedriger Testosteronspiegel auch mit Übergewicht, Komorbidität und Nikotinabusus assoziiert².

Für das altersbedingte Absinken des Testosteronspiegels finden sich in der Literatur die Begriffe Menopause der Männer, Klimakterium, Viropause, Andropause oder ADAM/PADAM (Androgendefizit des alten Mannes/ partial androgen deficiency in aging males), Altershypogonadismus (late-onset hypogonadism, LOH) oder altersbedingtes Testosteronmangelsyndrom (age-associated testosterone deficiency syndrom, TDS) und bezeichnen ein klinisches und biochemisches Syndrom, das mit zunehmendem Alter zu Symptomen und einem Gesamttestosteronmangel führen kann (Werte unter den für gesunde, erwachsene Männer definierten Normalbereich).

Testosteron weist einen zirkadianen Rhythmus auf. Die morgendlichen Testosteronspitzen gehen im Alter verloren. Die Blutproben sollen zwischen 08.00 -10.00 Uhr entnommen werden. Der Normbereich liegt zwischen 12 – 40 nmol/L (3- 10 ng/ml), hier ist keine Testosteronsubstitution erforderlich^{3, 4}. Der Arbeitskreis für Andrologie und sexuelle Funktionsstörungen der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie publizierte 2008 alterskorregierte Testosteronwerte nach Schatzl⁵:

Alter (Jahre)	Testosteron (ng/ml)
20–29	3,1–8,3
30–39	3,0–8,3
40–49	2,8–7,0
50–59	2,4–6,3
60–69	2,1–5,4
70–89	1,7–4,9

Laut einer Übersichtsarbeit von Velasco et al. 2009 gab es keine Evidenz für den Nutzen einer Bestimmung des Testosteronspiegels bzw. der Früherkennung eines altersbedingt niedrigen Androgenspiegels beim gesunden älteren Mann⁶.

Einerseits sind viele Männer mit niedrigem Testosteronspiegel symptomfrei, andererseits haben Männer bei normalen Testosteronwerten Symptome eines Testosteronmangels¹. Männer mit Symptomen und Gesamttestosteron unter 2 ng/ml sind definitiv hypogonadal und profitieren von einer Substitution, bei einer Konzentration zwischen 2-3 ng/ml sollte eine Messung von Gesamttestosteron wiederholt werden⁴.

Die Symptome des Testosteronmangels sind unspezifisch und der Zusammenhang mit grenzwertig erniedrigter Testosteronkonzentration ist umstritten:

- Sexualität: verminderte Libido
- Psychische Veränderungen: Störungen von Antrieb und Motivation, später Depression und verminderte geistige Leistungsfähigkeit
- Verminderter Haarwuchs und alternde Haut
- Osteoporose
- Anämie
- Zunehmend viszerale Fetteinlagerung und Abnahme der Muskelmasse, Abnahme der Muskelkraft

Diese alterstypischen Beschwerden können auch andere Ursachen als einen Testosteronmangel haben. Deshalb sind genaue Untersuchungen nötig (Symptome, Labor), bevor die Diagnose Hypogonadismus gestellt und eine Therapie begonnen wird. Reduzierte Libido alleine ist nicht ausreichend für diese Diagnose.

Fragebögen zur Diagnosefindung für Hypogonadismus (wie Aging Male Symptom Score, AMS) oder Androgen Deficiency in Aging Men (ADAM) werden wegen niedriger Spezifität nicht empfohlen⁴.

Eine Testosteronersatztherapie kann oral, intramuskulär oder transkutan (Gel, Pflaster) erfolgen.

3 Testosteronsubstitution

Die Testosteronersatztherapie ist in manchen Ländern in den letzten Jahren stark angestiegen. Laut einer 2013 publizierten Analyse von Verschreibungsdaten von England, Schottland und Wales ist die Zahl der Verschreibungen von Testosteronpräparaten im Zeitraum von 2001 – 2010 um 90% gestiegen, Testosteronmessungen von 2000-2010 um 137%, obgleich die Anzahl Männer mit der eindeutigen Diagnose Hypogonadismus sich nicht wesentlich verändert hat (2000: 5.2%, 2010: 6.3%). Der Schluss liegt nahe, dass viele Männer möglicherweise Testosteronsubstitution erhalten ohne klare Indikation oder eindeutig

diagnostiziertem Hypogonadismus. Der Ruf nach nationalen/ internationalen Richtlinien zu Indikationen für Testosteronersatztherapie wurde laut⁷.

3.1 beim älteren Mann

Die amerikanische Endocrine Society 2010 rät gegen eine generelle Testosterontherapie bei älteren Männern mit niedrigem Testosteronspiegel. Hier steht ein unbewiesener möglicher Nutzen der mühsamen Testosteronverabreichung, dem Überwachen, den Kosten sowie dem ungewissen Langzeitrisiko gegenüber.

Diese Therapie soll individuell angeboten werden, wenn niedrige Testosteronwerte mit mehr als einem klinisch signifikanten Symptom eines Androgenmangels vorliegt. Gleichzeitig soll explizit auf die Unsicherheiten hinsichtlich Nutzen und Risiko der Substitution hingewiesen werden.

In 5 RCTs (mit mehr als 500 älteren Männern) zeigte eine Testosteronsubstitution folgende Ergebnisse:

- Knochendichte: keine einheitlichen Ergebnisse hinsichtlich Knochenmineraldichte (BMD).
- Körperzusammensetzung: ein Anstieg von fettfreier Körpermasse und eine Abnahme der Fettmasse kann einheitlich beobachtet werden.
- Muskelkraft: vorwiegend kein Anstieg in Muskelkraft
- Funktionstest: bei 2 von 3 RCTs keine Verbesserung.
- Lebensqualität: Vorwiegend keine Verbesserung der Lebensqualität. Eine Metaanalyse zeigte einen Effekt auf die Libido, aber wenig bis keinen Effekt auf erektile Funktion und sexuelle Befriedigung.
- Stimmung: 2 von 3 Studien zeigten einen positiven Effekt von Testosteron auf die Stimmung.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Evidenz für einen Benefit von Testosterontherapie bei älteren Männern derzeit unzureichend ist. Es besteht Forschungsbedarf in diesem Bereich. Weder die Sicherheit noch die Wirksamkeit von Substitutionstherapie bei älteren Männern mit niedrigen Testosteronwerten konnte bisher eindeutig belegt werden.

Sollten sich MedizinerInnen und ihre Patienten für eine Testosteronsubstitution entscheiden, sollte ein Gesamttestosteron im unteren Bereich der Normalwerte von jungen Männern angestrebt werden (4-5 ng/ml bzw. 14,0 -17,5 nmol/l)⁸.

Die AutorInnen von UpToDate orientieren sich an der amerikanischen Endocrine Society 2010 und schlagen folgende Vorgangsweise vor⁹:

Wenn ein älterer Mann Symptome eines Testosteronmangels aufweist, wie Rückgang von Libido, Kraft oder Stimmung, Osteoporose oder Anämie, wird die Messung von

Gesamttestosteron früh am Morgen vorgeschlagen (z. B. 8 Uhr). Wenn diese unter 300 ng/dl (10,4 nmol/l) ist, werden 2 weitere Wiederholungstests empfohlen. Freies Testosteron soll nur bei übergewichtigen Männern zusätzlich gemessen werden.

Falls das Gesamttestosteron unter 200 ng/dl (6,9 nmol/l) ist, sollen bekannte Gründe für Hypogonadismus ermittelt werden. Wenn eine Hypophysen- oder Hodenerkrankung ausgeschlossen werden kann, wird eine Testosteronsubstitution nur bei konstant niedriger Testosteronkonzentration (unter 200 ng/dl bzw. 6,9 nmol/l) empfohlen, und nur nach Aufklärung des Patienten hinsichtlich von möglichem Nutzen und Risiko.

3.2 generell

Die amerikanische Endocrine Society 2010 (und auch die ExpertInnen von UpToDate) empfiehlt Testosteronsubstitution für Männer mit typischen Symptomen eines klassischen Androgenmangelsyndroms, um Sexualfunktion, Wohlbefinden und Knochendichte zu verbessern. Der Diagnose geht die Messung des Gesamttestosterons voraus, die wiederholt werden soll, um den Verdacht zu bestätigen. Falls die Gesamttestosteronkonzentration nahe der unteren Grenze des Normbereiches ist und ein Mangel an SHBG (Sexualhormonbindendes Globulin) vermutet wird, sollte auch freies Testosteron gemessen werden⁸. Wang et al. empfehlen zusätzlich vor jeder Substitution zumindest mittels digital-rektaler Untersuchung und PSA-Bestimmung ein Prostatakarzinom ausgeschlossen werden⁴.

Während einer Substitutionstherapie sollte im ersten Jahr nach 3-6 und 12 Monaten^{8,11} und danach jährlich eine digital-rektale Untersuchung sowie eine Kontrolle des PSA-Wertes, des Testosteronspiegels und des Hämatokrit erfolgen.

3.3 nach behandeltem Prostatakarzinom (Prostatektomie, Strahlentherapie)

In der deutschen S3-Leitlinie¹¹ wird keine Empfehlung für Testosteronersatztherapie bei Hypogonadismus mit oder nach Prostatakarzinom gegeben und auf die schwache Evidenz und das unklare Risiko hingewiesen.

3.4 Unerwünschte Ereignisse

Calof et al. untersuchten 2005 in einer Metaanalyse auf Basis von 19 randomisierten, kontrollierten Studien die Nebenwirkungen einer Testosterontherapie bei Männern ab dem mittleren Alter¹⁰. Die Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen, Schlafapnoe oder Tod unterschied sich nicht zwischen beiden Gruppen. Testosterontherapie war jedoch mit einem höheren Risiko an prostatabezogene Ereignissen assoziiert (Prostatakrebs, PSA > 4 ng/ml, Prostatabiopsie) und einem Hämatokrit > 50% im Vergleich zu Placebo. Daher sollen Hämatokrit, PSA und die Prostata (per digitaler rektaler Untersuchung) während der Zeit der Testosteronersatztherapie bei älteren Männern beobachtet werden.

Obwohl in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Testosteronersatztherapie vs. Placebo) hinsichtlich Entstehen und Wiederauftreten eines Prostatakarzinoms zu beobachten war, sei laut S3-Leitlinie 2011 (zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms) dennoch „von einem unkritischen und unkontrollierten Einsatz abzuraten, vor allem wenn dies mit dem Ziel geschieht, den natürlichen Alterungsprozess aufhalten zu wollen (Anti-Aging). Gerade bei Symptomen wie Übergewicht, Fettstoffwechselstörungen und Diabetes mellitus, die sowohl Ursache als auch Folge eines Testosteronmangels sein können, sowie bei Zeichen wie Störungen der Sexualfunktion, die möglicherweise von einer ungesunden Lebensweise herrühren, sollte man zunächst versuchen, den Lebensstil zu ändern, beispielsweise mit einer gesunden Ernährung und mehr Bewegung oder Sport“⁴¹.

Die Leitlinie der Endocrine Society 2010 listet zusätzlich folgende mögliche Nebenwirkungen einer Testosteronsubstitution auf:

Starke Evidenz für Erythrozythose, Akne/ ölige Haut, Entdeckung eines subklinischen Prostatakarzinoms, Wachstum von metastasierendem Prostatakarzinom, eingeschränkte Spermienproduktion und Unfruchtbarkeit.

Schwache Evidenz für Gynäkomastie, Haarausfall, Mammakarzinom, Beginn oder Verschlechterung einer Schlafapnoe.

3.5 Kontraindikationen

Laut amerikanischer Endocrine Society 2010 keine Testosteronsubstitution bei Patienten mit

- ! Mamma- oder Prostatakarzinom
- ! palpablem Prostataknotten oder Verhärtung, PSA > 4 ng/ml oder 3 ng/ml bei Männern mit erhöhtem Risiko für Prostatakrebs (Afro-Amerikaner oder Männer mit familiärem Risiko wegen Prostatakarzinom bei Verwandtem ersten Grades) ohne weitere urologische Beurteilung
- ! Hämatokrit > 50%
- ! unbehandeltem schweren Schlafapnoesyndrom
- ! starken Symptomen des unteren Urogenitaltraktes mit Scorewert > 19 (International Prostate Symptom Score)
- ! unkontrollierter/ wenig kontrollierter Herzinsuffizienz

4 Schlussfolgerung Oktober 2013

Ein Screening für Testosteronmangel bei Männern wird nicht empfohlen. Es gibt keine Empfehlungen für eine Behandlung von älteren Männern mit normalen Testosteronwerten, und eine Empfehlung gegen eine generelle Testosterontherapie bei älteren Männern mit niedrigem Testosteronspiegel.

Wenn ein Mann (unabhängig ob 30 oder 70 Jahre alt) mehrere Symptome eines Testosteronmangels aufweist, wie Rückgang von Libido, Kraft oder Stimmung, Osteoporose oder Anämie, wird die Messung von Gesamttestosteron früh am Morgen vorgeschlagen (z. B. 8 Uhr). Wenn diese unter 300 ng/dl (10,4 nmol/l) ist, werden 1-2 weitere Wiederholungstests empfohlen. Freies Testosteron soll nur bei übergewichtigen Männern zusätzlich gemessen werden. Eine Testosteronsubstitution wird nur bei konstant niedriger Testosteronkonzentration empfohlen, und nur nach Aufklärung des Patienten hinsichtlich von möglichem Nutzen und Risiko.

Kontraindikationen für Testosteronersatztherapie sind Mamma- oder Prostatakarzinom, palpable Prostataknoten oder Verhärtungen, PSA > 4 ng/ml oder 3 ng/ml bei Männern mit erhöhtem Risiko für Prostatakrebs (Afro-Amerikaner oder Männer mit familiärem Risiko wegen Prostatakarzinom bei Verwandtem ersten Grades) ohne weitere urologische Beurteilung, Hämatokrit > 50%, unbehandeltes schweres Schlafapnoesyndrom, starke Symptome des unteren Urogenitaltraktes mit Scorewert > 19 (International Prostate Symptom Score) sowie unkontrollierte/ wenig kontrollierte Herzinsuffizienz.

5 Nachtrag Februar 2014

2010 wurde eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Männern ≥ 65 Jahren abgebrochen, da in der Testosterongruppe mehr kardiovaskuläre Ereignissen auftraten als in der Placebogruppe (Basaria 2010¹²). Retrospektive Analysen erhärten den Verdacht (Vigen 2013¹³, Finkle 2014¹⁴): In den Analysen von Vigen et al. zeigte sich nach Testosterontherapie ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse (Mortalität, Myokardinfarkt, Insult), unabhängig von einer bestehenden koronaren Herzkrankheit. Finkle et al. bemerkten eine Verdoppelung des Risikos für Myokardinfarkt für >65-Jährige nach Testosterontherapie, bei jüngeren Männern mit bestehender Herzkrankheit ein doppelt bis dreifaches Risiko für Myokardinfarkt. Auch Xu et al stellen in ihrem systematischen Review 2013 fest, dass vor allem bei industrieunabhängigen Studien eine Assoziation zwischen Testosteronsubstitution und erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignissen bestehe¹⁵.

Februar 2014 wurde von der Endocrine Society ein Statement publiziert, dass aufgrund neuerer Studien die Testosterontherapie möglicherweise ein kardiovaskuläres Risiko für Männer mittleren und höheren Alters darstellt¹⁶. Retrospektive Analysen und kleine randomisierte Studien haben jedoch Limitationen. Mit den Ergebnissen von großen, prospektiven RCTs des National Institute of Aging (T Trials) wird mit 2015 gerechnet, um Nutzen und Risiken besser einschätzen zu können.

Die Endocrine Society empfiehlt die Leitlinien der Gesellschaft⁸ bei der Verschreibung von Testosterontherapie für Männer mit Hypogonadismus zu berücksichtigen. Besonders Männer mit bestehenden Herzerkrankungen sollten über Nutzen und Risiken gut aufgeklärt werden. Die Substitutionstherapie sollte einher gehen mit standardisierter Überwachungs- zur Dosisfindung und um das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen zu reduzieren.

6 Literaturverzeichnis

-
- ¹ Juuso I, Mäkinen a, c Ilpo Huhtaniemi Androgen Replacement Therapy in Late-Onset Hypogonadism: Current Concepts and Controversies – A Mini-Review *Gerontology* 2011;57:193–202
- ² Wu FC, Tajar A, Pye SR, 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, European Male Aging Study Group Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2737
- ³ Eberhard Nieschlag, Hermann M. Behre, Susan Nieschlag: *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. 3. Auflage. Springer, 2009, [ISBN 978-3-540-92962-8](#), S. 119–121
- ⁴ Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, Behre H, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male*. 2009 Mar;12(1):5-12.
- ⁵ Kratzik C, Dollezal P, Davoudi M, Ponholzer A, Lackner J Leitlinie partielles Androgendefizit des alternden Mannes *Journal für Urologie und Urogynäkologie* 2008; 15 (Sonderheft 6) (Ausgabe für Österreich), 5-6
- ⁶ Velasco Garrido M, Saal K, Beyer M, Eler A IGeL kritisch betrachtet: DHEA in der „Anti-Aging-Medizin“ *Z Allg Med* |2009, 85 (8): 335-339
- ⁷ Gan EH, Pattman S, H S Pearce S, Quinton R. A UK epidemic of testosterone prescribing, 2001-2010. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Oct;79(4):564-70. doi: 10.1111/cen.12178. Epub 2013 Apr 5.
- ⁸ Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori, VM 2006 Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, June 2010, Vol. 95(6):2536–2559.
- ⁹ Overview of testosterone deficiency in elderly men:
http://www.uptodate.com/contents/overview-of-testosterone-deficiency-in-elderly-men?detectedLanguage=de&source=search_result&translation=testosterone-replacement+therapy&search=testosteron-ersatz-therapie&selectedTitle=11~46&provider=google
Literature review current through: Sep 2013. | This topic last updated: Nov 2012
- ¹⁰ Calof O, Singh A, Lee M, Kenny A, Urban R, Tenover J, 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 (11): 1451-1457
- ¹¹ Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, AWMF-Register-Nummer (043-022OL), Version 2.0 – 1. Aktualisierung 2011
- ¹² Basaria S(1), Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, Eder R, Tennstedt S, Ullloor J, Zhang A, Choong K, Lakshman KM, Mazer NA, Miciek R, Krasnoff J, Elmi A, Knapp PE, Brooks B, Appleman E, Aggarwal S, Bhasin G, Hede-Brierley L, Bhatia A, Collins L, LeBrasseur N, Fiore LD, Bhasin S.N Adverse events associated with testosterone administration. *Engl J Med*. 2010 Jul 8;363(2):109-22. doi: 10.1056/NEJMoa1000485. Epub 2010 Jun 30.

¹³ Vigen R(1), O'Donnell CI, Barón AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM, Barqawi A, Woning G, Wierman ME, Plomondon ME, Rumsfeld JS, Ho PM. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. JAMA. 2013 Nov 6;310(17):1829-36. doi: 10.1001/jama.2013.280386.

¹⁴ Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB, Fraumeni JF Jr, Hoover RN. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. PLoS One. 2014 Jan 29;9(1):e85805. doi: 10.1371/journal.pone.0085805. eCollection 2014.

¹⁵ Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. BMC Med. 2013 Apr 18;11:108.

¹⁶ Endocrine Society: Endocrine Society Statement on the Risk of Cardiovascular Events in Men Receiving Testosterone Therapy Available, 2014. <https://www.endocrine.org/~media/endosociety/Files/Advocacy%20and%20Outreach/Position%20Statements/Other%20Statements/The%20Risk%20of%20Cardiovascular%20Events%20in%20Men%20Receiving%20Testosterone%20Therapy.pdf>, abgerufen am 20.02.2014