

Kardiovaskulární bezpečnost substituční terapie testosteronem: komentář ke studii TRAVERSE

MUDr. David Čapka

Andrologická klinika, Praha

Urologická klinika 3. LF UK v Praze a FNKV, Praha

Ve sdělení komentujeme studii hodnotící riziko dlouhodobých kardiovaskulárních příhod u mužů s hypogonadismem při substituční terapii testosteronem. Autoři v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii s noninferioritou zařadili muže ve věku 45 až 80 let, kteří měli vysoké riziko kardiovaskulárního onemocnění nebo ho již prodělali. Pacienti udávali symptomy snížené hladiny testosteronu, které byly laboratorně potvrzeny (výsledky hladiny testosteronu v séru na lačno byly < 300 ng/dl ($10,4$ nmol/L) na základě dvou spolehlivých měření). Randomizace byla provedena 1 : 1 k dennímu užívání gelu s transdermálním podáním obsahujícím 1,62% testosteronu ($n = 2\,596$) nebo odpovídajícího placeba ($n = 2\,602$).

Primárním cílovým parametrem kardiovaskulární bezpečnosti byla doba od randomizace do prvního výskytu jakékoli složky závažných nežádoucích srdečních příhod (MACE), která byla hodnocena jako kombinace následujícího: 1. úmrtí z kardiovaskulárních příčin, 2. infarkt myokardu bez fatálního následku, 3. mozková příhoda bez fatálního následku.

Primární kardiovaskulární cílový parametr se vyskytl u 182 pacientů (7,0%) ve skupině léčené testosteronem a u 190 pacientů (7,3%) ve skupině léčené placebem. Bylo prokázáno, že u mužů s hypogonadismem a již existujícím kardiovaskulárním onemocněním nebo jeho vysokým rizikem nebyla podle analýzy z hlediska MACE substituční terapie testosteronem více riziková než terapie placebem.

Klíčová slova: testosteron, hypogonadismus, substituční terapie, kardiovaskulární onemocnění.

Cardiovascular safety of testosterone replacement therapy

This paper comments on a study that evaluates the risk of long-term cardiovascular events in men with hypogonadism undergoing testosterone replacement therapy. In a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled noninferiority study, the authors included men aged 45 to 80 years who had a high risk of cardiovascular disease or had previously experienced it. Patients reported symptoms of hypogonadism, which were laboratory confirmed (fasting serum testosterone levels were < 300 ng/dl ($10,4$ nmol/L) based on two reliable measurements). Randomization was conducted in a 1 : 1 ratio for daily use of transdermal 1.62% testosterone gel ($n = 2\,596$) or matching placebo ($n = 2\,602$).

The primary cardiovascular endpoint was the time from randomization to the first occurrence of any component of a major adverse cardiovascular event (MACE), which was defined as a combination of the following: (1) cardiovascular death, (2) non-fatal myocardial infarction, (3) non-fatal stroke. Noninferiority required an upper limit of less than 1.5 for the 95% confidence interval of the hazard ratio among patients receiving at least one dose of testosterone or placebo.

The primary cardiovascular endpoint occurred in 182 patients (7.0%) in the testosterone-treated group and in 190 patients (7.3%) in the placebo-treated group [HR 0.96; 95% confidence interval, 0.78–1.17; $p < 0.001$ for noninferiority]. In men with hypogonadism and pre-existing or a high risk of cardiovascular disease, testosterone-replacement therapy was noninferior to placebo with respect to the incidence of MACE, according to the analysis.

Key words: testosterone, hypogonadism, replacement therapy, cardiovascular disease.

Úvod

Účinky substituční terapie testosteronem u starších mužů s hypogonadismem na kardiovaskulární systém nebyly zatím stále

jasně ověřeny a stanoveny. Retrospektivní kohortové studie zahrnující muže užívající testosteron substituční terapii ukázaly rozporuplné výsledky, přičemž některé vykázaly

zvýšené a jiné snížené kardiovaskulární riziko (1–5). Malé randomizované studie podobně neprokázaly konzistentní souvislost léčby testosteronem s kardiovaskulárním rizikem,



MUDr. David Čapka

Andrologická klinika, Praha

capka@andrologickaklinika.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(3):180-183

Článek přijat redakcí: 25. 8. 2023

Článek přijat k publikaci: 20. 9. 2023

ačkoliv žádná nebyla navržena tak, aby systematicky hodnotila kardiovaskulární výsledky a všechny byly nedostatečně obsáhlé a měly krátkou dobu trvání (6–10).

Úřad pro kontrolu potravin a léčiv Spojených států amerických (U. S. Food and Drug administration; FDA) vydal pokyny 3. března 2015 v reakci na obavy a protichůdné údaje ohledně kardiovaskulární bezpečnosti substituční terapie testosteronem. Bylo doporučeno pomocí klinických studií určit, zda je substituční léčba testosteronem spojena se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod (11). Aktuální zmiňovaná studie pro hodnocení dlouhodobých kardiovaskulárních příhod a účinnosti odezvy u hypogonadálních mužů při substituční terapii testosteronem (The Testosterone Replacement Therapy for Assessment of Long-term Vascular Events and Efficacy Response in Hypogonadal Men; TRAVERSE) byla autory navržena tak, aby určila vlivy substituční terapie testosteronem na výskyt závažných nežádoucích srdečních příhod (major adverse cardiac events; MACE) mezi muži středního a vyššího věku s hypogonadismem a buď již s existujícím kardiovaskulárním onemocněním nebo jeho vysokým rizikem.

Metoda

Návrh a dohled studie

Tým autorů provedl randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii na 316 pracovištích klinických studií ve Spojených státech amerických (USA). Studie byla financována konsorciem výrobců testosteronu a byla pod dohledem Cleveland Clinic Coordinating Center for Clinical Research (C5Research) s podporou smluvní výzkumné organizace. Protokol studie byl navržen výkoným výborem a sponzorem. Národní a institucionální regulační a etické orgány schválily protokol a všichni pacienti poskytli písemný informovaný souhlas. Nezávislý výbor pro sledování údajů a bezpečnosti přezkoumal nezaslepené údaje o bezpečnosti. Klinická databáze byla udržována společností a následně převedena do C5Research pro nezávislé statistické analýzy.

Zkušební populace

K zařazení do studie byli způsobilí muži s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním nebo zvýšeným kardiovaskulárním rizikem

ve věku 45 až 80 let, kteří uváděli jeden nebo více příznaků hypogonadismu včetně snížené sexuální touhy nebo libida, poklesu výskytu spontánní erekce, únavy nebo snížené energie, depresivní nálady, ztráty axilárního nebo stýdkého ochlupení nebo snížené frekvence holení, návalů horka a měli měřené na lačno dvě sérové hladiny testosteronu nižší než 300 ng/dcl (10,4 nmol/l) ve vzorcích krve získaných mezi 5.00–11.00 hod. ráno a s odstupem 48 hodin. Sérové hladiny testosteronu byly měřeny v centrální laboratoři za použití kapalinové chromatografie – tandemové hmotnostní spektrometrie. Kardiovaskulární onemocnění bylo autory definováno jako klinické nebo angiografické prokázání ischemické choroby srdeční (ICHS), cerebrovaskulárního onemocnění nebo periferní arteriální ischemické choroby. Zvýšené kardiovaskulární riziko bylo definováno jako přítomnost tří nebo více z následujících rizikových faktorů: arteriální hypertenze, dyslipidemie, současné kouření, 3. stadium chronického onemocnění ledvin, diabetes mellitus, zvýšená hladina C-reaktivního proteinu vysoké senzitivity, věk 65 let nebo starší nebo Agatstonovo koronární kalciové skóre nad 75. percentilem pro věk a rasu. Kritéria vyloučení zahrnovala: vrozený nebo získaný těžký hypogonadismus definovaný jako hladina testosteronu < 100 ng/dcl (3,5 nmol/l), anamnézu karcinomu prostaty nebo benigní hyperplazie prostaty, zvýšenou hladinu prostatického specifického antigenu (PSA) nad 3 ng/ml, trombofilii a selhání srdeční činnosti. Pacienti nemohli být zařazeni do 4 měsíců po akutním koronárním syndromu, cévní mozkové příhodě (CMP), nebo koronární i periferní revaskularizaci nebo do 6 měsíců po léčbě testosteronem či androgenními steroidy.

Design studie

Pacienti byli týmem náhodně přiřazeni v poměru 1 : 1 k denní transdermální aplikaci 1,62% testosteronového gelu nebo odpovídajícímu placebo gelu dodávanému v dávkovacích pumpách. Randomizace byla provedena podle přítomnosti nebo nepřítomnosti preexistujícího kardiovaskulárního onemocnění. Aby se zabránilo odslepení, pacienti ani tým provádějící studii neznali hladiny testosteronu po vstupním stavu měřené v centrální laboratoři. Úpravy dávky k udržení hladin testosteronu mezi 350 a 750 ng/dcl (12,1 až 26,0 nmol/l) nebo reakce na

hematokrit vyšší nad 54% byly řízeny centrálně pomocí automatizovaného algoritmu. Pacienti, kteří byli náhodně přiřazeni k placebo, podstoupili předstírané úpravy dávky k udržení zaslazení. Testosteron nebo placebo byly vysazeny u pacientů s hladinami testosteronu, které přesahovaly 750 ng/dcl (26,0 nmol/l) nebo s hematokritem, který přesahoval 54% i po úpravě na nejnižší dávku, stejně jako u pacientů, kteří měli nově stanovenou diagnózu karcinomu prostaty, nebo u nichž bylo shledáno riziko sebevraždy. V opačném případě měla přidělená intervence pokračovat po dobu trvání studie. Hodnotitelé obdrželi specifické pokyny týkající se péče a doporučení k dalšímu specializovanému vyšetření u pacientů se zvýšenou hladinou PSA.

Cílové parametry

Primárním cílovým parametrem kardiovaskulární bezpečnosti byla doba od randomizace do prvního výskytu jakékoli složky MACE, která byla hodnocena jako kombinace následujících: 1. úmrtí z kardiovaskulárních příčin, 2. infarkt myokardu bez fatálního následku, 3. mozková příhoda bez fatálního následku. Sekundární cílový parametr kardiovaskulární bezpečnosti byl první výskyt jakékoli složky skupiny úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu bez fatálního následku, cévní mozkové příhody bez fatálního následku nebo koronární revaskularizace během analýzy do příhody. Terciární cílový parametr zahrnoval úmrtí z jakéhokoli příčiny, hospitalizaci nebo urgentní ošetření pro srdeční selhání, periferní arteriální revaskularizaci a žilní tromboembolické příhody. Nezávislá komise pro klinické příhody, jejíž členové nebyli obeznámeni o přidělení do zkušebních skupin, posuzovala všechny kardiovaskulární cílové parametry.

Statistická analýza

V této studii autoři a jejich tým použili COXův proporcionální regresní model k odhadu poměru rizik a jeho oboustranného 95% intervalu spolehlivosti pro primární cílový parametr s testosteronem ve srovnání s placebem. Dále s úpravou na preexistující kardiovaskulární onemocnění.

Studie byla navržena tak, aby byla ukončena poté, co bylo docíleno 256 případů z hodnocených primárních cílových parametrů. Populace s plnou analýzou se skládala ze všech pacientů, kteří podstoupili randomizaci. Kontrolní popula-

ce se skládala ze všech pacientů, kteří podstoupili randomizaci a dostali alespoň jednu dávku testosteronu nebo placebo. Primární analýza zahrnovala kontrolní populaci a byla opakována v podpůrné analýze zahrnující populaci s úplnou analýzou. Hlavní analýza citlivosti zahrnovala MACE, které se vyskytly během období od randomizace do 365 dnů po poslední dávce léčiva.

Výsledky

Pacienti

Podle studie byl první pacient zařazen 23. května 2018. Celkem 5 246 pacientů podstoupilo randomizaci, a 20 pacientů bylo vyloučeno z úplné analýzy populace z důvodu duplicitního zařazení zahrnujícího celkem 42 identifikačních čísel pacientů. Z 5 204 pacientů v populaci s plnou analýzou jich bylo 2 601 přiděleno k léčbě testosteronem a 2 603 k léčbě placebem. Kontrolní populace zahrnovala 5 198 pacientů, kteří dostali alespoň jednu dávku testosteronu nebo placebo (2 596 pacientů ve skupině léčené testosteronem a 2 602 ve skupině léčené placebem). V dubnu 2019 ukázala autorům zaslepená data z první skupiny léčených 2 669 pacientů souhrnný výskyt primárních příhod pod předpokládanou četností 1,5 % za rok. Proto výkonný výbor a zadavatel studie dne 31. května 2019 ukončili zařazení pacientů, kteří byli kvalifikováni na základě kardiovaskulárních rizikových faktorů a následně do studie byli zařazeni pouze pacienti s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním.

Následně na základě zaslepeného hodnocení souhrnné akruální míry závažných nežádoucích srdečních příhod byl nábor ukončen 1. února 2022 a návštěvy na konci zkušebního období začaly po 31. květnu 2022. Při ukončení následného sledování se vyskytlo 372 příhod primárního cílového parametru a 306 příhod primárního cílového parametru příhod se kvalifikovalo pro analýzu hlavní citlivosti.

Do studie bylo zařazeno 2 847 pacientů s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním a 2 357 pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Vstupní střední hladina testosteronu v séru byla 227 ng/dcl (7,8 nmol/l) v celé studijní skupině skupiny. Demografické charakteristiky byly reprezentativní pro populaci mužů středního a staršího věku s hypogonadismem a vysokým rizikem kardiovaskulárních

příhod. Ve skupině léčené testosteronem bylo průměrné trvání léčby 21,8 a sledování 33 měsíců. Ve skupině léčené placebem to bylo 21,8 měsíců trvání léčby a 33 měsíců sledování. Celkem 61,4 % pacientů ve skupině užívající testosteron přerušila podávání testosteronu. Ve skupině s placebem 61,7 % pacientů vysadila placebo.

Koncové parametry hodnocení

Průměrná denní dávka testosteronu byla 65 ± 22 mg. Po 12 měsících byl střední nárůst sérových hladin testosteronu od výchozí hodnoty 148 ng/dcl (5,1 nmol/l) ve skupině s testosteronem, ve srovnání se zvýšením o 14 ng/dcl (0,5 nmol/l) ve skupině s placebem. První posuzovaná závažná srdeční příhoda se vyskytla u 182 pacientů (7,0 %) ve skupině léčené testosteronem a u 190 pacientů (7,3 %) ve skupině léčené placebem. V hlavní analýze citlivosti (s přezkoumáním údajů o příhodách, které se vyskytly > 365 dní po poslední dávce) se primární posuzovaná nežádoucí příhoda vyskytla u 154 pacientů (5,9 %) ve skupině léčené testosteronem a u 152 pacientů (5,8 %) ve skupině léčené placebem. Mezi studijními skupinami nebyly pozorovány žádné zjevné klinicky významné rozdíly ve výskytu sekundárních kardiovaskulárních příhod. Vyšší incidence plicní embolie, která je součástí posuzovaného terciálního kontrolního parametru žilních tromboembolických příhod, se vyskytla ve skupině s testosteronem více než ve skupině s placebem (0,9 % vs. 0,5 %).

Nežádoucí účinky

Karcinom prostaty byl během analýzy zjištěn u 12 pacientů (0,5 %) ve skupině léčené testosteronem a u 11 pacientů (0,4 %) ve skupině léčené placebem. Zvýšení hladin PSA oproti vstupnímu stavu bylo větší u pacientů ve skupině léčené testosteronem (0,20–0,61 ng/ml) než u pacientů ve skupině léčené placebem (0,08–0,90 ng/ml). Změna středního systolického krevního tlaku oproti výchozímu stavu za 6 měsíců byla 0,3 mmHg ve skupině léčené testosteronem a 1,5 mmHg ve skupině léčené placebem. Arytmie bez fatálního následku vyžadující intervenci se vyskytla u 134 pacientů (5,2 %) ve skupině léčené testosteronem a u 87 pacientů (3,3 %) ve skupině léčené placebem, fibrilace síní se vyskytla u 91 pacientů ve skupině léčené testosteronem (3,5 %) a u 63 pacientů

(2,4 %) ve skupině užívající placebo a akutní poškození ledvin (ARI) se vyskytlo u 60 pacientů (2,3 %) ve skupině léčené testosteronem a 40 pacientů (1,5 %) ve skupině léčené placebem.

Diskuze

Tato randomizovaná, placebem kontrovaná studie byla provedena s cílem řešit nejistotu, zda substituční terapie testosteronem u mužů středního a staršího věku s hypogonadismem zvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod. Do studie autoři zahrnuli muže s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním nebo s vícečetnými kardiálními rizikovými faktory, u kterých bylo zvýšené riziko nežádoucích kardiovaskulárních příhod.

Mezi pacienty, kteří dostávali testosteron nebo placebo v průměrné době 22 měsíců, byla testosteronová substituční terapie noninferiorní ve srovnání s placebem stran výskytu MACE. Poměr rizik pro primární cílový parametr byl 0,96, což podporuje nález noninferiority, který byl týmem potvrzen v analýzách citlivosti s úpravou vlivu přerušeni nebo vysazení testosteronu nebo placebo.

Úřad FDA zahájil přezkoumání kardiovaskulární bezpečnosti testosteronových přípravků v roce 2010 poté, co byla malá placebem kontrovaná studie předčasně ukončena z důvodu zvýšeného výskytu kardiovaskulárních příhod u pacientů, kteří dostávali testosteronovou terapii (12). Následné metaanalýzy však přinesly rozdílné výsledky a většina, včetně nedávné metaanalýzy na úrovni pacienta, tyto nálezy nepotvrdila (13). Kardiovaskulární příhody v těchto studiích nebyly posuzovány jednotně. Definice byly široké, nekonzistentní a studie nebyly adekvátně uzpůsobeny hodnocení kardiovaskulárních rizik.

Téměř polovina pacientů zařazených do aktuální studie byla ve věku 65 let nebo starších a více než polovina měla preexistující kardiovaskulární onemocnění. 372 hodnocených primárních cílových příhod, které se vyskytly v této studii, bylo co do počtu podle autorů větší než ve všech předchozích randomizovaných studiích s testosteronem. Výskyt plicní embolie byl vyšší u pacientů léčených testosteronem než u placebo. Ačkoli většina hlášených případů trombózy spojené s léčbou testosteronem byla u mužů se základní trombofilií, metaanalýza randomizovaných studií neprokázala souvislost mezi žilními

tromboembolickými příhodami a užíváním testosteronu u širší populace (13–14).

Zjištění týmu autorů podporují současná doporučení, že testosteron by měl být používán s opatrností u mužů s anamnézou předchozí tromboembolické příhody (15).

U pacientů, kteří dostávali testosteron, bylo zjištěno více případů arytmií bez fatálních následků vyžadujících intervenci, fibrilací síní a ARI, než mezi pacienty, kteří dostávali placebo. Tyto nežádoucí příhody se neočekávaly. Kohortová studie naznačila, že normalizace nízkých hladin testosteronu při substituční terapii testosteronem byla spojena se snížením incidence fibrilace síní (16). V nyní zmiňované studii bylo malé zvýšení krevního tlaku pozo-

rované u skupiny léčené testosteronem podobné tomu, které bylo hlášeno dříve u jiných lékových forem testosteronu (17). Kontrolované studie ukázaly, že užívání testosteronu u starších mužů zlepšuje mimo jiné sexuální funkce (18–20), zvyšuje minerálovou hustotu kostí (21), koriguje nevysvětlitelnou anémii (22, 23) a může snižovat depresivní symptomy (24).

Závěr

Jelikož nedostatek testosteronu není život ohrožujícím stavem, nejistota ohledně možného zvýšení kardiovaskulárního rizika testosteronové substituční terapií ovlivňovala rozhodnutí klinických lékařů a jejich pacientů o jejich zahájení (15). Podle autorů nynější studie zjištění týkající

se kardiovaskulární bezpečnosti testosteronu mohou usnadnit informování pacientů a mohou být nápomocná k lepšímu zvážení možných přínosů a rizik léčby testosteronem u mužů středního a staršího věku s hypogonadismem. U mužů s hypogonadismem a prokázanými kardiovaskulárními onemocněními nebo vícenásobným rizikem pro vznik srdečních příhod nebyla substituční terapie testosteronem rizikovější než u podávání placeba s ohledem na výskyt závažných nežádoucích srdečních příhod během průměrného sledování 33 měsíců. Celkový výskyt nežádoucích příhod byl podle týmu ve studii obecně nízký.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo Y-F, et al. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann Pharmacother*. 2014;48:1138–44.
2. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One*. 2014;9(1):e85805.
3. Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2013;169:725–733.
4. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2050–2058.
5. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013;310:1829–1836.
6. Alexander GC, Iyer G, Lucas E, et al. Cardiovascular risks of exogenous testosterone use among men: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2017;130:293–305.
7. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:1327–1351.
8. Elliott J, Kelly SE, Millar AC, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(11):e015284.
9. Onasanya O, Iyer G, Lucas E, et al. Association between exogenous testosterone and cardiovascular events: an overview of systematic reviews. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:943–956.
10. 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;11:108.
11. Food and Drug Administration. FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging: requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. FDA drug safety communication. 2018 (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-cautions-about-using-testosterone-products-low-testosterone-due>).
12. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363:109–122.
13. Hudson J, Cruickshank M, Quinton R, et al. Adverse cardiovascular events and mortality in men during testosterone treatment: an individual patient and aggregate data meta-analysis. *Lancet Healthy Longev*. 2022;3(6):e381–e393.
14. Glueck CJ, Wang P. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolism*. 2014;63:989–994.
15. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1715–1744.
16. Sharma R, Oni OA, Gupta K, et al. Normalization of testosterone levels after testosterone replacement therapy is associated with decreased incidence of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e004880.
17. White WB, Bernstein JS, Rittmaster R, Dhingra O. Effects of the oral testosterone undecanoate Kyzatrex™ on ambulatory blood pressure in hypogonadal men. *J Clin Hypertens*. 2021;23:1420–1430.
18. Brock G, Heiselman D, Maggi M, et al. Effect of testosterone solution 2% on testosterone concentration, sex drive and energy in hypogonadal men: results of a placebo controlled study. *J Urol*. 2016;195:699–705.
19. Cunningham GR, Stephens-Shields AJ, Rosen RC, et al. Testosterone treatment and sexual function in older men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3096–104.
20. Steidle C, Schwartz S, Jacoby K, et al. AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2673–2681.
21. Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, et al. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:471–479.
22. Bachman E, Travison TG, Basaria S, et al. Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: evidence for a new erythropoietin/ hemoglobin set point. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:725–735.
23. Roy CN, Snyder PJ, Stephens-Shields AJ, et al. Association of testosterone levels with anemia in older men: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:480–490.
24. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med*. 2016;374:611–624.