

Leeftijdsgebonden hypogonadisme: welke zijn de effecten van een behandeling met testosteron?

Een reeks van 7 gerandomiseerde placebogecontroleerde studies (*TTrials*) onderzocht de effecten van een behandeling met testosteron gedurende 12 maanden bij mannen van 65 jaar of ouder met een laag testosterongehalte (< 275 ng/dl). De resultaten tonen een bescheiden effect op de seksuele functie en op bepaalde intermediaire eindpunten (botdensiteit, hemoglobinegehalte), maar de klinische betekenis van deze effecten is twijfelachtig. Er was geen gunstig effect op de andere eindpunten zoals lichamelijk functioneren, vitaliteit, cognitieve functie en cardiovasculair risico. Daarenboven dient men rekening te houden met de onzekerheden in verband met een mogelijke verhoging van het risico van cardiovasculaire events met testosteron. Er zijn dus geen argumenten om testosteronsupplementen aan te bevelen bij mannen ouder dan 65 jaar met een laag testosterongehalte.

Testosterongehaltes dalen met de leeftijd bij mannen, en een aantal symptomen en stoornissen die bij oudere mannen optreden, zoals vermindering van de seksuele functie, mobiliteit, vitaliteit, cognitieve stoornissen, worden vaak toegeschreven aan een laag testosterongehalte. De voordelen en risico's van testosteronsupplementen zijn echter onduidelijk.

Een reeks van 7 gerandomiseerde placebogecontroleerde studies (*Testosterone Trials of TTrials*) onderzocht in welke mate een behandeling met testosteron zou kunnen bijdragen tot verbetering van diverse verouderingsaspecten bij de man. Deze studies werden uitgevoerd bij mannen van 65 jaar of ouder, met een testosterongehalte < 275 ng/dl. De patiënten kregen gedurende 12 maanden placebo of testosteron onder vorm van transdermale gel; de testosterondosis werd aangepast om een testosterongehalte > 275 ng/dl te handhaven. De zeven studies werden uitgevoerd op een totaal van slechts 790 mannen, en sommige parameters werden onderzocht in subgroepen. De doeltreffendheid van de behandeling met testosteron werd onderzocht op de seksuele functie, het lichamelijk functioneren, de vitaliteit, de cognitieve functie, de botdensiteit, anemie en cardiovasculair risico.

Studies op de seksuele functie, lichamelijk functioneren en vitaliteit^{1,2}

Er werd geen statistisch significant verschil gezien tussen de groepen wat betreft het lichamelijk functioneren en de vitaliteit. Een statistisch significant gunstig effect op de seksuele functie werd gezien bij de patiënten behandeld met testosteron maar de klinische significantie van het effect was weinig overtuigend (verschil van 0,58 punten op een schaal van 0 tot 12). Daarenboven hadden de meeste deelnemers obesitas of hypertensie, wat kan bijdragen tot de daling van het testosterongehalte maar wat ook

slaapstoornissen en vermindering van de libido en van de fysieke conditie kan veroorzaken. Bij deze patiënten is het zeer belangrijk om in eerste instantie de obesitas en hypertensie correct aan te pakken.

Studie op de cognitieve functie³

Een subgroepstudie bij 493 van de 790 patiënten met geheugenstoornissen toonde geen verbetering van het geheugen of andere cognitieve functies bij de patiënten behandeld met testosteron. Deze studie heeft echter een aantal beperkingen (gering aantal patiënten, variabiliteit van de testosterongehaltes aan de start van de studie, variabel cognitief niveau van de deelnemers), en de studieduur van 12 maanden is zeker te kort om de cognitieve functie te kunnen evalueren.

Studie op de botdensiteit⁴

Een subgroepstudie evalueerde het effect van een behandeling met testosteron op de botdensiteit bij 211 van de 790 patiënten. De resultaten tonen een verhoging van de botmineraaldichtheid bij de patiënten behandeld met testosteron, vooral ter hoogte van de lumbale wervels, maar er is geen bewijs dat een dergelijke behandeling het risico van fracturen vermindert.

Studie over anemie⁵

Een subgroepstudie bij 126 van de 790 patiënten met anemie (hemoglobinemie < 12,7 g/dl) evalueerde het effect van een behandeling met testosteron op het hemoglobinegehalte. De resultaten tonen een verhoging van het hemoglobinegehalte met meer dan 1 g/dl bij 54% van de patiënten met anemie van ongekende oorzaak (versus 15% met placebo) en bij 52% van de patiënten met anemie van bekende oorzaak (versus 19% met placebo). De klinische betekenis van dit effect is echter onduidelijk.

Studie op het cardiovasculaire risico⁶

De tot nu toe beschikbare gegevens in verband met de effecten van testosteron op het cardiovasculaire risico zijn tegenstrijdig: vroegere studies toonden een verhoging van het cardiovasculaire risico terwijl andere studies een beschermend effect toonden. In het kader van de *TTrials* toonde een subgroepstudie bij 211 van de 790 patiënten met hoog risico van atherosclerose (obesitas, hypertensie, tabaksmisbruik, type 2-diabetes) een significante verhoging van het volume van de niet-verkalkte coronaire plaque, gemeten aan de hand van digitale coronaire angiografie bij de patiënten behandeld met testosteron, waardoor zou kunnen vermoed worden dat er een verergering is van de atherosclerose en een verhoogd risico van ischemische cardiopathie. Er werden geen majeure cardiovasculaire events gerapporteerd, maar deze studie werd niet opgezet om dit risico te evalueren.

Commentaren van het BCFI

- De resultaten van de *TTrials* tonen een gering effect van testosteronsupplementen op de seksuele functie en op bepaalde intermediaire eindpunten (botdensiteit en hemoglobinegehalte), maar de klinische significantie van deze effecten is twijfelachtig. Er was geen gunstig effect op de andere eindpunten zoals fysieke functie, vitaliteit en cognitieve functie.
- De *TTrials* toonden geen verhoging van het risico van cardiovasculaire events bij patiënten behandeld met testosteron, maar er was wel een verhoging van het volume van de coronaire plaque.
- Het geringe aantal patiënten en de korte duur van deze studies (12 maanden) laten niet toe definitieve conclusies te trekken. Studies op grotere schaal en van langere duur met harde eindpunten zijn noodzakelijk, zeker in verband met cardiovasculaire veiligheid.
- Er zijn geen gegevens beschikbaar bij jongere mannen of mannen met een testosterongehalte hoger dan 275ng/dl.

Besluit

Op basis van de beschikbare gegevens zijn er geen argumenten om testosteronsupplementen aan te bevelen bij mannen ouder dan 65 jaar, ook niet met een testosterongehalte < 275 ng/dl. Men moet daarenboven

rekening houden met de onzekerheden in verband met een mogelijke verhoging van het cardiovasculaire risico met testosteron.

Specifieke bronnen

- 1 P.J. Snyders, S. Bhasin, G.R. Cunningham et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 611-24 (doi : [10.1045/NEJMoa1506119](https://doi.org/10.1045/NEJMoa1506119))
- 2 E.S. Orwoll. Establishing a framework- Does testosterone supplementation help older men ? *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 682-3 (doi : [10.1056/NEJMe1600196](https://doi.org/10.1056/NEJMe1600196))
- 3 S.M. Resnack, A.M. Matsumoto, A.J. Stephens-Shields et al. Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. *JAMA* 2017 ; 317 : 717-27 (doi : [10.1001/jama.2016.21044](https://doi.org/10.1001/jama.2016.21044))
- 4 P.J. Snyder, D.L. Kopperdahl, A.J. Stephens-Shields et al. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone. *JAMA Intern Med* Published online February 21, 2017 (doi : [10.1001/jamainternmed.2016.9539](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9539))
- 5 C.N. Roy, P.J. Snyder, A.J. Stephens-Shields et al. Association of testosterone levels with anemia in older men. *JAMA Intern Med* Published online February 21, 2017 (doi : [10.1001/jamainternmed.2016.9540](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9540))
- 6 M.J. Budoff, S.S. Ellenberg, C.E. Lewis. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. *JAMA* 2017 ; 317 : 708-716 (doi : [10.1001/jama.2016.21043](https://doi.org/10.1001/jama.2016.21043))
- 7 E. Orwoll. Further elucidation of the potential benefits of testosterone therapy in older men. *JAMA Intern Med* Published online February 21, 2017
- 8 D.J. Handelsman. Testosterone and male aging. *JAMA* 2017 ; 317 : 699-701