

# Voordelen en risico's van testosteronbehandeling van oudere mannen met een laag testosteronniveau

Eric Meuleman

VUmc, Amsterdam

## Samenvatting

Naast de diagnostische dilemma's is ook de onzekerheid of oudere hypogonadale mannen wel voordeel hebben van testosteron (T) therapie een controversieel onderwerp. De hamvraag is of de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's en kosten en of er alternatieven zijn. Ik zal laten zien dat T-therapie bij mannen met het testosteron deficiëntie syndroom (TDS) veilig is op de korte termijn (lange termijn gegevens ontbreken), maar dat onomstotelijk bewijs van de effectiviteit ontbreekt. Bovendien komen er meer en meer aanwijzingen dat verandering van 'lifestyle', met name meer lichamelijke activiteit, een aantrekkelijk alternatief is.

Het is een normaal fysiologisch verschijnsel bij mannen dat serum-T concentraties dalen na het 50<sup>e</sup> levensjaar, met circa 1% per levensjaar. Ongeveer 12% van de mannen ouder dan 40 hebben een serum-T concentratie onder de onderste 'normaalwaarde' van 12 nmol/l. Als deze conditie, genaamd 'laag hypogonadisme', gepaard gaat met klinische verschijnselen (zie tabel 1) dan spreken we van het 'Testosteron Deficiëntie Syndroom' (TDS) (Morales e.a., 2006). In de klinische praktijk is het stellen van de diagnose TDS omringd met onzekerheden. Allereerst zijn TDS-verschijnselen niet specifiek en ze overlappen met fysiologische veroudering en gebruikelijke ziektes als depressie. Bovendien zijn serum-T bepalingen sterk verschillend tussen laboratoria en zijn ze bovendien afhankelijk van de bepalingsmethode én het tijdstip van de dag waarop bloed werd afgenomen. Ook zijn de in te vullen vragenlijsten ongevoelig en onbruikbaar om symptomen en subtiele veranderingen op te sporen. Tenslotte is hypogonadisme een driedimensionale conditie. Dat wil zeggen dat naast de T-concentratie ook de receptiviteit van de individuele androgeenreceptor een rol speelt. Helaas zijn er tot op

heden geen betrouwbare methoden om androgeen-receptiviteit te meten. In de klinische praktijk helpt het feit, dat verscheidene klinische condities samengaan met het voorkomen van hypogonadisme, om patiënten met TDS op te sporen (tabel 2).

Tabel 1. Symptomen en signalen die mogelijk wijzen op Testosteron Deficiëntie Syndroom (TDS)

- Gebrek aan energie, motivatie, libido, agressie, zelf vertrouwen, concentratie verminderd geheugen, depressieve stemming, slecht slapen
- Afname in optreden van spontane erecties
- Afname in fysiek en werk presteren
- Afname in spiermassa, in 'lean body mass', botdichtheid en lichaamslengte
- Veranderingen in lichaamsbehaarung en huid
- Opvliegers
- Gynecomastie

Tabel 2. Condities die gepaard gaan met hypogonadisme

- Chronische ziekte in het algemeen
- Metabool syndroom
- Insuline resistentie
- Type 2 diabetes mellitus
- Versnelde atherosclerose
- Obesitas
- Seksuele disfuncties
- Chronische infecties (HIV)
- Chronische longziekte
- Botbreuken (heup)
- Kanker

## Risico's

### Plasklachten

Het is een fysiologisch gegeven dat het prostaatvolume na het dertigste levensjaar toeneemt (goedaardige prostaathyperplasie, BPH) Dit geschiedt onder invloed van testosteron, met andere woorden, wanneer er geen of te weinig T circuleert zoals, bijvoorbeeld, bij mannen die gecastreerd zijn wordt geen prostaatgroei waargenomen. Omdat de groeiende prostaat de plasbuis geleidelijk comprimeert ontstaan met het stijgen van de leeftijd plasklachten (zie Figuur 1). In medisch jargon "lage urineweg symptomen (LUTS)" genoemd. Men zou dus verwachten dat behandeling met T het ontstaan van plasklachten stimuleert en reeds bestaande plasklachten zou verergeren. Verschillende studies hebben dit echter niet kunnen aantonen (Kenny e.a., 2001). En ook recent groot epidemiologisch onderzoek (het Boston Area Community Health onderzoek) laat zien dat de serumconcentraties van T geen voorspeller is voor de ernst van plasklachten (Litman, e.a., 2007).

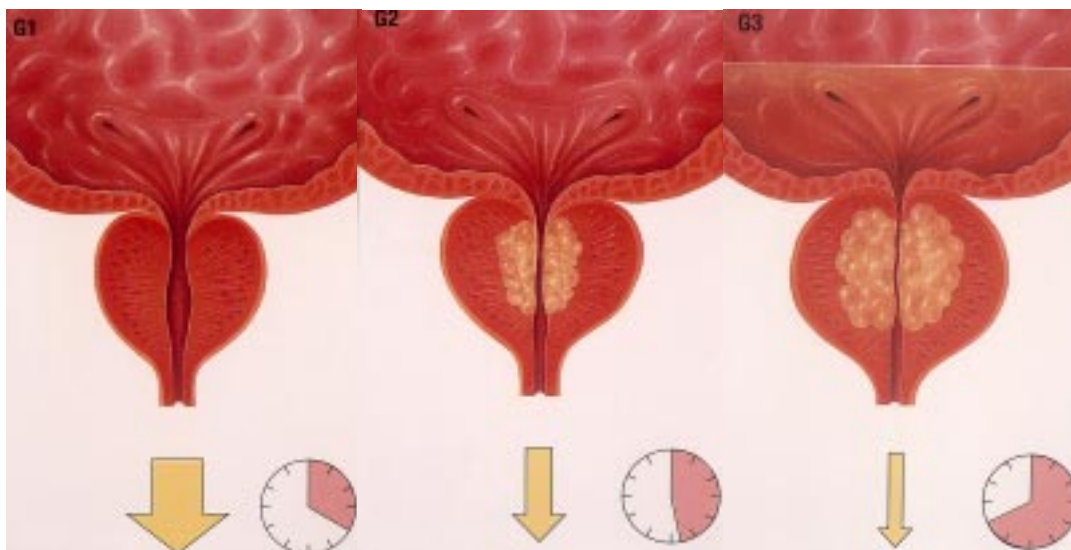
Interventie studies met T leveren tegenstrijdige resultaten op met betrekking tot het effect daarvan op prostaatvolume bij mannen van middelbare en oudere leeftijd met een TDS. Pechersky en medewerkers (2002) vonden dat tijdens T-therapie prostaatgroei wordt geremd. Anderen vonden echter dat het prostaatvolume juist toeneemt tijdens T-therapie, voornamelijk in de eerste 6 maanden. Dit is wetenschappelijk een interessante discussie, echter voor de klinische praktijk niet zo relevant omdat een verandering van prostaatvolume (zowel toename als afname) geen noemenswaardige invloed blijkt te hebben op de ernst van plasklachten (Pechersky e.a., 2002). Deze ogenschijn-

lijke paradox kan verklaard worden door het feit dat plasklachten het gevolg zijn van een chronisch proces en dat de ernst van de klachten niet alleen afhankelijk is van het prostaatvolume maar ook van de blaasfunctie (hoe krachtig kan de blaas knijpen en hoe stabiel is de blaas in de vullingsfase). Clinici moeten er echter alert op zijn dat sommige mannen met TDS tijdens T-therapie meer plasproblemen kunnen ontwikkelen.

### Prostaatkanker

De samenhang tussen T en prostaatkanker (pCA) krijgt de laatste jaren extra aandacht, omdat steeds meer mannen met TDS met T worden behandeld. Maar ook vanwege het groeiende aantal pCA-overlevers die TDS-symptomen hebben en T-behandeling wensen. Hoewel er geen discussie is over het feit dat castratie een (tijdelijke) teruggang van pCA veroorzaakt, ontbreekt nog steeds ieder bewijs dat een behandeling met T pCA doet ontstaan (Morgentaler, 2006). In 1941 zagen de Nobelprijswinnaars Huggins en Hodges dat gemetastaseerde pCA een sterke teruggang vertoonde na castratie of behandeling met oestrogeen (hetgeen het T tot castratieniveau terugbrengt). Tevens vonden zij dat toediening van T groei van pCA veroorzaakte. Opgemerkt dient te worden dat deze laatste observatie in slechts één patiënt werd gedaan. Bovendien konden de bevindingen in vele onderzoeken nadien niet bevestigd worden. Recente klinische en epidemiologische onderzoeken rapporteren geen relevante toename van het serum "prostaat specifiek antigeen (PSA)", een prostaattumor merkstof, bij mannen met T therapie en ook geen verband tussen het voorkomen van pCA en de hoogte van de T spiegel. Een ander geruststellend gegeven is het feit dat pCA nooit

Figuur 1. Door benigne prostaathyperplasie (BPH) wordt de plasbuis gecomprimeerd waardoor plasklachten ontstaan.



gezien wordt in de 'piek-testosteron' jaren op het einde van de tienerleeftijd, maar juist wel wanneer het T daalt op middelbare leeftijd (Morgentaler, 2006). Als T werkelijk 'de brandstof voor het vuur pCA' is, waarom ontwikkelen de "microhaardjes" van pCA die bij autopsie wel eens bij jonge mannen worden ontdekt zich dan niet vaker tot een klinische kanker op jongere leeftijd? Als de 'verklaring' is dat het 30 tot 40 jaar duurt voordat T een pCA kan doen groeien tot een klinische kanker, waarom hebben we dan nog aarzelingen om T therapie aan te bieden aan 60-ers en 70-ers? Tenslotte, een verklaring voor de ogenschijnlijke paradox dat castratie regressie veroorzaakt van pCA terwijl toediening van extra T de pCA niet doet groeien zou verklaard kunnen worden door een 'verzadigingsmodel' waarin een maximale stimulatie van pCA bereikt wordt bij relatief lage serum T-concentratie.

Dus: er is tot op heden geen overtuigend bewijs dat T-behandeling van TDS-mannen hun kans op pCA vergroot (Gustafsson e.a., 1996; Vermeulen, 2001).

Toch is het voor de klinische praktijk van belang om bij aanvang van T-behandeling het PSA te bepalen en een rectaal toucher (RT) te verrichten. Mannen die daarbij een verhoogd PSA blijken te hebben of een verdacht rectaal toucher wordt geadviseerd een prostaat biopsie te ondergaan. Normaalwaarden voor PSA zijn een onderwerp van discussie. Als vuistregel kan gelden: jonger dan 50 jaar PSA < 2,5 ng/l, jonger dan 60 jaar PSA < 3,0 ng/l, jonger dan 70 jaar PSA < 3,5 ng/l. De richtlijnen van de Europese vereniging voor Urologie (EAU) adviseren een herhaling van PSA-bepaling en RT om de 3 maanden in het eerste jaar en daarna jaarlijks (ISBN -13:978-90-70244-59-0). Wanneer tijdens de T-therapie het PSA stijgt of wanneer bij rectaal toucher de prostaat verdacht is (een knobbel, asymmetrie of verharde gebieden) wordt een prostaatbiopsie aanbevolen. Hoewel tot voor kort T-therapie voor mannen die een curatieve behandeling van een pCa hadden als een absolute contra-indicatie gold wordt dit tegenwoordig niet meer klakkeloos aangehouden.

### *Polycytaemie*

Tenslotte, T-therapie kan resulteren in een stijging van het aantal rode bloedcellen en hemoglobineconcentraties (polycytaemie), met een daarbij behorend verhoogd risico op een tromboembolische aandoening. Met de moderne T-therapieën waarbij de serumtestosteronspiegel binnen fysiologische grenzen blijft is dit risico uiterst klein. Toch is het aanbevelenswaardig om tijdens T-behandeling regelmatig (niet langer dan 1 jaar) de hematocrietwaarde te bepalen (Morales & Lunen-

feld, 2002).

### **Voordelen**

Er bestaat geen twijfel in de literatuur dat T anabole effecten heeft en meerdere kortdurende studies hebben aangetoond dat aanvullingsdoses van T de botdichtheid doen toenemen evenals de spiermassa bij oudere mannen met relatief lage T-spiegels. Echter, de grootte van deze toename is gering.

### **Het metabool syndroom**

Er is groeiend bewijs voor een verband tussen hypogonadisme, het metabool syndroom en een hoge mortaliteit (Gooren, 2006). Dit heeft belangrijke implicaties voor de leefwijze, voor preventie, en behandeling (Jackson, 2006; Shores e.a., 2006). Het metabool syndroom is een paraplueterm voor een cluster van cardiovasculaire risicofactoren, waaronder vallen: type 2 diabetes, hyperlipidaemie, abdominale obesitas, en hypertensie volgend op 'insulineresistentie' met hyperinsulinaemie als gevolg. Hoewel het National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel (ATP III) in de VS, de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), en de International Diabetes Federation (IDF) verschillende definities hanteren, kunnen daaruit overeenkomsten gedestilleerd worden voor gebruik in de dagelijkse praktijk. Het eerste kenmerk is obesitas met een taille-heup ratio boven de 0.90, hetgeen neerkomt op een buik(taille)omvang bij Europese mannen van 94 cm. Daarnaast dienen twee van de volgende kenmerken aanwezig te zijn: een verhoogd triglycerideniveau boven 1.7 mmol/l, een verlaagd HDL cholesterol beneden 1.0 mmol/l, een bloeddruk boven 130/85mmHg of hypertensiebehandeling, of een verhoogde nuchtere glucosespiegel op of boven 6.1 mmol/l (en wellicht 5.6 mmol/l). Corona en collega's (2006) vonden een driemaal hogere prevalentie van hypogonadisme bij mannen met het metabool syndroom, en met het toenemen van het aantal criteria voor het metabool syndroom waaraan voldaan werd bleek ook de incidentie van hypogonadisme toe te nemen. De voornaamste determinanten van hypogonadisme zijn abdominale obesitas en hyperglycaemie (Corona, e.a., 2006). Op basis van deze gegevens kan men speculeren dat T-therapie een behandeloptie is voor het metabool syndroom. Op dit moment wordt een multinationale studie – **Testosterone replacement In hypogonadal men with either MEtabolic Syndrome or type 2 diabetes (Times2)** – uitgevoerd om dit idee te toetsen. Dit onderzoek zal het effect duidelijk maken van T-therapie op de vermindering van de vasculaire risico's bij mannen met een testosterontekort.

### Seksueel gedrag en seksueel functioneren

Er is in meerdere studies een significante relatie gevonden tussen een normaal ('fysiologisch') androgeenniveau en mannelijk seksueel gedrag. Vooral seksuele interesse, nachtelijke erecties en de mogelijkheid om erecties op te wekken door erotische fantasie zijn testosteronafhankelijk. We dienen ons echter te realiseren dat deze observaties gedaan zijn bij mannen bij wie de T-niveaus op castratieniveau lagen (Meuleman & van Lankveld, 2005). Op basis van bevindingen uit dierstudies in het laboratorium en klinische data, postuleren Traish, Goldstein en Kim (2007) dat T-tekort leidt tot weefselveranderingen in de penis, met erectiele disfunctie als gevolg. T-tekort hangt samen met structurele veranderingen in de zenuwen (atrofie) in het corpus cavernosum van de penis, terwijl aanvulling van androgeen dit proces kan doen omkeren en leidt tot regeneratie van de zenuwen. De expressie en activiteit van de stikstofoxide synthase (NOS) isoformen in het corpus cavernosum is verminderd na castratie en deze wijzigingen worden ongedaan gemaakt door T-toediening. Bovendien is aangetoond dat castratie de expressie en activiteit vermindert van phosphodiesterase type 5 (PDE5). Androgeenaanvulling bleek deze expressie en activiteit weer op een hoger niveau te brengen. Tenslotte leidt androgeendeprivatie tot een significante vermindering van het volume van het trabeculaire gladde spierweefsel en tot toename van bindweefsel. Hoewel de meeste data uit dierstudies afkomstig zijn die niet geëxtrapoleerd kunnen worden naar mensen, is er steeds meer ondersteuning voor de belangrijke rol van androgenen bij het erectiele functioneren. Onderdrukking van T bij patiënten met prostaatkanker geeft significante vermindering van de frequentie, de duur en de rigiditeit van de nachtelijke erecties. Hoewel tot 75% van de hypogonadale mannen met ED positief reageren op een behandeling met uitsluitend een PDE5-I, wordt de respons sterker in combinatie met T-behandeling. Een ander relevant punt is dat patiënten met T-waarden op de ondergrens of lager geen goede respons vertonen op behandeling met PDE5-I; in dergelijke patiënten kan T-tekort hiervan de oorzaak zijn, en artsen dienen te beseffen dat een combinatie van testosteronsubstitutie en PDE5-I ook tot behandelingsucces kan leiden in non-responders (Shabsigh e.a., 2004).

Wat betreft het effect van T-therapie op de verbetering van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven is de literatuur tegenstrijdig. Zelfrapportage vragenlijsten, waarvan de "Aging Male Symptoms scale" (AMS) de bekendste, is worden steeds vaker gebruikt in klinische trials om het effect van de interventies op kwaliteit van leven te bepalen (Moore e.a., 2004). De

bestaande instrumenten zijn echter betrekkelijk weinig sensitief en kunnen alleen grote veranderingen detecteren. Er is gebrek aan betrouwbare, nauwkeurigere en sensitievere instrumenten om stemming, energie, gevoelens van welbevinden, en de impact van interventies op de zorgconsumptie te meten. Recentelijk heeft een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studie, waarin de werkzaamheid en veiligheid van verschillende doseringen van T undecanoaat bij mannen met TDS werd onderzocht, aangetoond dat de AMS-symptoomscore geen statistisch significante verbetering beter dan placebo liet zien, zelfs na een behandeling van een jaar (manuscript in voorbereiding).

Tenslotte is het belangrijk om te onthouden dat leefstijlveranderingen, als alternatief voor T-therapie, essentieel zijn als vorm van preventie en ziekte-management bij mannen met TDS.

### Literatuur

- Corona, G., Mannucci, E., & Schulman, C. (2006). Psychobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction. *European Urology*, 50, 595-604.
- Gooren, L. (2006). Visceral obesity, the metabolic syndrome, androgens and estrogens. *The Aging Male*, 9, 75-79.
- Gustafsson, O., Norming, U., Gustafsson, S., Eneroth, P., Astrom, G., & Nyman, C.R. (1996). DihydroT and T levels in men screened for prostate cancer: A study of a randomized population. *British Journal of Urology*, 77, 433-440.
- Jackson, G. (2006). The metabolic syndrome and erectile dysfunction: Multiple vascular risk factors and hypogonadism. *European Urology*, 50, 426-427.
- Kenny, A.M., Prestwood, K.M., Gruman, C.A., Marcello, K.M., & Raisz, L.G. (2001). Effects of transdermal T on bone and muscle in older men with low bioavailable T levels. *Journal of Gerontology and Biomedical Sciences*, 56, M266-M272.
- Litman, H.J., Bhasin, S., O'Leary M.P., Link, C.L., & McKinlay, J.B.; BACH Survey Investigators (2007). An investigation of the relationship between sex-steroid levels and urological symptoms: Results from the Boston Area Community Health survey. *British Journal of Urology International*, 100, 321-326.
- Meuleman, E.J., & van Lankveld, J.J. (2005). Hypoactive sexual desire disorder: An underestimated condition in men. *British Journal of Urology International*, 95, 291-296.
- Morales A., & Lunenfeld, B. (2002). Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male. *The Aging Male*, 5, 74-86.

- Moore, C., Huebler, D., Zimmermann, T., Heinemann, L.A.J., Saad, F., & Thai, D.M. (2004). The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *European Urology*, 46, 80-87.
- Morales, A., & Lunenfeld, B. (2002). 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*, 5, 74-86.
- Morales, A., Schulman, C.C., Tostain, J., & Wu, F. (2006) Testosterone Deficiency Syndrome (TDS) needs to be named appropriately; The importance of accurate terminology. *European Urology*, 50, 407-409.
- Morgentaler, A. (2006). Testosterone and prostate cancer: An historical perspective on a modern myth. *European Urology*, 50, 935-9.
- Morgentaler, A. (2006). Occult prostate cancer in men with low serum T levels. *Journal of the American Medical Association*, 276, 1904-1906.
- Pechersky, A.V., Mazurov, V.I., Semiglazov, V.F., Karpischenko, A.I., Mikhailichenko, V.V., & Udintsev, A.V. (2002). Androgen administration in middle-aged and ageing men: Effects of oral T undecanoate on dihydroT, oestradiol and prostate volume. *International Journal of Andrology*, 25, 119-125.
- Shabsigh, R., Kaufman, J.M., Steidle, C., & Padma-Nathan, H. (2004) Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *Journal of Urology*, 172, 658-63.
- Shores, M.M., Matsumoto, A.M., Sloan, K.L., & Kivlahan, D.R. (2006). Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Archives of Internal Medicine*, 166, 1660-1665.
- Traish, A.M., Goldstein, I., & Kim N.N. (2007). Testosterone and erectile function: From basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction. *European Urology*, 52, 54-70.
- Vermeulen, A. (2001). Androgen replacement therapy in the aging male; A critical evaluation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 2380-2390.

## Summary

### Testosterone supplementation in elderly men: Benefits and risks

Apart from the diagnostic dilemmas, the uncertainty as to whether hypogonadal aging males may benefit from Testosterone (T) – therapy is a controversial topic. The key question is whether the benefits outweigh the potential risks and financial costs and if there are alternatives. I will demonstrate that T-therapy in a testosterone deficiency syndrome (TDS) is safe in the short term (long-term data are still lacking) and that an undisputable proof of its effectiveness is lacking. Furthermore, evidence is accumulating that life-style modification - especially increase of physical activity - may be an attractive alternative.