



JACK BECK, UROLOOG-MEDISCH SEKSUOLOOG

MARIEKE VAN ES, ENDOCRINOLOOG

JEANNETTE VERKERK, VERPLEEGKUNDIG SPECIALIST ANDROLOGIE



## INTRODUCTIE SPREKERS

Disclosures Verkerk

Vergoeding voor presentaties: -

Sponsoring: -

Aandelen, etc: geen



Disclosures Dr. Beck

Vergoeding voor presentaties: MSD, Astellas, Sobi, Health Investment

Sponsoring: Besins Healthcare

Aandelen, etc: geen



Disclosures Dr. v Es

Vergoeding voor presentaties: -

Sponsoring: -

Aandelen, etc: geen



JV

ST ANTONIUS  
een santeon ziekenhuis

## INHOUDSOPGAVE

- Introductie sprekers
- Leerdoelen
- Wat is testosteron en wat doet het?
- Soorten testosteron tekort
- Medicatie mogelijkheden en aandachtspunten
- Afsluiting

JV

ST ANTONIUS  
een santeon ziekenhuis

## LEERDOELEN

De deelnemer.....

- leert dat testosteron ingrijpt op meerdere organen
- leert dat een laag testosteron vele klachten kan geven
- leert de drie hoofdgroepen van een laag testosteron
- Krijgt inzicht in risicopatiënten op een laag testosteron
- Krijgt een overzicht over de behandelmogelijkheden van laag testosteron

JV

ST ANTONIUS  
een santeon ziekenhuis

# TESTOSTERON

- Testis en bijnieren
- Cholesterol -> omgezet in testosteron.
- Mannen: ± 7 mg/dag

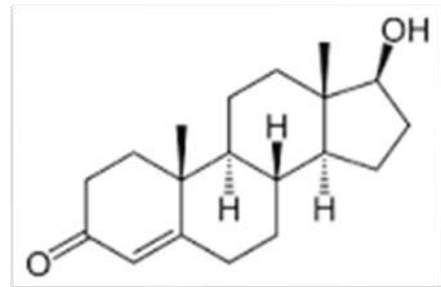
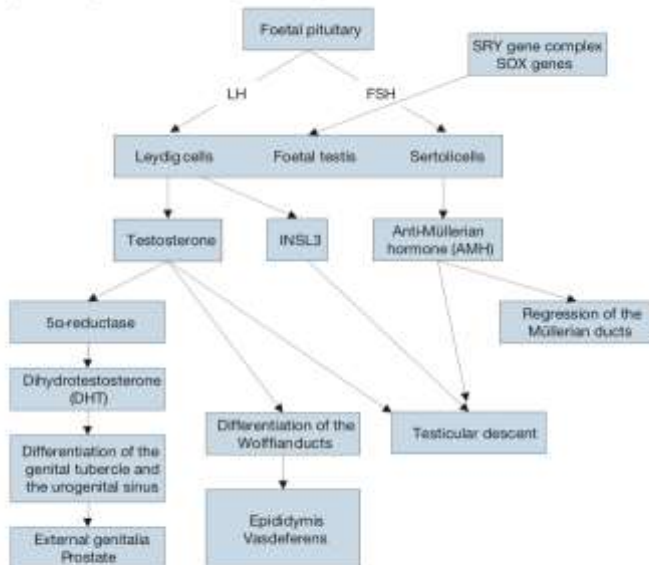
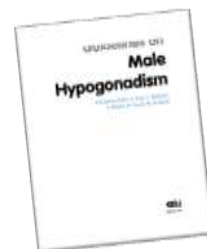


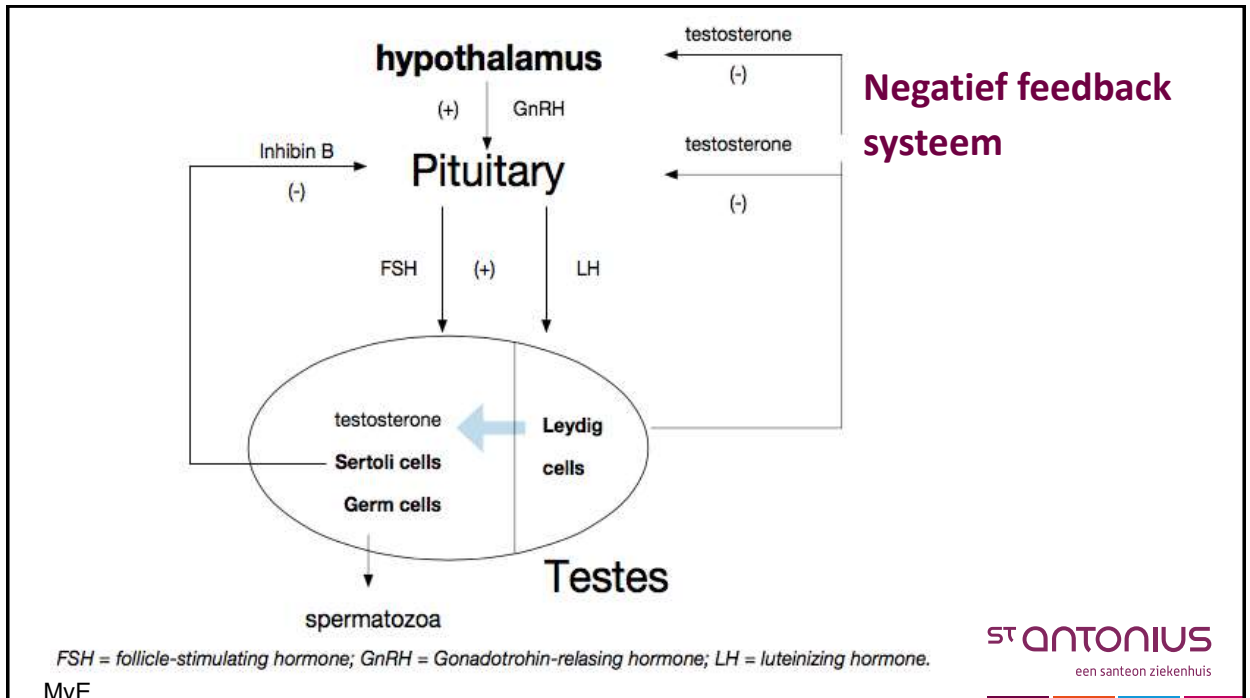
Figure 1: Development of the male reproductive system



FSH = follicle-stimulating hormone; LH = luteinizing hormone; SRY = sex determining region of the Y chromosome; INSL3 = insulin-like peptide 3.

Ontwikkeling mannelijk fenotype

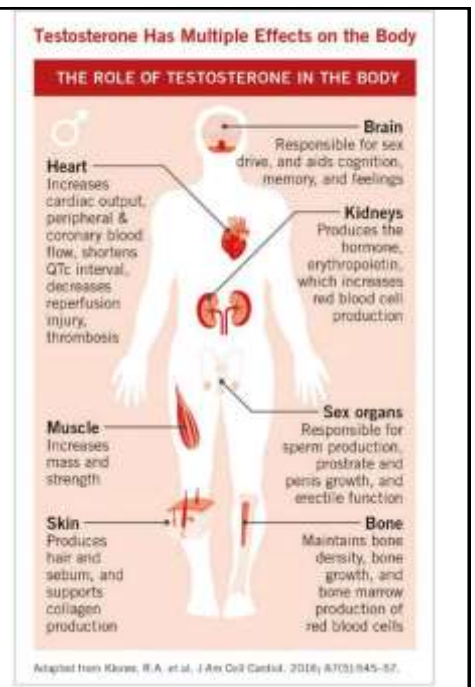




## EFFECT OP MEERDERE ORGANEN

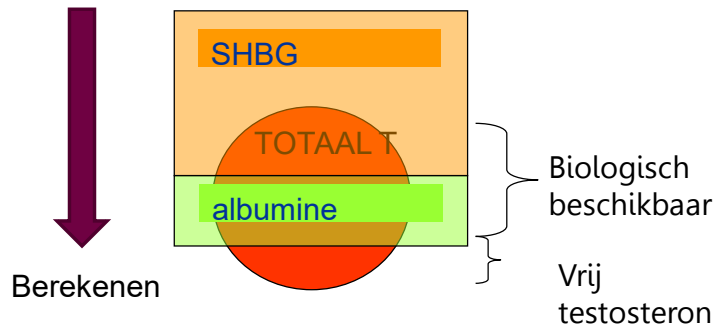
- Hart
- Spieren
- Huid
- Hersenen
- Nieren
- Voortplantingsorganen
- Botten

JV



## TESTOSTERONBEGRIPPEN

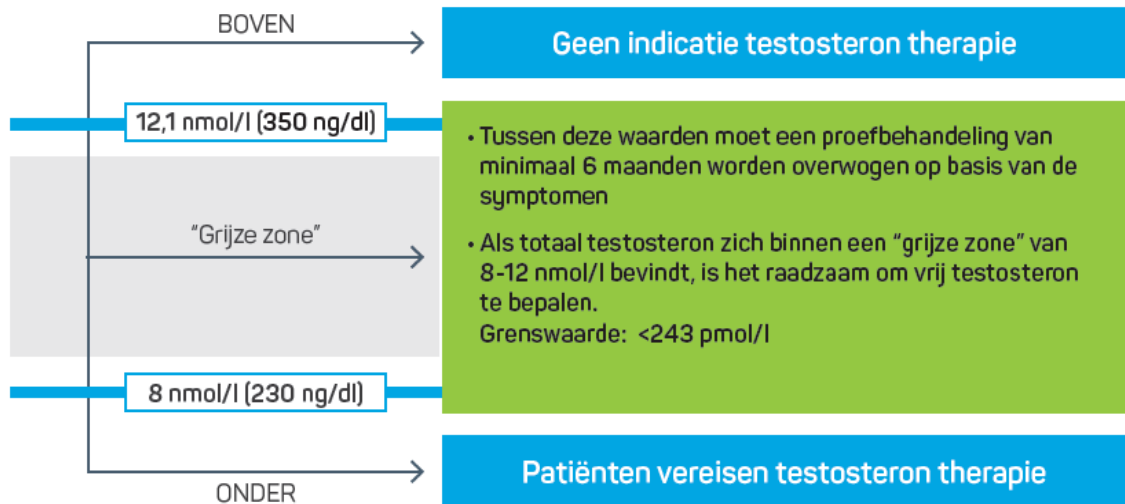
- Totaal testosteron = meetbaar in het bloed
- Biologisch beschikbaar testosteron
- Vrij testosteron = werkzame testosteron



ST ANTONIUS  
een santeon ziekenhuis

JB

## LEIDRAAD

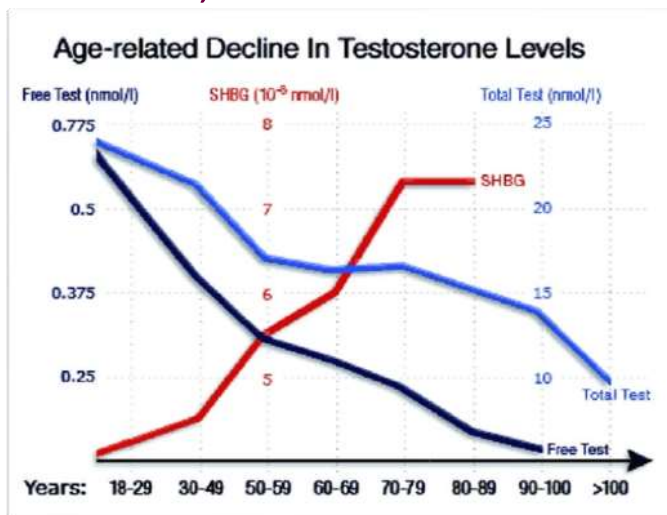


JB

## SEX HORMONE BINDING GLOBULINE

- SHBG = “anti-testosteron”
- Geproduceerd door de lever
- Onbreekbare binding DHT, testosteron, oestradiol en oestrogeen
- Testosteron remt de productie van SHBG
- Oestradiol stimuleert de productie

## TESTOSTERON, VRIJ TESTOSTERON EN SHBG



Morales A, Lurenfeld B. Aging Male 2002; 5: 74-86.  
Araujo AB et al. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(12): 5920-5926

Leeftijd in jaren

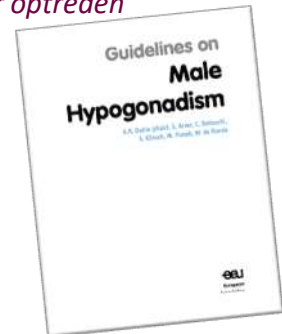
# WAT IS TESTOSTERONDEFICIËNTIE?

*“Mannelijk hypogonadisme is een klinisch én biochemisch syndroom dat wordt veroorzaakt door testosterondeficiëntie in combinatie met symptomen van testosteron gebrek. Uitgebreide stoornissen van de kwaliteit van leven en schadelijke gevolgen voor multiple orgaansystemen kunnen daarbij op den duur optreden”*

Tegenwoordig wordt het begrip

**Testosteron Deficiëntie (TD)**

vaker gebruikt dan hypogonadisme

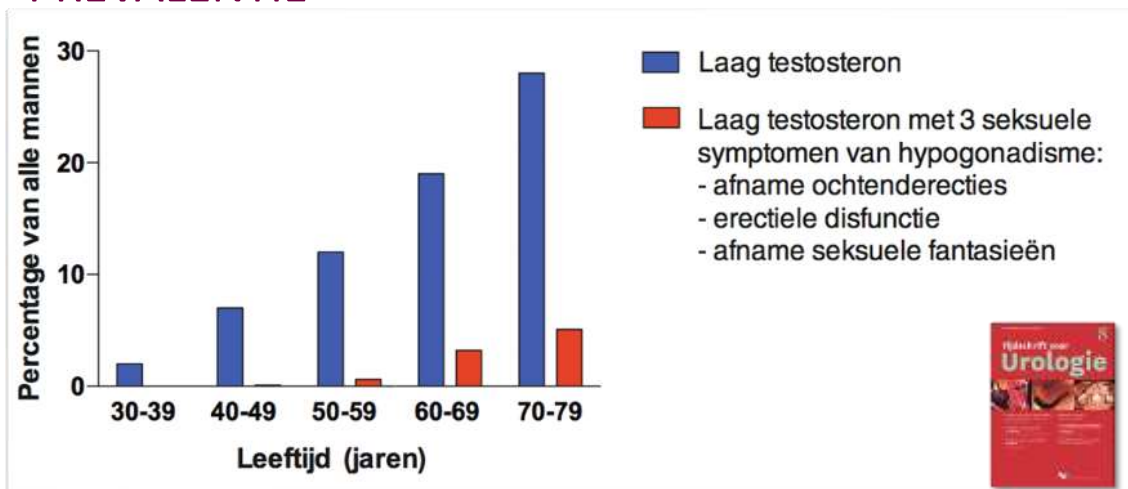


JV

European Association of Urology  
Guidelines on Male Hypogonadism

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## PREVALENTIE

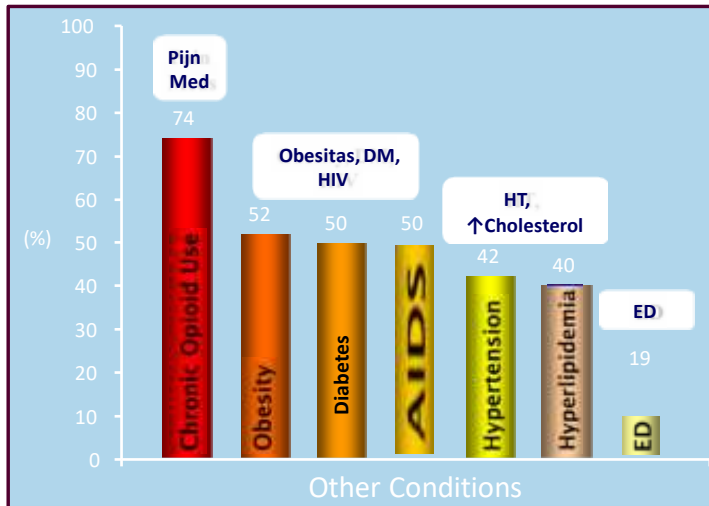


Het verschil in prevalentie van biochemisch hypogonadisme (blauw) en symptomatisch hypogonadisme (rood) afhankelijk van de leeftijd.



**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## PREVALENTIE TD EN CO-MORBIDITEIT



Bodie J, et al. J Urol. 169:2262-2264, 2003; Daniell HW, J Pain. 3:377-384, 2002; Dobs AS, Clin Endocrinol

Metab. 12:379-370, 1998; Grinspoon S, et al. Ann Intern Med. 129:19-26, 1998; Mulligan T, et al. Int J Clin Pract. 60:762-769, 2006.

## SYMPTOMEN DIE PASSEN BIJ TD

Afname spiermassa en spierkracht

Afname lichamelijke prestaties

Lichte anemie, lage hematocriet

Zweten, hot flushes

Slaapstoornis

Osteoporose

Gyneacomastie

Toename lichaamsvet en BMI

Slechte concentratie en geheugen

Moeheid / futloosheid

Afname libido

Erectiele disfunctie

Afname seksuele gedachten

Afname ochtend erecties

Stemmingswisselingen/depressies

Afname van zelfvertrouwen

Daling testisvolume

Daling ejaculaatvolume

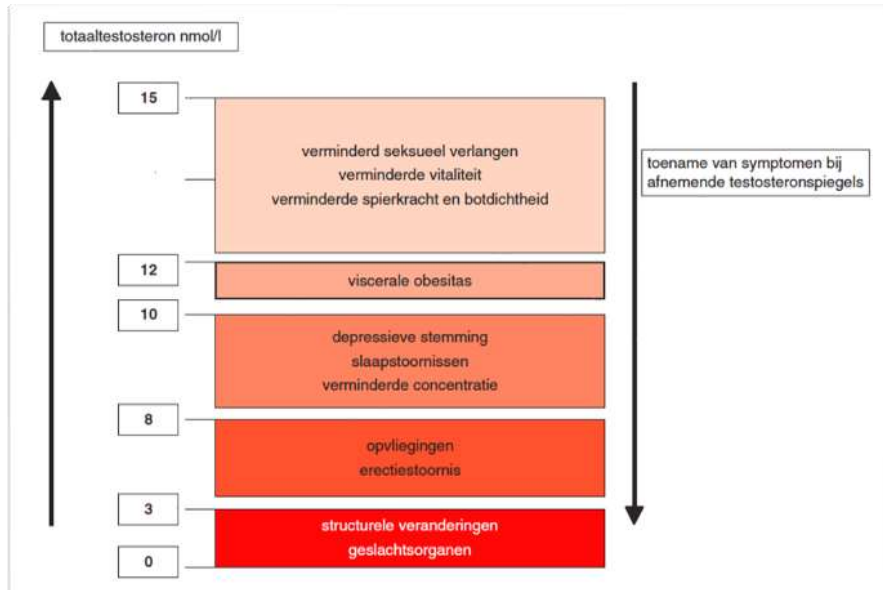
Verlies lichaamsbeharing in gezicht, oksel en regio pubis

MvE

Tijdschr Urol (2018) 8:155-165



## KLACHTEN EN TESTOSTERON SPIEGEL



ST ANTONIUS  
een santeon ziekenhuis

JB

## LICHAMELIJK ONDERZOEK

Bij lichamelijk onderzoek kunnen een gering volume van de testes (< 15 ml), weinig lichaamsbehairing, geringe spiermassa en toename van visceraal vet worden gevonden.

Het gaat meestal om mannen met een slechte algemene gezondheid, adipositas en/of diabetes mellitus.

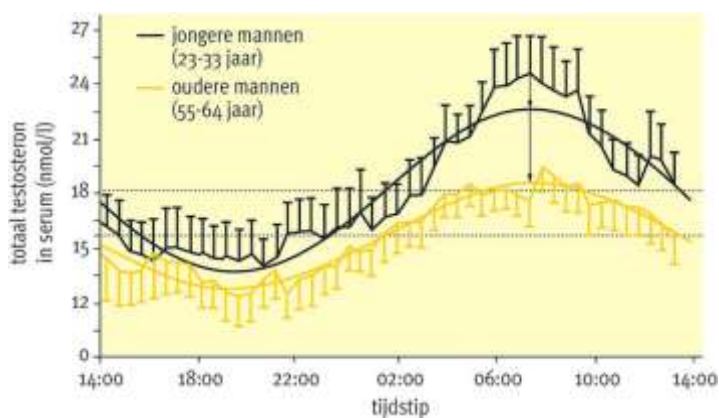


ST ANTONIUS  
een santeon ziekenhuis

JB

## TESTOSTERON BEPALEN

Bepaal het testosteron voor 10.00 uur 's ochtends en herhaal dit bij een waarde < 11 nmol/l met een tussenpoos van ten minste enkele weken; neem de gemiddelde waarde van de twee metingen.



Tijdschr Urol (2018) 8:155-165

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

MvE

## VIER SOORTEN TD

- Primair (testiculair probleem)
- Secundair (hypothalamus-hypofyse probleem)
- Androgeenreceptorongevoeligheid
- Adult-Onset Hypogonadisme (AOH)



**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

JB

Tabel 1. Oorzaken hypogonadisme

Hypergonadotroop	Hypogonadotroop	Overig
Congenitaal	Congenitaal	
Niet scrotale testes (o.a. vanishing testes of vaarschade tgv orchidopexie) en andere vormen van testiculaire dysgenese	Kallmann syndroom en normo-osmisch hypogonadotroop hypogonadisme (geïsoleerd of als onderdeel van multiplete hypofysaire hormoon deficiënties)	
Syndroom van Klinefelter Prader Willi syndroom Smith-Lemli-Opitz syndroom Bardet-Biedl syndroom Noonan syndroom Robinow syndroom Cornelia de Lange syndroom Down syndroom	Prader Willi syndroom Smith-Lemli-Opitz syndroom Bardet-Biedl syndroom	
Androgeen synthesesstoornis	CHARGE syndroom	
Partieel androgeen gevoeligheidssyndroom	Leptine receptor mutatie	
Testiculaire insufficiëntie dan wel falen e.c.i. Anorchie		
Verworven	Verworven	Verworven
Testiculaar trauma, torsio testis, orchidectomie, testiculoma	Hyperprolactinemie en prolactinoom	Critical illness
Chemotherapie (in het bijzonder alkylerende cytostatica zoals cyclofoslamide, mefalan) of radiotherapie genitaal gebied	Cyste, maligniteit, inflammatie, apoplexie, trauma, radiotherapie, of operatie hypothalamus en hypofyse regio	Alcohol en marihuana gebruik
Medicatie (androgeen-synthese remmers)	Medicatie (GnRH analogen, anabole steroïden)	Medicatie (glucocorticoïd en opioïden gebruik)
Status na orchitis (balf)	Obesitas	DM2
Chronische ziekten (nierfalen, levercirrose, AIDS)	Chronische ziekten (o.a. hemochromatose)	

MvE

Werkgroep Gonadale endocrinologie, NVE, 2020, April

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## Arno Welke risicofactoren voor laag testosteron



JV

- 39 jaar
- Orchidopexie rechts als dreumes
- Al jaren corticoid inhalaties ivm COPD
- Slecht slapen, moe wakker
- Niet fit
- Slechtere erecties
- “Kan niet mee met het moordende tempo op kantoor”
- “Humeurig, slechte concentratie”
- “Mag ik een testosteronbepaling?”

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## Welke risicofactoren voor laag testosteron



- 39 jaar
- **Orchidopexie rechts als dreumes**
- **Al jaren corticoid inhalaties ivm COPD**
- Slecht slapen, moe wakker
- Niet fit
- Slechtere erecties
- “Kan niet mee met het moordende tempo op kantoor”
- “Humeurig, slechte concentratie”
- “Mag ik een testosteronbepaling?”

JV

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## Welke klachten passen bij laag testosteron?



- 39 jaar
- Orchidopexie rechts als dreumes
- Al jaren corticoid inhalaties ivm COPD
- Slecht slapen, moe wakker
- Niet fit
- Slechtere erecties
- “Kan niet mee met het moordende tempo op kantoor”
- “Humeurig, slechte concentratie”
- “Mag ik een testosteronbepaling?”

JV

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## Welke klachten passen bij laag testosteron?



JV

- 39 jaar
- Orchidopexie rechts als dreumes
- Al jaren corticoid inhalaties ivm COPD
- Slecht slapen, moe wakker
- **Niet fit**
- **Slechtere erecties**
- **“Kan niet mee met het moordende tempo op kantoor”**
- **“Humeurig, slechte concentratie”**
- **“Mag ik een testosteronbepaling?”**

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## PRIMAIR HYPOGONADISME

- Klinefelter  
0,2% van de populatie
- Na orchidectomie  
25% ontwikkelt hypogonadisme
- Maldescense testis



**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

JB

## CASUS

Dhr H. 62 jaar



### Anamnese

Vorig jaar nieuwe relatie. Klaarkomen lukt al meer dan een jaar niet. Erecties zijn goed. Libido is afwezigheid. Verder lusteloosheid en vermoeidheid. Geduid als burn out. Door huisarts werd testosteron gemeten. testosteron 5. gestart met testosteron gel. Na 10 maanden geen verbetering van klachten en testosteron weer gestaakt.

**Intox:** ½ l bier / dag

### Lichamelijk onderzoek:

RR: 135/95 , P: 61, lengte: 190cm, gewicht: 98kg, BMI: 27, buikomvang: 105 cm

testes: normaal

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

JV

## CASUS

**Laboratoriumonderzoek:** na 2 maanden staken testosteron

Testosteron 8,59 nmol/l (N 7-26)

SHBG 46 nmol/l (N 19-76)

LH 2,5 U/l (N 1,7-8,6)

Vrij testosteron 134 pmol/l (N 190-750)

Interpretatie?



**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

JV

## CASUS

**Conclusie:** hypogonadotroop hypogonadisme

Oorzaken?

MvE

ST ANTONIUS  
een santeon ziekenhuis

## CASUS

**Aanvullend laboratoriumonderzoek:**

Prolactine 4,31 U/l (N 0,05-0,32)

Cortisol 501 nmol/l (N 68-537)

Vrij T4 13,3 pmol/l (N 9-24)

TSH 2,63 mU/l (N 0,35-3,5)

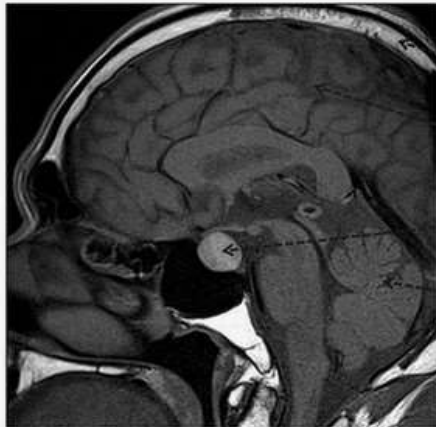
Conclusie?

MvE

ST ANTONIUS  
een santeon ziekenhuis

# CASUS

## Prolactinoom



schedel

hersenschors

hypofyseadenoom

kleine hersenen

MvE

ST ANTONIUS  
een santeon ziekenhuis

# CEES



- 71 jaar
- DM2, obesitas, HT, HC, CABG, wervelkanaalstenose
- Cardiovasculaire medicatie
- Lyrica en oxycodon
- Erectieklachten
- Geen zin om te vrijen
- Borstvorming
- Somber
- Verminderde spierkracht
- "Ik hoef me niet meer dagelijks te scheren"

JV

ST ANTONIUS  
een santeon ziekenhuis

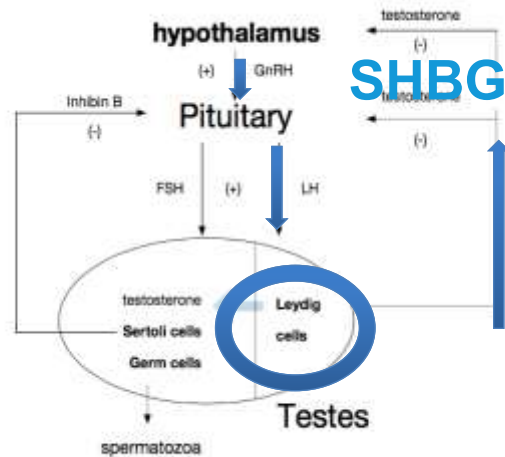


## ADULT ONSET HYPOGONADISME

Normogonadotroop  
Hypogonadisme

Van alles wat:  
as-probleem  
testisprobleem  
SHBG stijging

Figure 2: The hypothalamic-pituitary-testes axis



FSH = follicle-stimulating hormone; GnRH = Gonadotrofin-releasing hormone; LH = luteinizing hormone.

ST ANTONIUS  
een santeon ziekenhuis

JB

## ADULT ONSET HYPOGONADISME

Een symptomatische

- Definitie:
  - Testosterondeficiëntie bij een volwassen man die een normale puberale ontwikkeling heeft doorgemaakt en zodoende normale secundaire geslachtskenmerken heeft ontwikkeld.

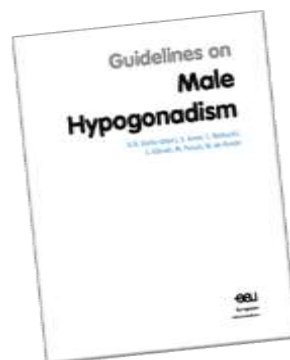


ST ANTONIUS  
een santeon ziekenhuis

JB

## STERKE AANBEVELING OM T TE BEPALEN BIJ...

- Type 2 diabetes mellitus
- Obesitas
- Metabool syndroom
- COPD
- Chronische infecties (HIV)
- Corticosteroïdentherapie
- Osteoporose



JB

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## THE TESTOSTERONE TRIALS (T TRIALS)

- Amerikaanse studies in 2017
- 7 trials met 788 mannen met gemiddelde leeftijd van 72 jaar
- placebo gecontroleerd en dubbel blind
- Beoordelen van effect van testosteron suppletie
- seksueel functioneren, mobiliteit, vallen, BMD, cognitie, anemie, coronair plaque vorming

MvE

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## UITKOMSTEN T TRIALS

Sexual function trial: toename van libido; verbetering erectiele dysfunctie; geringe verbetering van stemming.

Bone trial: toename botdichtheid

Physical function trial: toename loopafstand; geen effect op vallen

Anaemie trial: stijging hemoglobine

Cardiovasculaire trial: toename coronair plaque vorming

Cognitie trial: geen verbetering van cognitie

MvE

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## METABOOL SYNDROOM / OBESITAS

Afname van SHBG productie agv metabool syndroom:

-Totaal testosteron neemt af

-SHBG neemt af

-Vrij testosteron kan voldoende blijven

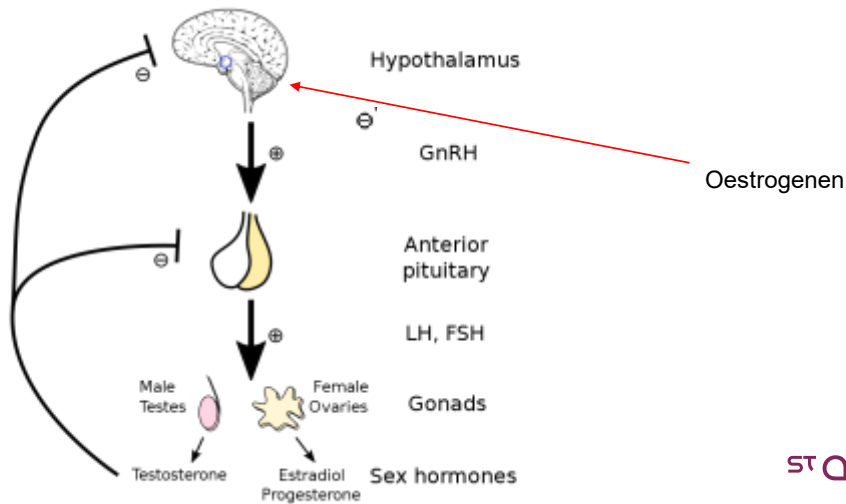
Behandeling: gewichtsreductie!

MvE

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

# OBESITAS

Oestrogeen → onderdrukking GnRH → afname LH → afname testosteron

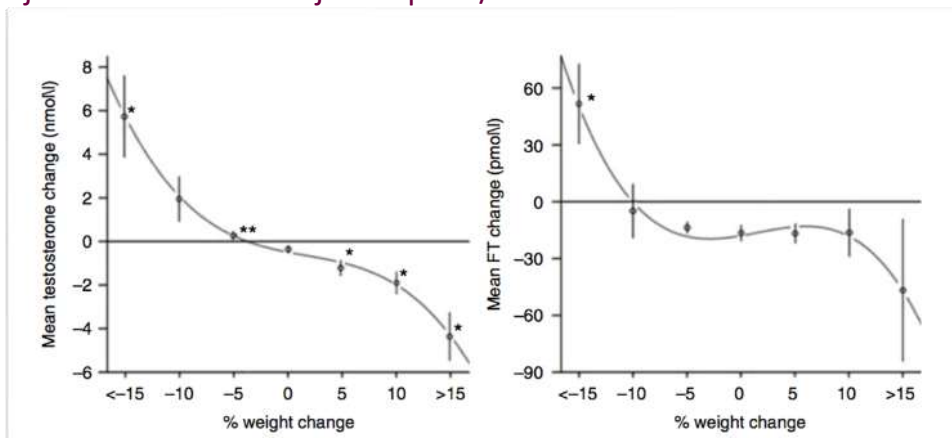


MVE

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

# RELATIE MET AFVALLEN

15% gewichtsreductie leidt tot + 6 nmol/l testosteronstijging en een stijging van het vrije testosteron met bijna 60 pmol/L

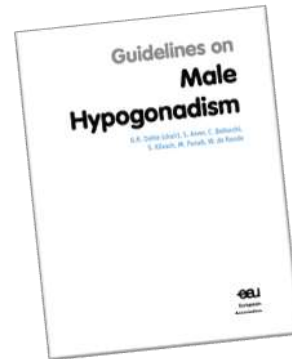


JB

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## EAU ADVIES

Verbetering van levensstijl geeft ook verbetering van het testosteronspiegel en wordt ook geadviseerd in combinatie met testosterontherapie



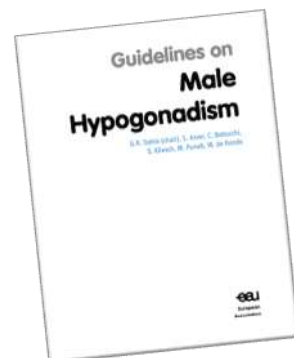
JB

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## VOORDELEN VAN BEHANDELEN VAN TD

Testosteron therapie bij symptomatische hypogonadale mannen geeft:

- Verbetering van libido en erecties
- Verbetering van lipidenprofiel
- Verbetering van Hb en Ht bij anemie
- Verbetering van spierkracht
- Verbetering van BMI
- Afname osteoporose
- Verbetering van stemming

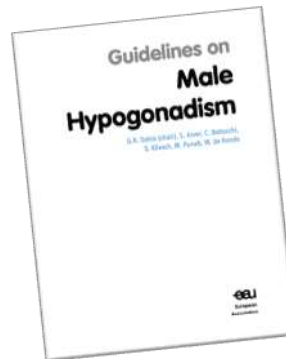


JB

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## BETERE COGNITIE NA BEHANDELEN?

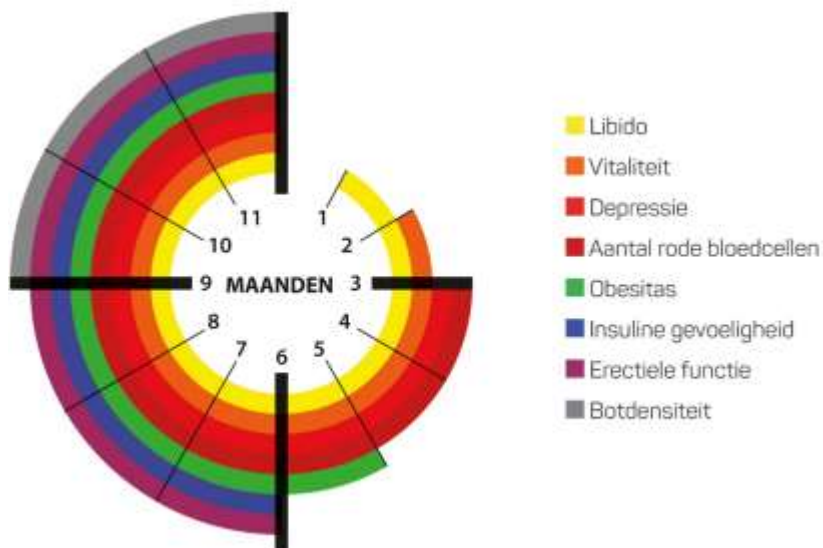
Er is geen verbetering meetbaar in cognitieve functies als oudere mannen met hypogonadisme worden gesuppleerd



JB

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

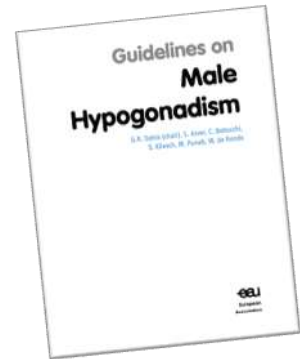
## WANNEER IS WELK EFFECT TE VERWACHTEN?



JB

## WAT ZEGT DE EAU-GUIDELINE?

- TRT geeft geen verhoogde kans op prostaatcarcinoom
- TRT geeft geen verhoogde kans op agressiever prostaatcarcinoom
- TRT geeft geen toename van LUTS/IPSS
- TRT heeft geen causale relatie met HVZ
- TRT heeft geen causale relatie met veneus trombo-embolie

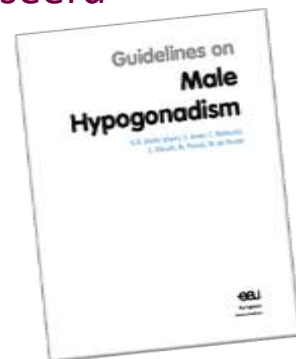


JB

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## CONTRA-INDICATIES

- Lokaal voortgeschreden of gemetastaseerd prostaatcarcinoom;
- Mannelijk borstkanker;
- Actieve kinderwens;
- Hematocriet > 0,54%;
- Ernstig hartfalen  
(New York Heart Association Class IV)



JB

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## TESTOSTERON BEHANDELINGEN

- Huidgel
- Pillen
- Injecties

JV

ST ANTONIUS  
een santeon ziekenhuis

## BIJWERKINGEN ALGEMEEN

Frequentie onbekend

- Progressie van subklinisch prostaatcarcinoom
- Nervositeit, vijandigheid en angst
- toegenomen haargroei
- Bij een hoge dosering is de spermatogenese tijdelijk afwezig of verminderd en kan de omvang van de testikels afnemen
- Water- en zoutretentie met oedeem kan ontstaan bij hoge doses of langdurige toediening

JV

Farmacotherapeutisch kompas

ST ANTONIUS  
een santeon ziekenhuis



## ORAAL: ANDRIOL TESTOCAPS 40 MG

1 tot 4x daags innemen bij de maaltijd

40-120 mg per dag

Voordeel: makkelijke inname, geen bijwerkingen

Nadeel:

Resorptie afhankelijk van vetgehalte maaltijd

Geen voorspelbare bloedspiegel

JV

**GEEN GOEDE EERSTE KEUZE**

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## TESTOSTERON GELS

AndroGel<sup>®</sup>, doseerpomp van 88 g, sachets van 50 mg

Testavan<sup>®</sup>, doseerpomp van 85,5 g

Tostran<sup>®</sup>, doseerpomp van 60 g

1 x daags smeren in de ochtend op onbehaarde huid

Veilig en makkelijk in gebruik

In geval van een hoge BMI is doorgaans een hogere dosis nodig, aangezien obesitas de farmacokinetiek van deze transdermale preparaten lijkt te beïnvloeden

JV

Tijdschr Urol (2018) 8:155-165

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## TESTOSTERON GELS

### EERSTE VOORKEUR BIJ BEHANDELING

JV

## BIJWERKING GELS

Zeer vaak ( $\geq 10\%$ ): reacties op de aanbrengplaats (incl. overgevoeligheid, erytheem, huiduitslag, jeuk, droge huid, huidirritatie, paresthesie).

JV

Farmacotherapeutisch kompas

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## TESTOSTERONINJECTIES I.M.

### Sustanon®

- Iedere 2 a 3 weken
- Grote fluctuaties in T-spiegel
- In de eerste 24–48 uur worden suprafysiologische piekconcentraties bereikt
- Erythrocytose bij 40%

JV

Tijdschr Urol (2018) 8:155-165

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## TESTOSTERONINJECTIES I.M.

### Nebido®

- Iedere 3 a 4 maanden
- Nadelen
  - pijn ter plekke van de diepe intramusculaire intragluteale injecties
  - lokale bijwerkingen
  - eigen bijdrage van ruim 85 euro per injectie

JV

Tijdschr Urol (2018) 8:155-165

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## BIJ WERKINGEN I.M.

Vaak (1-10%): stijging Hb, erythrocytenaantal en hematocrietwaarden. Gewichtstoename, opvliegers. Acne. Stijging PSA, benigne prostaathyperplasie. Reacties op de injectieplaats (pijn, jeuk, erytheem, hematoom, irritatie).

JV

Farmacotherapeutisch kompas

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## MONITOREN VAN DE BEHANDELING

Het doel van het monitoren van testosterontherapie is het zorgvuldig volgen van veranderingen van de symptomen en het tijdig herkennen van eventuele bijwerkingen.

Er zijn onvoldoende data voor het vaststellen van de optimale serumtestosteronspiegel.

Volgens de expert opinion dient de behandeling de mid-normale serumtestosteronwaarde te bereiken voor de specifieke leeftijdsgroep, maar die is dus niet bekend

JV

Tijdschr Urol (2018) 8:155-165

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## MONITOREN VAN DE BEHANDELING

Controle na 3-6-12 maanden

Daarna jaarlijks, als goed ingesteld

Testosteron, PSA, Hb en Ht

Bij een Ht > 0,54 dient de testosterontherapie te worden verlaagd of gestaakt

JV

ST ANTONIUS  
een santeon ziekenhuis

## MONITOREN VAN DE BEHANDELING

Dus belangrijkste evaluatie is na 6 maanden:

- Goed ingesteld testosteron?
- Zonder verhoogd Ht?
- Afname van hypogonadale klachten?

Zo ja continueren.

Zo nee... dosis veranderen of stoppen

JV

Tijdschr Urol (2018) 8:155-165

ST ANTONIUS  
een santeon ziekenhuis

## MONITOREN VAN DE BEHANDELING

Controle na 3-6-12 maanden

Daarna jaarlijks, als goed ingesteld

Testosteron, PSA, Hb en Ht

Bij een Ht > 0,54 dient de testosterontherapie te worden verlaagd of gestaakt

JV

ST ANTONIUS  
een santeon ziekenhuis

## TAKE HOME MESSAGE

De deelnemer heeft .....

- geleerd dat testosteron ingrijpt op meerdere organen
- geleerd dat een laag testosteron vele klachten kan geven
- geleerd wat de drie hoofdgroepen van een laag testosteron zijn
- inzicht in risicopatiënten op een laag testosteron
- een overzicht over de behandelmogelijkheden van laag testosteron

JV

ST ANTONIUS  
een santeon ziekenhuis