

Testosterontherapie des Hypogonadismus

B. Müller, B. Rüedi

Zusammenfassung

Hauptindikation für die Behandlung mit Testosteron ist der Hypogonadismus des Mannes im Sinne einer Substitutionstherapie. Ziel einer Testosteronsubstitution ist im Idealfall die Normalisierung sämtlicher «testosteronabhängiger» somatischer (Muskelmasse und rohe Kraft, Körperfettanteil, Körperfettverteilung, Behaarung, Knochendichte, Sebumproduktion der Haut) und sonstiger Parameter (allgemeines Wohlbefinden, körperliche Aktivität, Libido, Erektionsfähigkeit). Da *natürliches Testosteron* in der Leber im Rahmen des «first pass»-Effektes in starkem Ausmass abgebaut wird, gelangen bei der Substitutionstherapie verschiedenartige chemisch modifizierte Testosteronmoleküle zur Anwendung. Grundsätzlich stehen dabei folgende Präparate zur Verfügung:

Intramuskuläre, transdermale (transskrotales oder nicht-skrotales transdermales System, Gele), orale Testosteronpräparate (modifiziertes Testosteron) sowie Testosteronimplantate.

Die am weitesten verbreitete Substitutionstherapie besteht heute in der intramuskulären Verabreichung von verestertem Testosteron (TE) in einer Dosierung von durchschnittlich 250 mg alle 3 Wochen. Grösster Nachteil der TE-Therapie ist eine nicht unerhebliche Testosteronschwankung, welche einzelne Patienten als störend empfinden. Die transdermale Applikationsform ist in dieser Beziehung der TE- und den anderen Therapien überlegen. Transdermale Applikationssysteme bestehen im wesentlichen aus Mikroporenmembranen, welche mit 10 bis 15 mg reinem, natürlichem Testosteron beladen sind. Zur ausreichenden Substitution müssen in der Regel 2 Systeme aufgetragen, während 24 Stunden getragen und anschliessend erneuert werden. Auf diese Weise werden – im Gegensatz zur Behandlung mit TE – anhaltend physiologische Serumtestosteronwerte erreicht. Orale Testosteronpräparate sowie Testosteronimplantate haben eine insgesamt geringe Bedeutung. Sobald

* Die Serumtestosteronspiegel unterliegen Tagesschwankungen (morgens bis zu 20% höhere Werte als abends).

Korrespondenz:
Bruno Müller
Universität Bern
Inselspital
Endokrinologie und Diabetologie
CH-3010 Bern
E-mail: bruno.mueller@insel.ch

die transdermale Substitutionstherapie von den Krankenkassen übernommen wird, wird in der Therapiewahl zur Hauptsache mitentscheidend sein, welche Applikationsform der Patient subjektiv bevorzugt.

Einleitung

Hauptindikation für die Behandlung mit Testosteron ist der Hypogonadismus des Mannes im Sinne einer Substitutionstherapie. Die Indikation für diese ist gegeben, wenn bei Symptomen des Androgenmangels (Verlust an Libido, Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Abnahme der Muskelkraft, Verlust an Muskelmasse, und anderes) die *morgens** gemessene Testosteronkonzentration im Serum reproduzierbar (2 Messungen) unter 2 Standardabweichungen des verwendeten Assays abfällt (dieser Cutpoint entspricht in der Regel dem unteren Referenzbereich des Assays). Liegt die Testosteronkonzentration deutlich tiefer, so ist die Indikation zu einer Therapie aus anabolen Gründen auch dann gegeben, wenn der Patient noch asymptomatisch ist. Ziel einer Testosteronsubstitution ist im Idealfall die Normalisierung sämtlicher folgender Parameter:

- Psyche und Sexualität: allgemeines Wohlbefinden, körperliche Aktivität, Libido, Erektionsfähigkeit.
- Somatische Parameter: Muskelmasse und rohe Kraft, Körperfettanteil, Körperfettverteilung (an Hüften, Unterbauch und Gesäss), Körpergewicht, Behaarung (Bart, Pubes, Stirnhaargrenze), Knochendichte, Sebumproduktion der Haut (Hautfettigkeit).
- Labor: Testosteron im Serum (eventuell auch LH).

Seltenere Indikationen für eine Testosteronbehandlung sind Pubertas tarda, übermässiges Längenwachstum, Wasting bei AIDS und Osteoporose beim Mann.

Ursachen des Hypogonadismus

Betreffend Hypogonadismusursachen sei auf entsprechende Lehrbücher verwiesen. Wichtig ist die Unterscheidung in hyper- und hypogonadotropen Hypogonadismus unter anderem auch deshalb, weil bei letzterem in der Regel eine Hypophysenabklärung erwogen werden muss. Es gilt aber zu beachten, dass zahlreiche Allgemeinerkrankungen zu einer *reversiblen* Hemmung der Hypothalamus-Hypophysen-Hoden-Achse und somit zum «Bild» eines hypogonadotropen Hypogonadismus führen, ohne dass die endokrinen Organe strukturell geschädigt werden oder bei der Erkrankung mitbeteiligt sind. Die Bedeutung dieses adaptiven Prozesses ist unklar, vermittelt wird er teils über Immunmediatoren (Zytokine) und Stress. Ausgeprägter Stress kann aber auch isoliert – ohne Erkrankung – zu einem Hypogonadismus führen. Der hypogonadotrope Hypogonadismus wird in solchem Falle als sogenannter funktioneller (hypothalamischer) Hypogonadismus bezeichnet, eine Hypophysenabklärung ist nicht erforderlich.

Allgemeines zur Therapie mit Testosteron

Natürliches Testosteron, wie es von den Testes produziert wird, wird im Darm gut resorbiert und könnte prinzipiell für eine Substitutionsbehandlung verwendet werden. Allerdings wird *natürliches Testosteron* in der Leber im Rahmen des «first pass»-Effektes in starkem Ausmass abgebaut. Um normale periphere Testosteron-Serumspiegel zu erreichen, muss die «testosteronmetabolisierende» Kapazität der Leber überwunden werden. Dazu sind hohe Dosierungen von 400 bis 600 mg Testosteron peroral pro Tag erforderlich. Im Vergleich dazu produzieren die Testes selbst durchschnittlich bis zu 7 mg pro Tag, also etwa hundert Mal weniger. Das Nebenwirkungspotential solch hoher Dosierungen ist nur schwer abschätzbar, weswegen *natürliches Testosteron* in der Therapie nicht verwendet wird [1]. Statt dessen gelangen verschiedenartige chemisch modifizierte Testosteronmoleküle zur Anwendung.

Grundsätzlich stehen für eine Testosterontherapie folgende Präparate zur Verfügung:

- intramuskuläre Testosteronpräparate;
- transdermale Testosteronpräparate (transskrotales oder nicht-skrotales transdermales System, Gele);
- orale Testosteronpräparate (modifiziertes Testosteron);
- Testosteronimplantate.

Orale Testosteronpräparate

Durch Veresterung von Testosteron mit Undecansäure (Testosteron-Undecanoat, TU) entsteht ein stark lipophiles Molekül. Dieses wird vorwiegend lymphogen resorbiert und gelangt deshalb unter Umgehung der Leber über den Ductus thoracicus direkt in den systemischen Kreislauf. TU wird in Öl gelöst als Kapseln angeboten (Andriol®). Eine Kapsel à 40 mg enthält 25 mg Testosteron. Maximale Serumspiegel werden 2 bis 6 Stunden nach Medikamenteneinnahme erreicht. TU muss über den Tag auf 2 bis 3 Einnahmen verteilt aufgenommen werden, in einer Dosierung von 2 bis 4 Kapseln täglich. Ein weiterer Nachteil der TU-Therapie sind kurzfristige Schwankungen der Testosteron-Serumspiegel. Dies verunmöglicht praktisch, die TU-Therapie durch Serumtestosteronspiegel zu überwachen. Im Einzelfall entstehen unter TU-Therapie zudem immer wieder Unsicherheiten über die tatsächliche Resorptionsrate. Resorptionsprobleme müssen vermutet werden, wenn 2 bis 4 Stunden nach TU-Einnahme die Serumtestosteronwerte niedrig sind. Wegen dieser Nachteile wird TU zur Therapie eigentlich nur für Patienten mit noch vorhandener Testosteron-Eigenproduktion empfohlen (beispielsweise für einen Diabetiker Typ 2 mit assoziiertem Hypogonadismus).

Mesterolone (Proviron®) – ein weiteres orales Präparat – leitet sich vom aktiven Testosteronmetaboliten Dihydrotestosteron (DHT) ab. Mesterolone wird zwar nicht lymphogen resorbiert, ist aber nach Aufnahme in den portalen Kreislauf vor dem unmittel-

baren Metabolismus in der Leber geschützt. Als DHT-Metabolit wirkt es analog zum DHT und übernimmt nicht die vollen Funktionen des Testosterons. Aus diesem Grund ist es zur Substitutionsbehandlung bei Hypogonadismus *ungeeignet*.

Ein weiteres oral verfügbares Testosteronpräparat ist Methyltestosteron, welches aufgrund der Lebertoxizität jedoch als obsolet zu betrachten ist. Gleiches gilt für Fluoxymesteron. Methyltestosterone haben die Androgene bzw. die Androgentherapie in Verruf gebracht (Hepatotoxizität), weswegen sie hier auch erwähnt werden. Es gilt aber festzuhalten, dass sämtliche anderen hier erwähnten Testosteronpräparate normalerweise keinen negativen Einfluss auf die Leberfunktion haben.

Neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der Androgentherapie haben zu hydrophilen Molekülen geführt, welche bukkal oder sublingual resorbiert werden können (unter anderem Testosteron-Cyclohextrine [2]). Die klinischen Erfahrungen mit diesen Präparaten sind aber noch unzureichend.

Intramuskuläre Testosteronpräparate

Die am weitesten verbreitete Substitutionstherapie besteht heute in der intramuskulären Verabreichung von verestertem Testosteron. In Position 17 verestertes Testosteron hat – intramuskulär verabreicht – eine sehr viel längere Halbwertszeit als natürliches Testosteron, weswegen es als Depotpräparat eingesetzt werden kann. Die Dauer der Halbwertszeit richtet sich nach der Länge und Struktur der Seitenkette. Zurzeit werden vor allem Testosteron-Enanthat sowie -Cypionat verwendet [2], wobei in der Schweiz derzeit einzig Testosteron-Enanthat (TE) erhältlich ist (Testoviron Depot®). Zwar sind bereits andere, länger wirksame Testosteron-Ester entwickelt worden (Testosteron-Buciclat), diese stehen jedoch für den klinischen Gebrauch (noch) nicht zur Verfügung [3]. Leider führt TE zu unstenen Serumtestosteronspiegeln. Nach der Standarddosis von 250 mg Testoviron Depot werden rasch supraphysiologisch hohe Testosteronkonzentrationen erreicht. Diese halten für einige Tage an. Danach fallen die Serumspiegel ab und unterschreiten in der Regel zwischen dem 12. und dem 21. Tag wieder den unteren Referenzbereich. Dieser besonderen Pharmakokinetik wird bei der Therapieüberwachung Rechnung getragen. So werden Testosteronkonzentrationen im Serum immer am Ende eines Therapieintervalles gemessen. Sind die gemessenen Werte unterhalb des Referenzwertes, so sollte das Injektionsintervall entsprechend verkürzt werden. Grösster Nachteil der TE-Therapie ist sicherlich diese erhebliche Testosteronschwankung, welche einzelne Patienten als störend empfinden, weil starke Schwankungen des allgemeinen Wohlbefindens, der Stimmung und der sexuellen Aktivität die Folge sind. In ausgewählten Fällen wird bei guter Compliance Testoviron Depot® 125 mg alle 7 oder 10 Tage verabreicht, um die Testosteronkurve flacher und ausgeglichener zu gestalten und Schwankungen des sexu-

ellen und allgemeinen Befindens zu verhindern. Trotz der genannten Nachteile stellt die Behandlung mit TE immer noch die Standard- und auch kostengünstigste Therapie dar.

Transdermale Testosteronpräparate (transskrotales oder nicht-skrotales transdermales System, Gele)

Die Entwicklung eines transdermalen Systems zur Substitutionstherapie des hypogonaden Mannes wurde erschwert durch die Tatsache, dass eine hohe Dosis von 5 bis zu 7,5 mg Testosteron pro Tag erforderlich ist. Im Vergleich dazu benötigen Frauen deutlich kleinere Östradiolmengen, welche im Mikrogrammbereich liegen. Transdermale Applikationssysteme bestehen im wesentlichen aus Mikroporenmembranen, welche mit 10 bis 15 mg reinem, natürlichem Testosteron beladen sind. Um die erforderliche Menge Testosteron durch die Haut transportieren zu können, sind die Systeme mit einem «Enhancer» versehen. Zur ausreichenden Substitution müssen in der Regel 2 – in seltenen Fällen 3 – Systeme aufgetragen, während 24 Stunden getragen und anschliessend erneuert werden. Derart werden mit natürlichem Testosteron anhaltend physiologische Serumtestosteronwerte erreicht. Aus diesem Grund ist die transdermale Applikationsform den anderen genannten Therapieformen überlegen. In der Schweiz ist im letzten Jahr ein entsprechendes Präparat eingeführt worden (Androderm®; 1 Patch enthält 12,5 mg natürliches Testosteron, davon werden durchschnittlich 2,5 mg pro Tag abgegeben), welches im Moment aber noch nicht kassenzulässig ist. Da die Skrotalhaut ein äusserst hohes Resorptionsvermögen aufweist, wurde auch ein transskrotales Applikationssystem entwickelt. Wegen der hohen 5-alpha-Reduktase-Aktivität von Skrotalhaut wird dabei ein relativ hoher Prozentsatz von Testosteron in DHT umgewandelt, was eine Besonderheit dieser Applikationsform darstellt. Befürchtungen, dass erhöhte DHT-Konzentrationen sich negativ auf die Entwicklung der Grösse der Prostata auswirken könnten, haben sich nicht bestätigt. Ein transskrotales Applikationssystem steht in der Schweiz für die Behandlung nicht zur Verfügung. Unter Behandlung mit transdermalen Systemen treten nicht selten Hautirritationen auf (Rötung und Juckreiz unter dem Pflaster, selten stärkere Reizung mit Blasenbildung und allergischer Hautreaktion). Diese Reaktionen klingen in der Regel etwa 3 bis 4 Tage nach Entfernen des Pflasters wieder vollständig ab. Sie sind vor allem auf Transportvehikel (sogenannte Enhancer, bspw. Alkohol, Monoglyzeride, gelbildende Komponenten, Fettsäureester) zurückzuführen, welche die Resorption von Testosteron über die nicht-skrotale Haut in therapeutischer Dosis ermöglichen.

Neuerdings steht in den USA auch ein Testosterongel (AndroGel®) zur Verfügung (im Februar 2000 von der FDA zugelassen). In der Schweiz sind die diesbezüglichen Erfahrungen noch sehr limitiert. Es darf aber davon ausgegangen werden, dass sich diese

Therapieform nur für Patienten mit einem vergleichsweise diskreten Hypogonadismus eignet.

(Subkutan implantierbares) kristallines Testosteron

Testosteronimplantate bestehen aus reinem Testosteron, das in zylindrische Formen von bis 12 mm Länge und 4,5 mm Durchmesser gegossen und in verschiedener Dosierung verfügbar ist (beispielsweise Testosterone implant® à 50, 100 oder 200 mg). Ein oder mehrere Implantate werden nach 0,5 bis 1 cm messender Hautinzision unter die Bauchhaut eingebracht, und zwar gesamthaft 100 bis 600 mg. Die Wirkung hält etwa 4 bis 5 Monate an. Vorteile sind die sehr lange Depotwirkung und ein insgesamt günstiger Serumtestosteronspiegel-Verlauf. Trotz dieser Vorteile sind in der Schweiz die entsprechenden Präparate nicht erhältlich, dürfen aber bei spezieller Indikation eingeführt und angewendet werden.

Hypogonadismus bei systemischen Erkrankungen – besteht eine Therapieindikation?

Zahlreiche Allgemein- und Systemerkrankungen führen zu einer Hemmung der reproduktiven Funktion mit Hypogonadismus. Die therapeutischen Konsequenzen sind variabel und hängen ab vom Ausmass der Testosteronerniedrigung und der Dauer der Erkrankung bzw. der assoziierten gonadalen Dysfunktion. Ist die Erkrankung und somit der Androgenmangel kurzdauernd (z.B. bei febrilen Episoden, bei chirurgischen Eingriffen), besteht meistens keine Therapieindikation. Eine langanhaltende chronische Krankheit dagegen kann im Einzelfall Anlass zu einer Androgensubstitution geben (verlängerte katabole Stoffwechsellaage). Allerdings ist der Nutzen einer Androgensubstitution in solchen Fällen umstritten, da es an aussagekräftigen, kontrollierten Studien fehlt. Eine Ausnahme stellt das AIDS-Waisting dar, für welches ein Androgentherapie nutzen hat nachgewiesen werden können [4].

Im folgenden soll kurz auf Diabetes mellitus, Adipositas und Hämochromatose eingegangen werden, da diese Erkrankungen häufig mit einem Hypogonadismus assoziiert sind.

Diabetes mellitus

Bei Diabetes mellitus findet sich relativ häufig eine Testosteronverminderung. Diese ist meist multifaktorieller Genese (sekundär und primärer Hypogonadismus). Eine aktuelle Übersicht über das Thema findet sich bei Morley [5]. Da eine Testosterontherapie die Insulinsensitivität bei Typ-2-Diabetes verbessern kann [6], kann eine Testosterontherapie prinzipiell auch dann erwogen werden, wenn keine Symptome des Androgenmangels (z.B. Libidoverminderung, erektile Dysfunktion) vorliegen. Die Indikationsstellung zu einer Testosterontherapie sollte dabei in der Regel dem Spezialisten überlassen werden (Endokrinologe, Diabetologe).

Tabelle 1

Kriterien zur Überwachung der Testosterontherapie¹.

Psychische und sexuelle Parameter <ul style="list-style-type: none"> – Allgemeines Wohlbefinden – Geistige und körperliche Aktivität – Stimmung – Libido – Erektionsfähigkeit – Sexuelle Aktivität
Somatische Parameter <ul style="list-style-type: none"> – Behaarung (Bart, Pubes, Stirnhaargrenze) – Hautbeschaffenheit (Fettgehalt, Akne) – Muskelmasse und Kraft – Körpergewicht – Körperproportionen – Fettverteilung – Knochendichte – Prostatagrösse
Laborparameter <ul style="list-style-type: none"> – Testosteron im Serum (bei TE² am Ende des Therapieintervalles messen) – fakultativ: LH – Hämatokrit, Erythrozythenzahl, Hämoglobin³ – fakultativ: Leberenzyme⁴ – PSA

¹ Modifiziert nach Nieschlag [14].

² Testosteron-Enanthat.

³ Eine Testosterontherapie kann zu verstärkter Erythropoese führen.

⁴ Die heute verwendeten Testosteronpräparate sind nicht hepatotoxisch.

Adipositas

Beim Mann führt die schwere Adipositas zu einer Testosteronverminderung. Die Pathogenese dieser Störung ist sehr komplex, es sei auf die Übersicht von Björntorp verwiesen [7]. Problematisch ist, dass eine Testosteronverminderung die sogenannte Magermasse (= «fat free mass» oder «lean body mass»; Gewicht minus Körperfett) negativ beeinflussen kann. Andererseits aber hängt der Grundumsatz (Kalorienverbrennung pro Tag unter Ruhebedingungen) zur Hauptsache von eben dieser Magermasse ab [8]. Ein Adipositas-assoziiierter Hypogonadismus unterstützt somit die in der Regel ohnehin positive Energiebilanz. Aus metabolischen Gründen sollte deshalb eine Androgentherapie erwogen werden. Allerdings ist der Nutzen einer solchen Therapie schlecht dokumentiert, weswegen die Indikationsstellung zu einer Testosterontherapie einem Spezialisten überlassen werden muss.

Hämochromatose

Die Hämochromatose ist ein klassisches Beispiel für den gemischten Hypogonadismus, da es bedingt durch «Eisenüberladung» von verschiedensten Organen sowohl zur primär testikulären als auch zur hypophy-

sären Störung kommen kann. Die Indikation zu einer Testosterontherapie ist meist gegeben. In jedem Fall von Hämochromatose müssen jedoch weitere endokrine Störungen aktiv gesucht werden (z.B. Wachstumshormondefizit auch beim Erwachsenen, TSH-Insuffizienz, endokrine Pankreasinsuffizienz).

Therapie mit Testosteron – 2 Spezialfälle

Sekundärer Hypogonadismus und Wunsch nach Zeugungsfähigkeit

Alle Formen des sekundären hypophysären Hypogonadismus bedürfen in der Regel einer Therapie mit Testosteron. Besteht jedoch Kinderwunsch, so wird diese Therapie unterbrochen und durch eine Gonadotropin (LH/FSH)- oder GnRH-Behandlung ersetzt. Diese Therapie ist Sache des Spezialisten (Endokrinologe/Urologe).

Osteoporose beim Mann

Der Hypogonadismus ist nicht selten Grund für eine Osteoporose beim Mann [9]. So werden beispielsweise bei rund 16% der Männer mit Wirbelkörper-Kompressionsfrakturen erniedrigte Testosteronwerte gefunden [10]. Liegt bei einem hypogonaden Mann eine Osteoporose vor, so ist die Indikation zu einer Testosterontherapie (meistens in Kombination mit anderen Behandlungen) klar gegeben [9]. Möglicherweise würden aber auch eugonade Männer mit Osteoporose von einer Testosterontherapie profitieren [11–13]. Allerdings besteht diesbezüglich noch kein Behandlungskonsens.

Kriterien der Überwachung der Testosteronsubstitutionstherapie

Tabelle 1 listet die Kriterien auf, anhand welcher eine langdauernde Testosterontherapie überwacht werden sollte.

Zusammenfassung

Hauptindikation für Testosteron ist der Hypogonadismus des Mannes (Substitutionsbehandlung). Zurzeit besteht die Standardtherapie in der Schweiz in der intramuskulären Verabreichung von Testosteron-Enanthat alle 2 bis 4 Wochen. Die transdermale Anwendung von Testosteron stellt eine eventuell überlegene oder zumindest gleichwertige Behandlungsform dar, welche im Moment aber noch nicht von den Krankenkassen übernommen wird. Sobald dies der Fall sein wird, wird in der Therapiewahl mitentscheidend sein, welche Applikationsform der Patient subjektiv bevorzugt.

Literatur

- 1 Nieschlag E, Behre HM. Pharmacology and clinical use of testosterone. In: Nieschlag E, Behre HM (eds.). Testosterone – action, deficiency, substitution. Berlin: Springer Verlag; 1990. p. 92–114.
- 2 Dobs AS, Hoover DR, Chen MC, Allen R. Pharmacokinetic characteristics, efficacy, and safety of buccal testosterone in hypogonadal males: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:33–9.
- 3 Behre HM, Nieschlag E. Testosterone buciclate (20 Aet-1) in hypogonadal men: pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new long-acting androgen ester. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1204–10.
- 4 Grinspoon S, Corcoran C, Askari H, Schoenfeld D, Wolf L, Burrows B, et al. Effects of androgen administration in men with the AIDS wasting syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 129:18–26.
- 5 Morley JE. Sex hormones and diabetes. *Diabetes Reviews* 1998;6:6–15.
- 6 Marin P, Holmang S, Jonsson L, Sjostrom L, Kvist H, Holm G, et al. The effects of testosterone on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:991–7.
- 7 Bj rntorp F. Endocrine abnormalities in obesity. *Diabetes Reviews* 1997;5:52–68.
- 8 Weinsier RL, Schutz Y, Bracco D. Reexamination of the relationship of resting metabolic rate to fat-free mass and to the metabolically active components of fat-free mass in humans. *Am J Clin Nutr* 1992;55:790–4.
- 9 Eastell R, Boyle IT, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. Management of male osteoporosis: report of the UK consensus group. *QJM* 1998;91:71–92.
- 10 Baillie SP, Davison CE, Johnson FJ, Francis RM. Pathogenesis of vertebral crush fractures in men. *Age Ageing* 1992; 21:139–41.
- 11 Anderson FH, Francis RM, Faulkner K. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis – effects of 6 months of treatment on bone mineral density and cardiovascular risk factors. *Bone* 1996;18:171–7.
- 12 Anderson FH, Francis RM, Peaston RT, Wastell HJ. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis: effects of 6 months of treatment on markers of bone formation and resorption. *J Bone Miner Res* 1997;12:472–8.
- 13 Scane AC, Francis RM, Johnson FJ, Davison LE. The effects of testosterone treatment in eugonadal men with osteoporosis. In: Ring EFJ (ed.). *Current research in osteoporosis and bone mineral measurement*. London: British Institute of Radiology; 1992. p. 54.
- 14 Nieschlag E, Behre HM. Therapie mit Testosteron. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg.). *Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 1996. S. 316–29.