

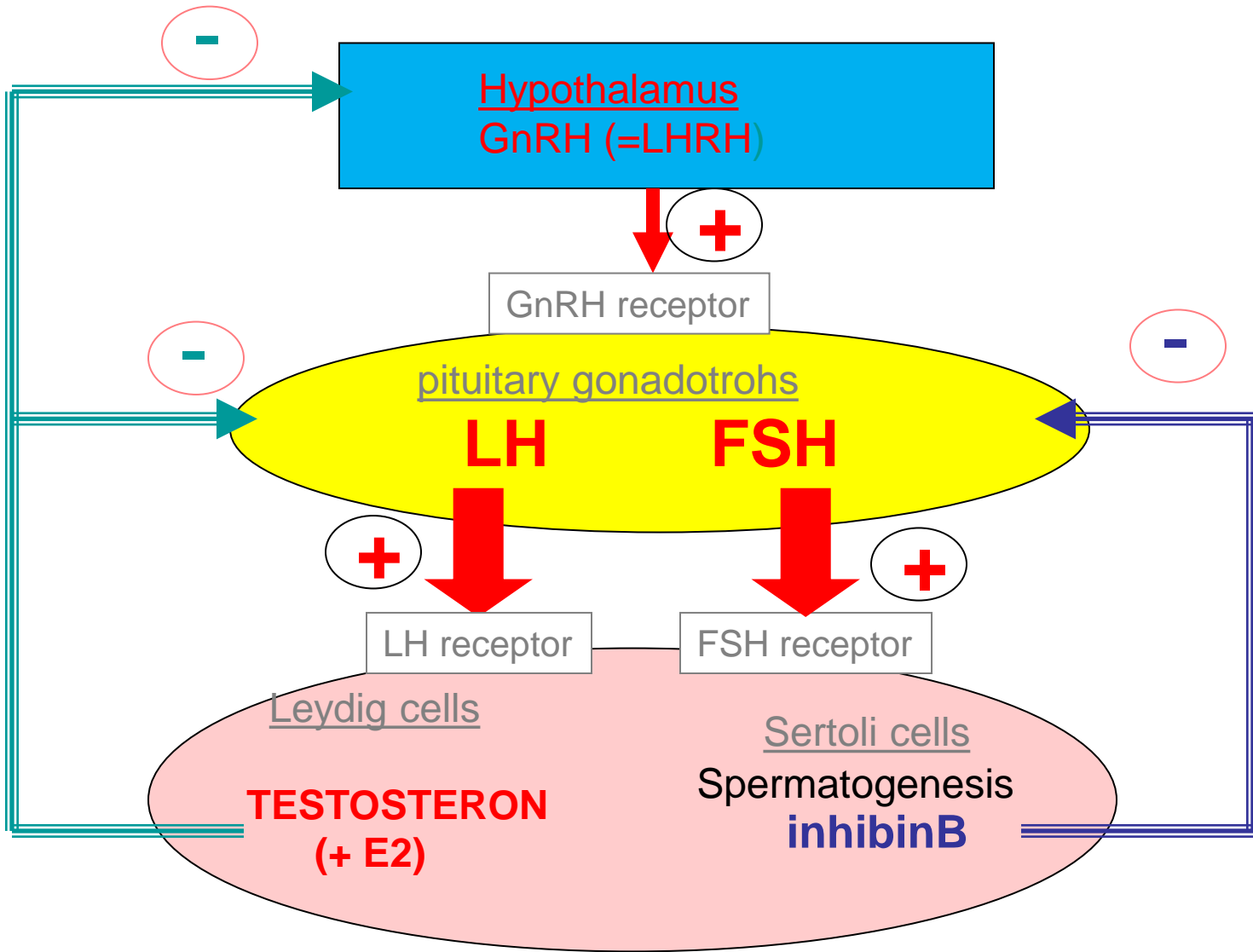


Alumni UGent 29 maart 2023

Hormoonsubstitutie bij de man

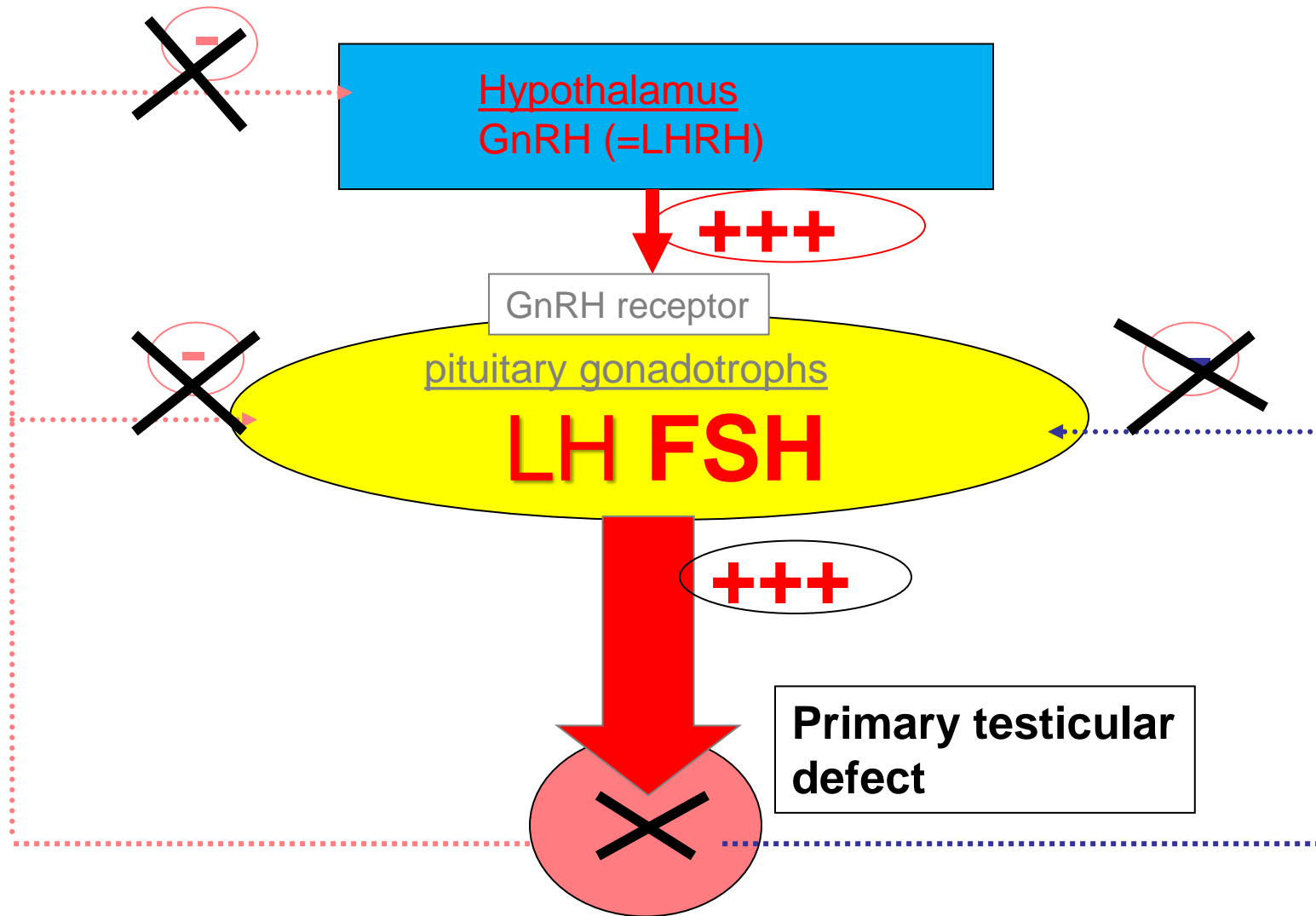
Jean-Marc Kaufman
Jean.kaufman@ugent.be

Geen belangenconflicten te melden

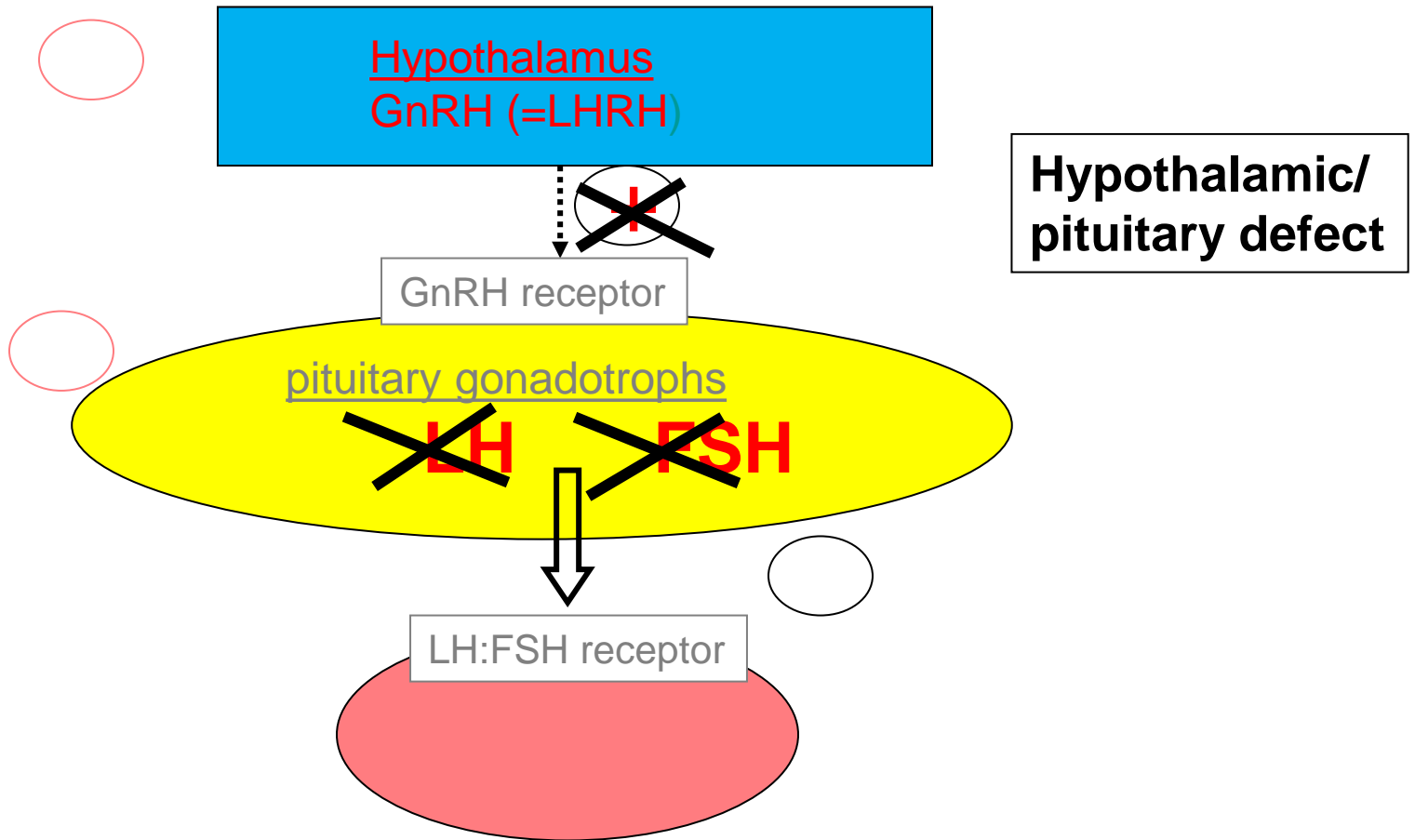


- Hypogonadisme is een klinisch syndroom als gevolg van onvermogen van de testikels tot productie van fysiologische bloedconcentraties testosteron door stoornis op één of meerdere niveaus van de hypothalame-hypofysaire-testiculaire as.

Hypergonadotroop (primair) hypogonadisme



Hypogonadotroop (secundair) hypogonadisme



- Het stellen van de diagnose hypogonadisme vereist beiden een kliniek suggestief voor hypogonadisme en *lege artis* documentatie van een ondubbelzinnig, consistent verlaagd serum testosteron (T).
- Evaluatie gebeurt best stapsgewijs:
klinische evaluatie , enkel bij suggestieve kliniek gevolgd door bepaling van serumT, eventueel gevolgd door bevestiging van een laag serum T en eventuele bijkomende investigaties naar oorzaak.

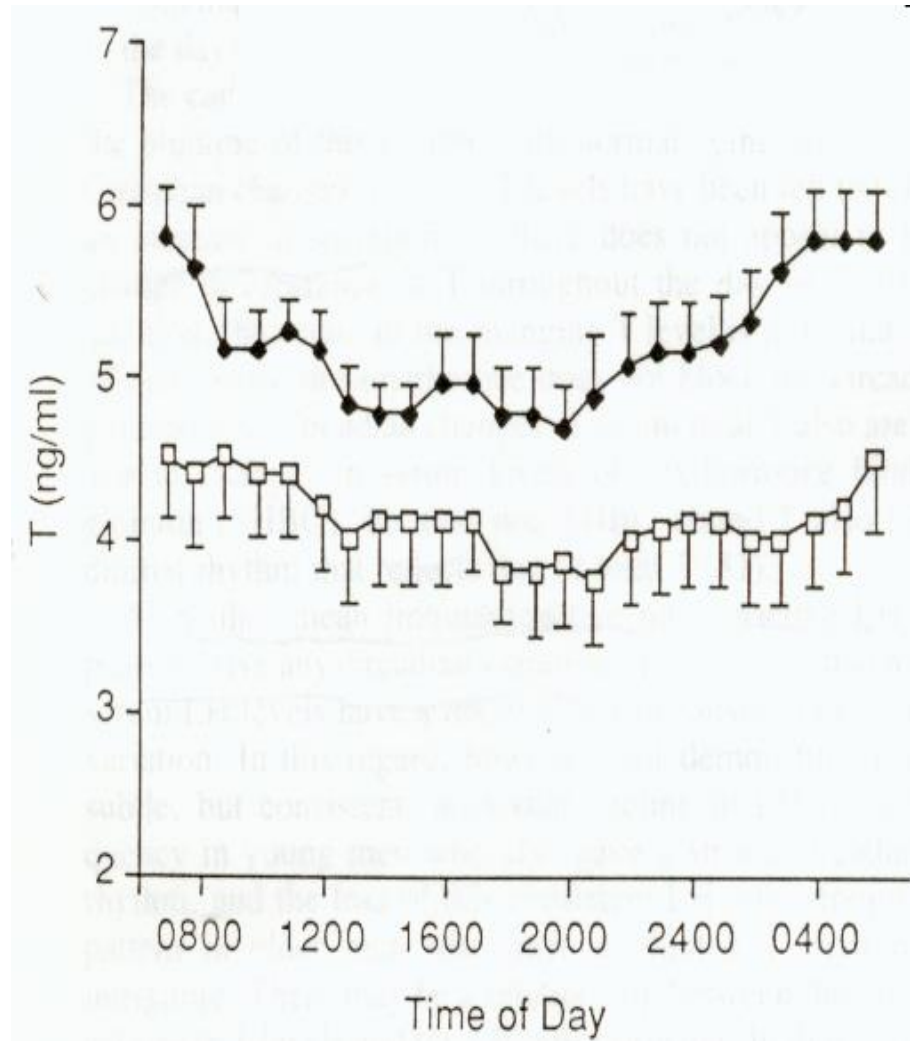
Klinische tekenen en symptomen potentieel wijzend op een tekort aan testosteron (I)

- Sexuele symptomen
 - Verminderde libido
 - Minder sexuele gedachten
 - Minder sexueel actief
 - Verminderde frequentie spontane morgenerecties
 - Erectiele dysfunctie
- Algemeen fysische symptomen
 - Vermoeidheid – gebrek aan energie
 - Verminderde werkcapaciteit, vitaliteit, kracht
 - Warmte opwellingen – zweetbuien
 - Verminderd algemeen welzijn

Klinische tekenen en symptomen potentieel wijzend op een tekort aan testosteron (II)

- Psychische en neurologische symptomen
 - Depressieve stemming
 - Gebrek aan initiatief, motivatie, zelfvertrouwen
 - Prikkelbaarheid, 'mood swings'
 - Gebrekkig concentratievermogen
 - Verminderd korte termijn geheugen
 - Slaapstoornissen – slaperigheid over dag
- Fysische tekenen
 - Verminderde spiermassa
 - Verminderde spierkracht, sarcopenie
 - Toegenomen (abdominale) adipositas
 - Gynaecomastie
 - Verminderde lichaamsbeharing (faciaal; axillair; pubis) – vertraagde baardgroei
 - Onverklaarde anemie (mild; normocytair; normochroom)
 - Verlies aan lichaamslengte – osteopenie - osteoporose (botfracturen)
 - 'Frailty'

Circadian ritme van serum T

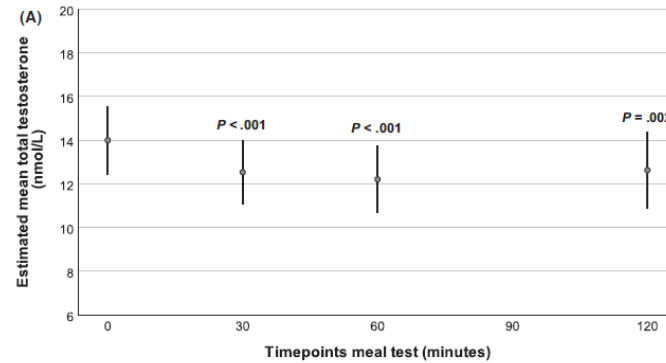


young

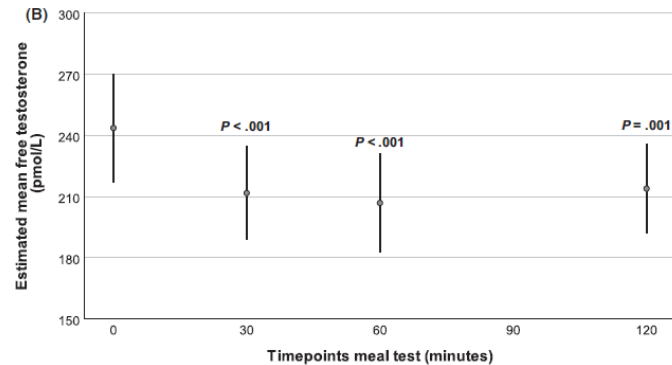
old

Effect van een testmaaltijd op de serumspiegel total en vrij T

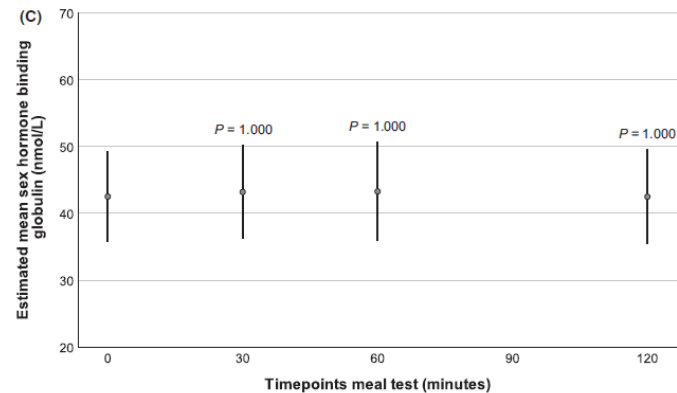
Total T



TFree



SHBG



Van De Velde et al
Clinical Endocrinology 2020;92:214-221

Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe

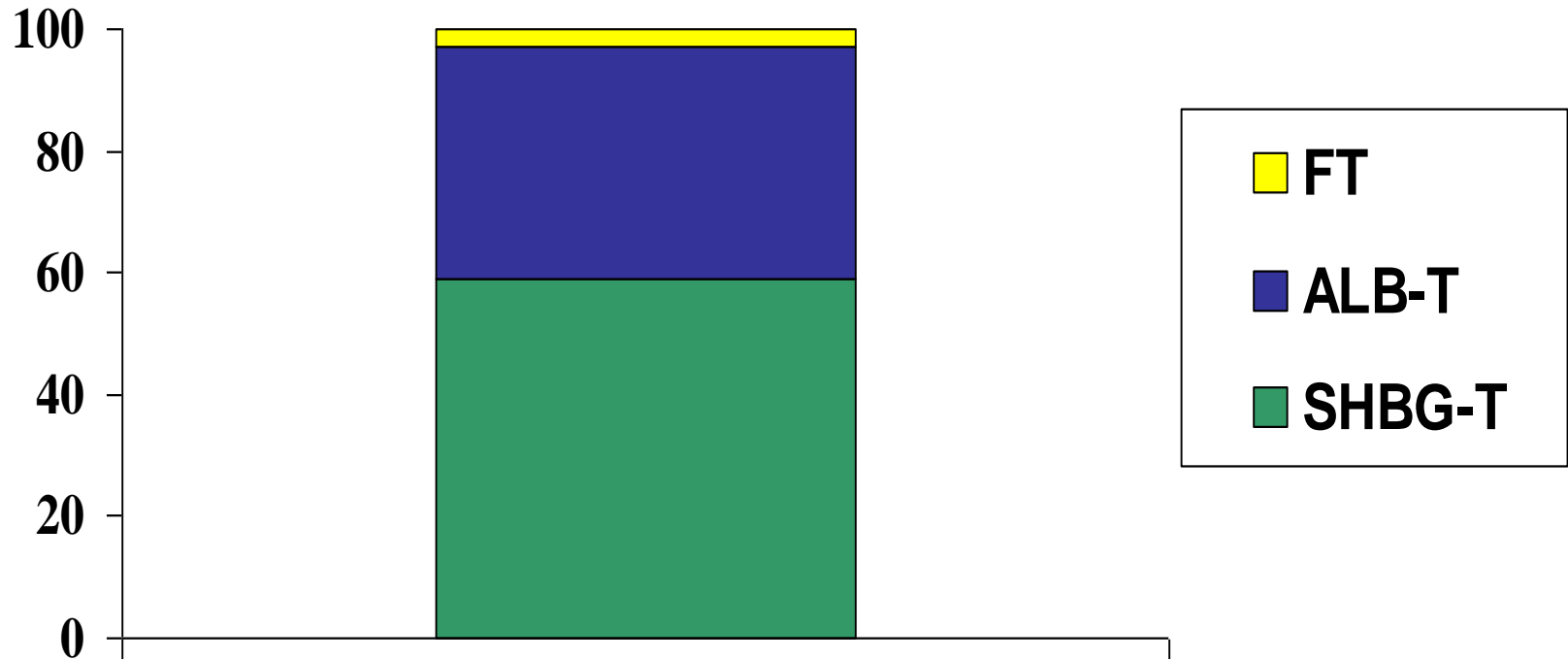
Thomas G. Travison,¹ Hubert W. Vesper,³ Eric Orwoll,⁴ Frederick Wu,⁵ Jean Marc Kaufman,⁶ Ying Wang,⁴ Bruno Lapauw,⁶ Tom Fiers,⁷ Alvin M. Matsumoto,⁸ and Shalender Bhasin²

NONOBESE Young Men			ng/dl
Percentile	Framingham Heart Study (N = 456)	Siblos Study (N = 729)	Combined (N = 1185)
2.5	265	264	264
5	309	301	303
10	357	344	349
25	430	426	428
50	533	529	531
75	657	639	645
90	772	775	773
95	858	846	852
97.5	923	916	916

$$\text{Total T} = \text{FT} + \text{ALB-T} + \text{SHBG-T}$$

$$\text{Bioavailable T} = \text{FT} + \text{ALB-T}$$

% of Total Testosterone



Factoren die SHBG concentraties beïnvloeden

SHBG ↑	SHBG ↓
Oestrogenen	Androgenen
Veroudering	Adipositeit / obesitas
Thyreotoxicose	Type 2 diabetes
Chronisch leverlijden	Hypothyroïdisme
Magerzucht, laag BMI	Progestagenen
HIV infectie	Glucocorticoïden
GH deficientie	Sy. v. Cushing
Antiepileptica, vb fenytoïne	GH/IGF-1
Cyproterone	Acromegalie

Aandachtspunten bij evaluatie van serum testosteron (T) voor diagnose van hypogonadisme (I)

- Bloedafname in de voormiddag, liefst tussen 07:00 en 10:00 uur
 - niet na nachtshift (verstoord circadiaan ritme)
 - niet tijdens periode van acute fysische stress (virale infectie, heelkunde, AMI, ...) of vroeger dan 2 à 4 weken na volledig herstel
- Bloedafname nuchter na overnacht vasten
- Gevalideerd dosage (LC-MS/MS of immunoassay) met geldige referentiewaarden.
- Geen consensus in richtlijnen over grenswaarden T voor diagnose: tussen 9,2 en 12 nmol/L (264 – 350 ng/dL)

Aandachtspunten bij evaluatie van serum testosteron (T) voor diagnose van hypogonadisme (II)

- Bij situaties met impact op SHBG en bij randwaarden totaal T (bvb 7 – 14 nmol/L of 200 -400 ng/dL), bepaling van vrij T; ideaal met dialysemethode; in praktijk bepaling SHBG en berekening vrij T met gevalideerd algoritme (‘algoritme van Vermeulen’ gesteund op wet van massawerking). Grenswaarde vrij T (geen consensus) : ~225 pmol/L (6,5ng/dL)
- Een laag (vrij) T te bevestigen in een tweede, nuchter morgenbloedstaal, liefst afgenomen na een interval van weken om herstel transiënte oorzaak van laag (vrij)T toe te laten
- Een éénmalig normaal (vrij)T laat in de regel toe hypogonadisme als oorzaak voor de klachten uit te sluiten [eventueel te herhalen bij suggestieve kliniek en randnormaal (vrij)T]

Presentatie van hypogonadisme (I)

- ‘Klassiek’, organisch hypogonadisme
 - Structureel defect op één of meerdere niveaus van de gonadale as, of specifieke pathologische aandoening (bvb sy van Cushing)
 - Congenitaal of verworven
 - Dikwijls onomkeerbaar
 - Primair hypogonadisme: bvb sy. v. Klinefelter; cryptorchidie: bilaterale torsio testis; kanker chemotherapie
 - Secundair hypogonadisme: bvb sy.v. Kallmann; hypofysaire heelkunde; hemochromatose; sy.v.Cushing; prolactinoom

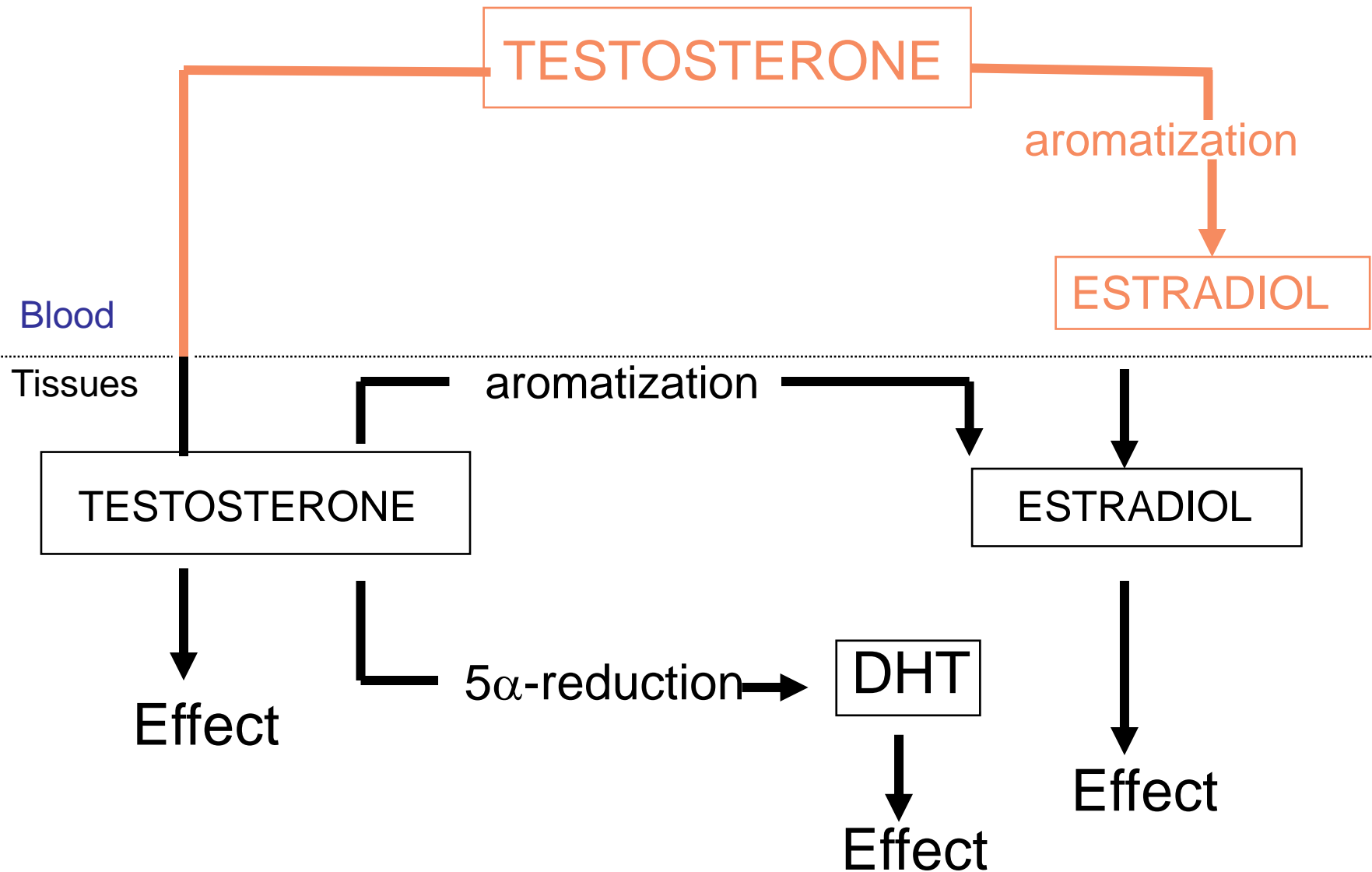
Presentatie van hypogonadisme (II)

- Functioneel hypogonadisme
 - Geen structureel defect
 - Meestal verworven
 - Potentieel omkeerbaar
 - Vrijwel uitsluitend secundair hypogonadisme: bvb obesitas; type 2 diabetes; opiaten; glucocorticoïden; chronische ziekte
- Functioneel hypogonadisme op oudere leeftijd: 'Late Onset Hypogonadism (LOH)'

Wie komt in aanmerking voor hormonale therapie?

- **Klassiek organisch hypogonadisme**
- Potentieel omkeerbaar, chronisch functioneel hypogonadisme?
- Laag T / functioneel hypogonadisme op oudere leeftijd ('Late Onset Hypogonadism')?

Direct versus indirect effects of testosterone



Testosteron injecteerbaar



Mengsel T-esters

Kortwerkend

1 amp IM om de 2 à 3 weken
(halve amp IM om de 10 dagen)

Extreem hoge post-injectie serum T

Groot verval piek-nadir

11€ per 2à3 weken

Vergoed onder voorwaarden



T-undecanoaat

Langwerkend

1 amp diep IM om de 10-14 weken
(6 à 8 weken na eerste injectie)

Meer stabiel / fysiologisch serum T

~ 33-40 € per maand

Niet vergoed

Testosteron gels



1 druk = 1,15g gel = 23mgT^{IPM}
Max 51,16€ per maand
Niet vergoed



1 zakje = 5g gel = 50mgT
Max 56,5€ per maand
Niet vergoed



1 druk = 1,25g gel = 20mgT
Max 59,8€ per maand
Niet vergoed

Dagelijkse applicatie 40-50mg
T-spiegels wisselend intra- en interpersoon maar redelijk fysiologisch
Kortere nawerking bij stop in vergelijking met T injecties

Absolute of relatieve contra-indicaties voor T therapie

- Onbehandeld of voorgeschiedenis van prostaat- of borstkanker
- Klinische afwijkingen prostaat of verhoogd PSA voor het uitsluiten van prostaatkanker
- Ernstige LUTS
- Erythrocytose, bloed hyperviscositeit, voorgeschiedenis van- of verhoogd risico voor DVT
- Recent majeur CV incident (AMI; CVA)
- Onbehandelde, ongecontroleerde slaap apnoe
- Gevorderde algemene zwakte ('frailty') en/of significante cardiale comorbiditeit zoals significant hartfalen

Monitoring testosteron therapie

- Klinische evaluatie na 3 en 12 maanden dan jaarlijks: evolutie klachten? Vochtretentie, gynaecomastie,...
- Bepaling serum testosteron ?
Random tijdstip versus dalspiegel (dalspiegel meest informatief bij aanhoudende klachten)
- RT prostaat en bepaling PSA na 3 en 12 m; nadien voor man >40j volgens richtlijnen en in overleg met patiënt.
Doorverwijzing naar uroloog bij afwijkend RT, stijging PSA >1,4 ng/ml of elk PSA >4 ng/ml
- Hematocriet na 3, 6 en 12 maanden dan jaarlijks.
Minstens tijdelijk therapiestop bij Hct >54%
- Formulering-specifiek; huiduitslag, postinjectie vetembolen long; hematomen, ...

Wie komt in aanmerking voor hormonale therapie?

- Klassiek organisch hypogonadisme
- Potentieel omkeerbaar, chronisch functioneel hypogonadisme?
- Laag T / functioneel hypogonadisme op oudere leeftijd ('Late Onset Hypogonadism')?

Chronische situaties met potentieel omkeerbaar functioneel hypogonadisme

- Obesitas, metabool syndroom, type2 diabetes
- Opiaten
- Glucocorticoïden
- COPD
- HIV
- Terminaal nierfalen
- 'Frailty'



Is deze man hypogonadaal?

Lab referentiewaarden:

totaal T 300-1000ng/dl (10.4 – 35 nmol/l)

vrij T 6 -25 ng/dl (208- 868pmol/l)

- JCF: Man 47y; BMI 31kg/m²; metabool syndroom; klachten van vermoeidheid en recent minder libido
Totaal T 275 ng/dl (=9.5 nmol/l)
SHBG 23 nmol/l
Vrij T 6.7 ng/dL (232 pmol/l)
LH 3.4 U/L

Is deze man hypogonadaal?

Lab referentiewaarden:

total T 300-1000ng/dl (10.4 – 35 nmol/l)

vrij T 6 -25 ng/dl (208- 868pmol/l)

- YVR: Man 58y; BMI 37kg/m²; 4 jaar type 2 diabetes (HbA1c 7.6%); klachten van weinig energie, laag libido, erectiele dysfunctie

Totaal T 215 ng/dl (7.4 nmol/l)

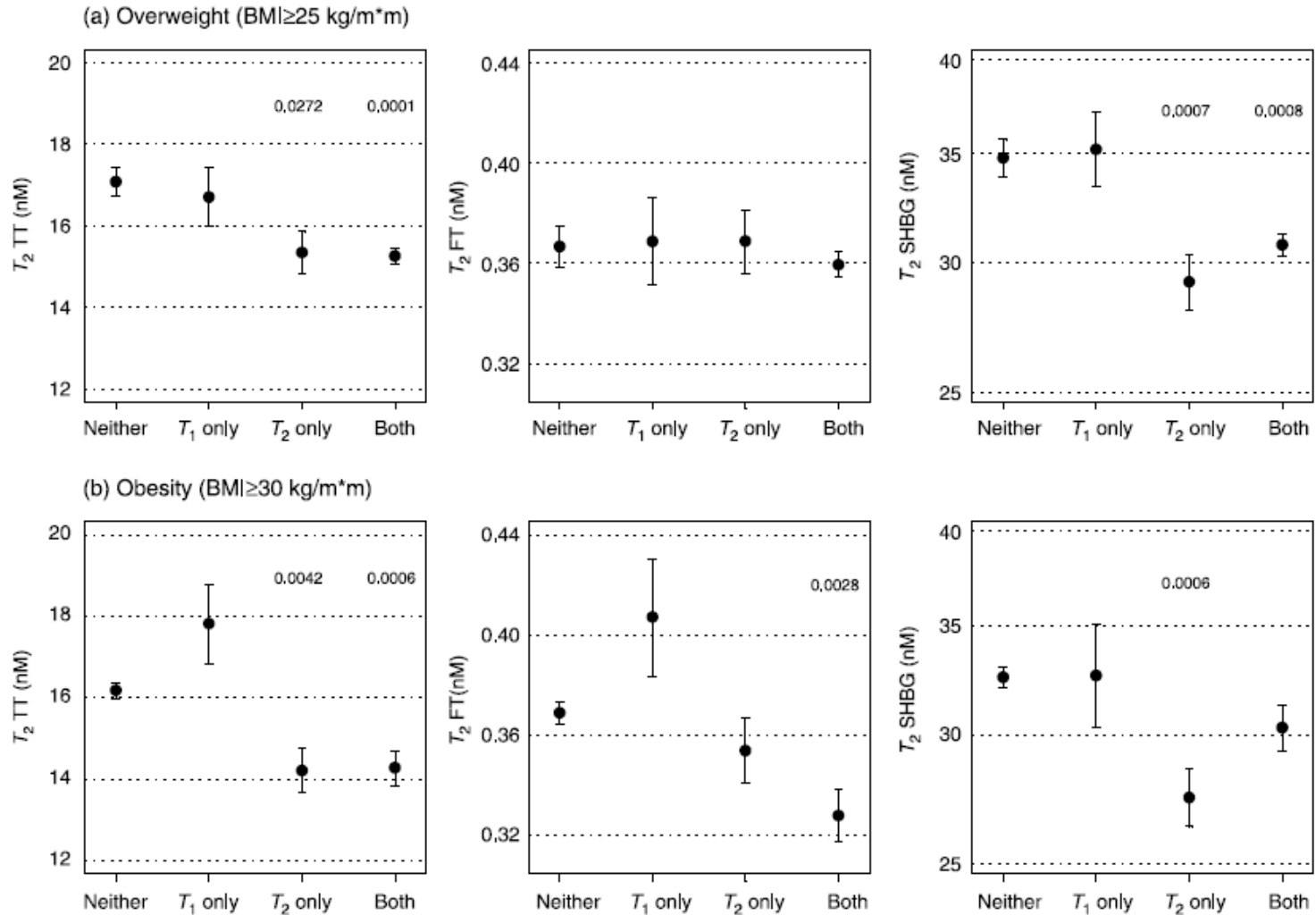
SHBG 30 nmol/l

Free T 4.35 ng/dl (150 pmol/l)

LH 1.3 U/L

Effect of obesity on serum testosterone

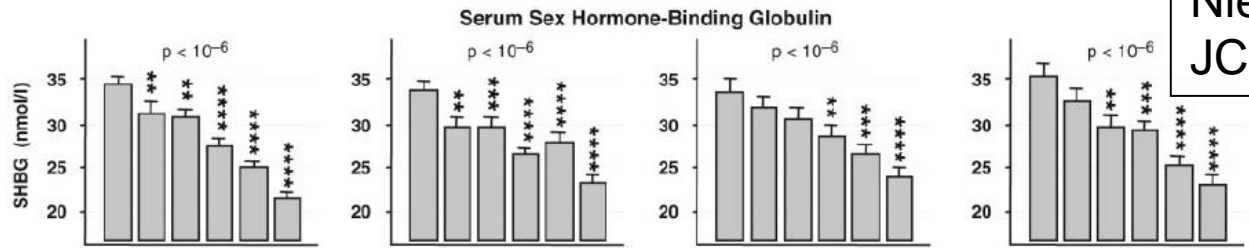
MMAS study population



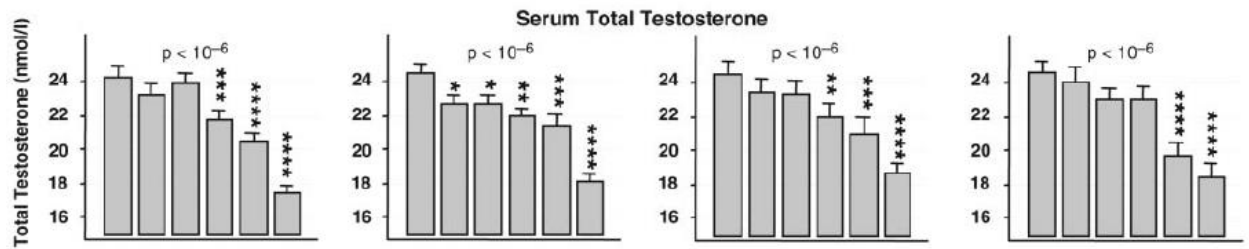
Adipose tissue vs testosterone ,SHBG, LH

Nielsen et al
JCEM 2007;92:2696

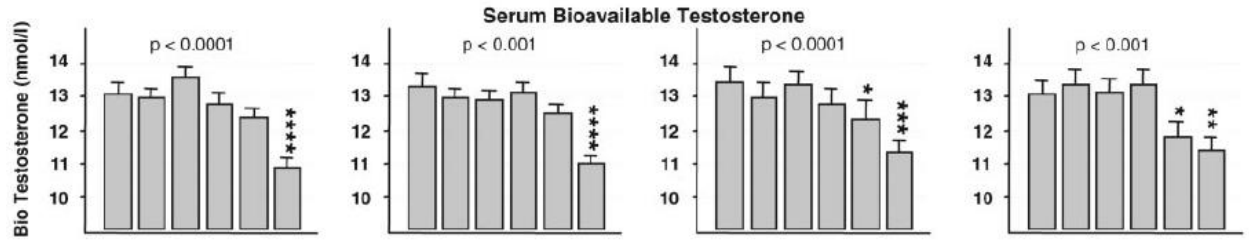
SHBG



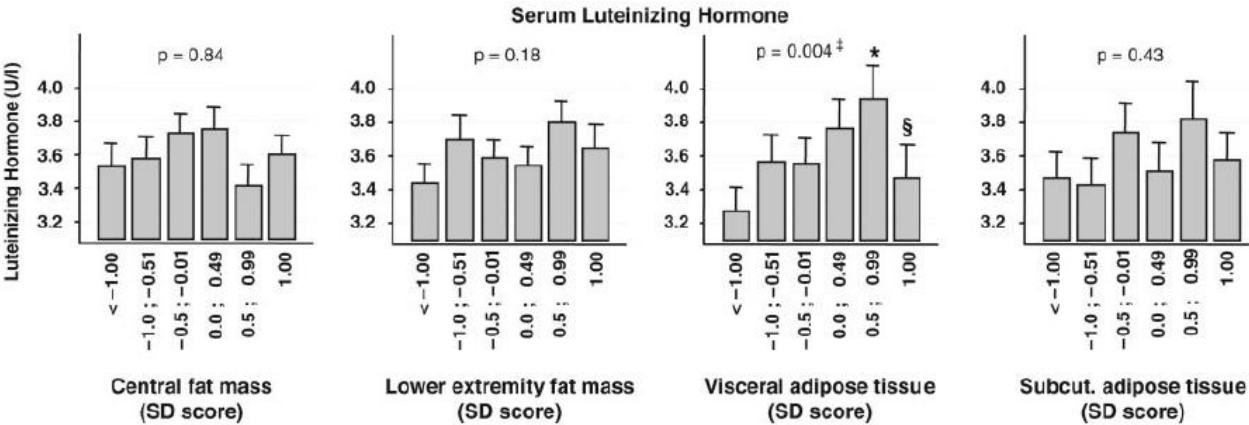
Total T



Bio T



LH



Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet: a randomised controlled trial

BMC Medicine 2016;14:153

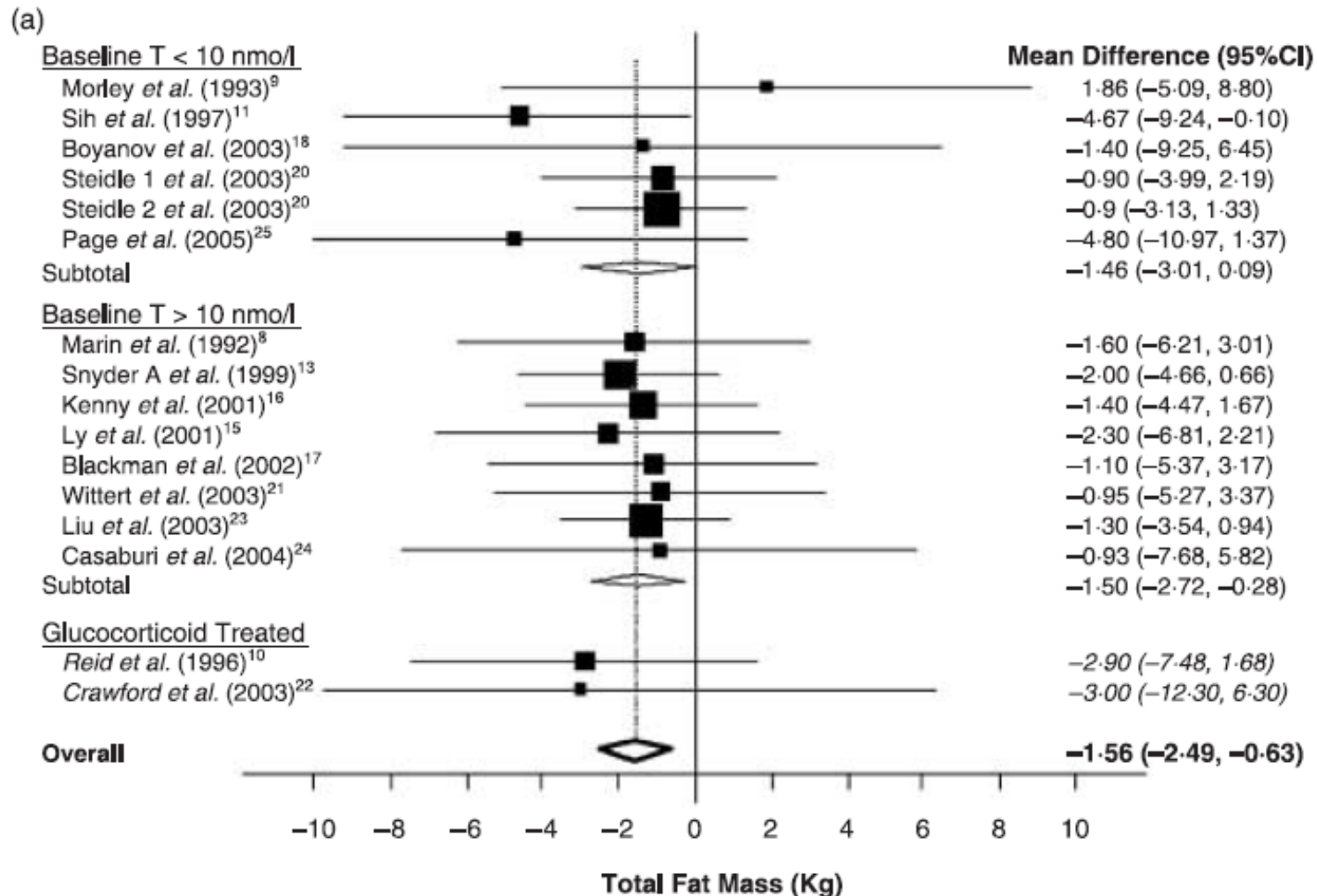
Mark Ng Tang Fui^{1,2}, Luke A. Prendergast^{1,3}, Philippe Dupuis^{1,2}, Manjri Raval², Boyd J. Strauss⁴, Jeffrey D. Zajac^{1,2} and Mathis Grossmann^{1,2*}

Table 2 Change in main outcomes compared to baseline within and between groups

	Testosterone group <i>n</i> = 49	Placebo group <i>n</i> = 51	Difference between groups ^a	<i>P</i> value ^b
Fat mass, kg				
Week 0–10	−7.9 (−9.7 to −6.1)*	−7.5 (−9.4 to −5.7)*	−0.4 (−3.0 to 2.2)	0.78
Week 0–56	−9.4 (−11.3 to −7.5)*	−6.5 (−8.5 to −4.5)*	−2.9 (−5.7 to −0.2)	0.04
Fat mass, %				
Week 0–10	−3.8 (−4.9 to −2.6)*	−3.0 (−4.3 to −1.8)*	−0.7 (−2.4 to 1.0)	0.40
Week 0–56	−5.7 (−6.9 to −4.5)*	−2.9 (−4.3 to −1.6)*	−2.8 (−4.6 to −1.0)	0.003
Lean mass, kg				
Week 0–10	−3.9 (−5.3 to −2.6)*	−4.8 (−6.2 to −3.5)*	0.9 (−1.0 to 2.8)	0.36
Week 0–56	−0.6 (−2.0 to 0.8)	−4.0 (−5.5 to −2.5)*	3.4 (1.3 to 5.5)	0.002
VAT area, mm ²				
Week 0–10	−7688 (−9333 to −6044)*	−6590 (−8267 to −4912)*	−1099 (−3448 to 1251)	0.36
Week 0–56	−7223 (−8921 to −5526)*	−4545 (−6383 to −2708)*	−2678 (−5180 to −176)	0.04
Body weight, kg				
Week 0–10	−12.0 (−14.5 to −9.5)*	−13.5 (−16.0 to −11.0)*	1.5 (−2.0 to 5.1)	0.40
Week 0–56	−11.4 (−13.9 to −8.8)*	−10.9 (−13.6 to −8.1)*	−0.5 (−4.3 to 3.3)	0.80

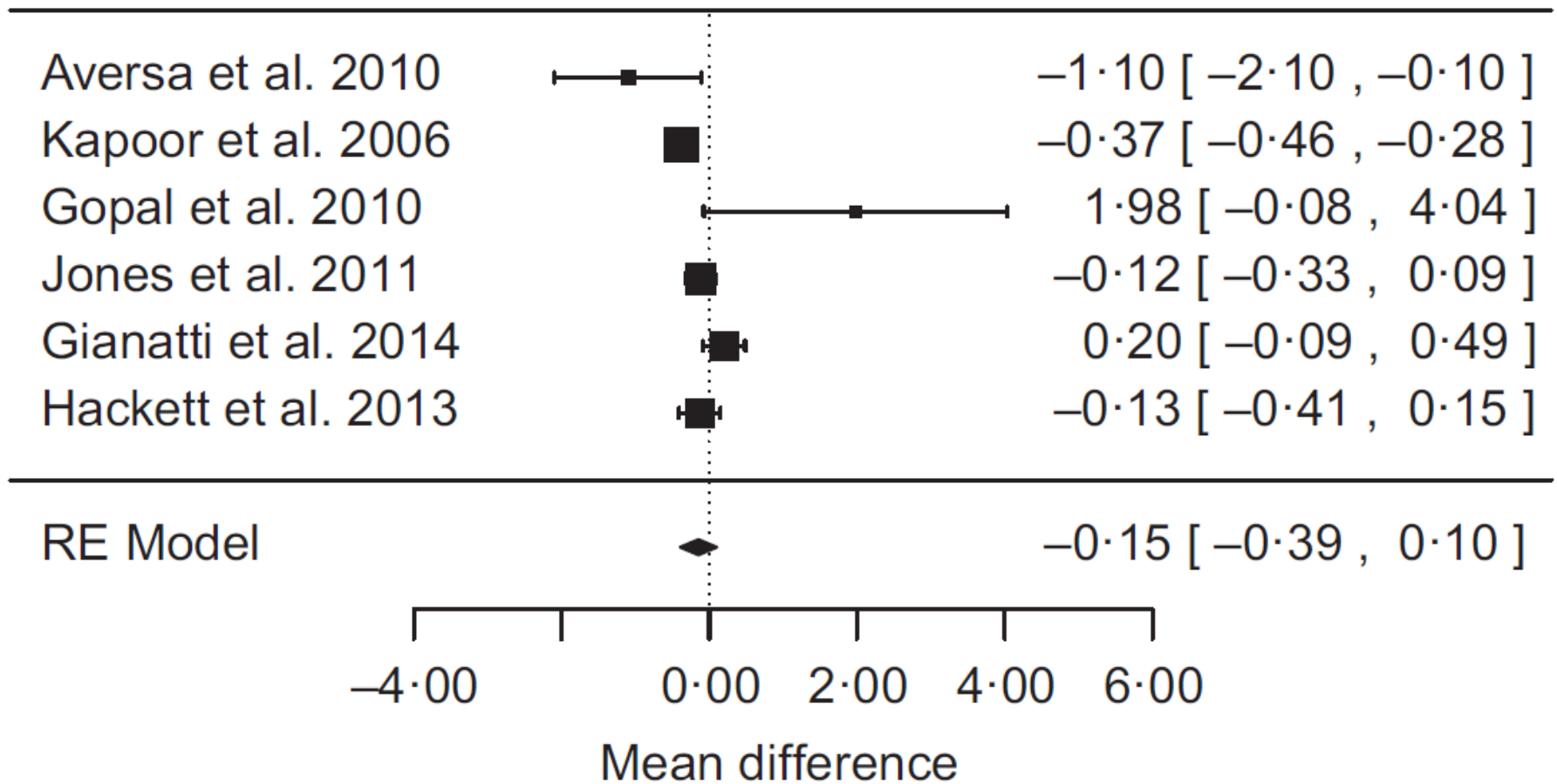
Meta-analysis treatment effects on body composition

Isidori et al 2005 Clin Endo 63:280-93

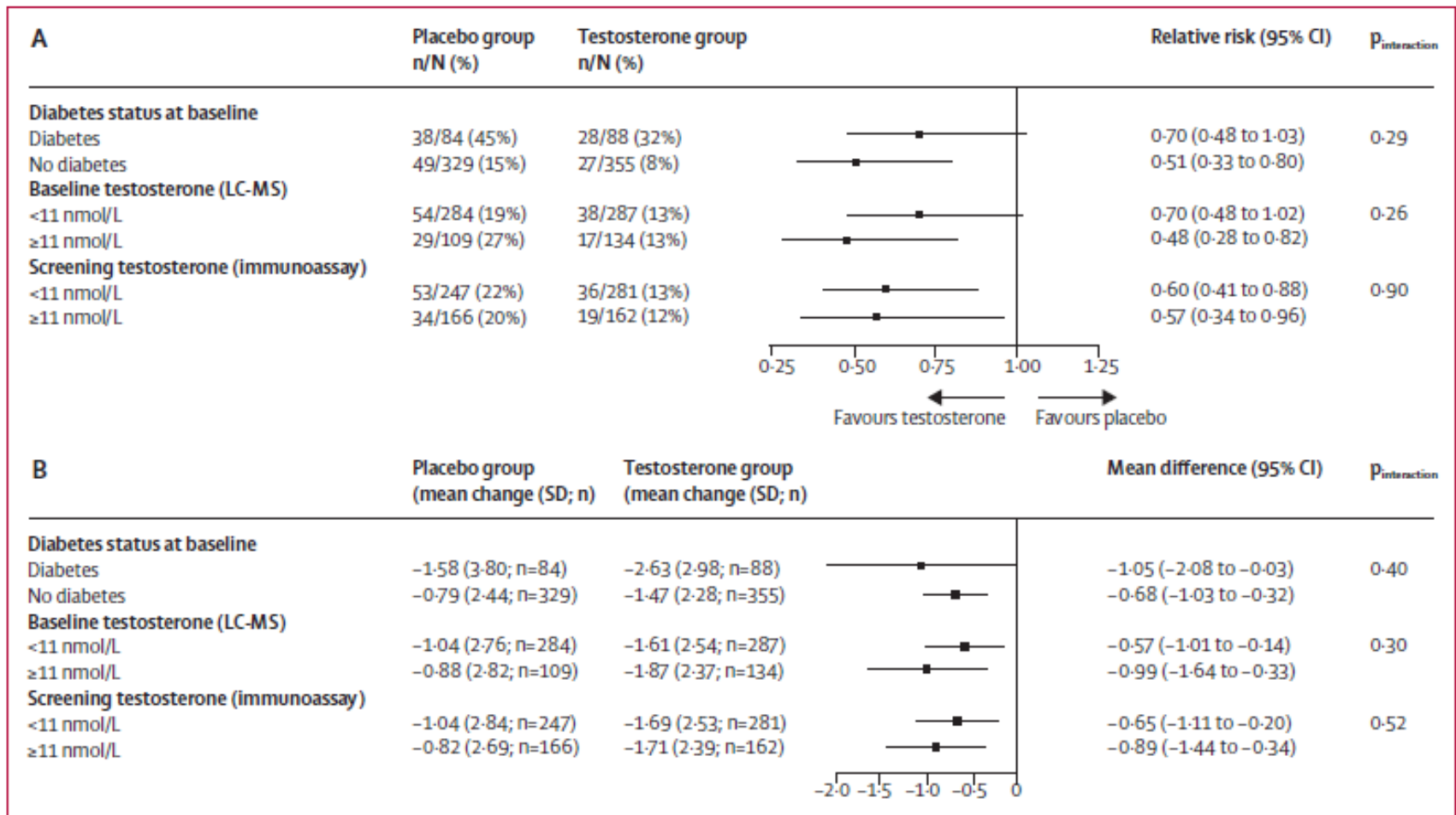


Total fat mass

Meta-analysis RCTs T treatment in type2 diabetes HbA1c (7 RCTs; 833 men)



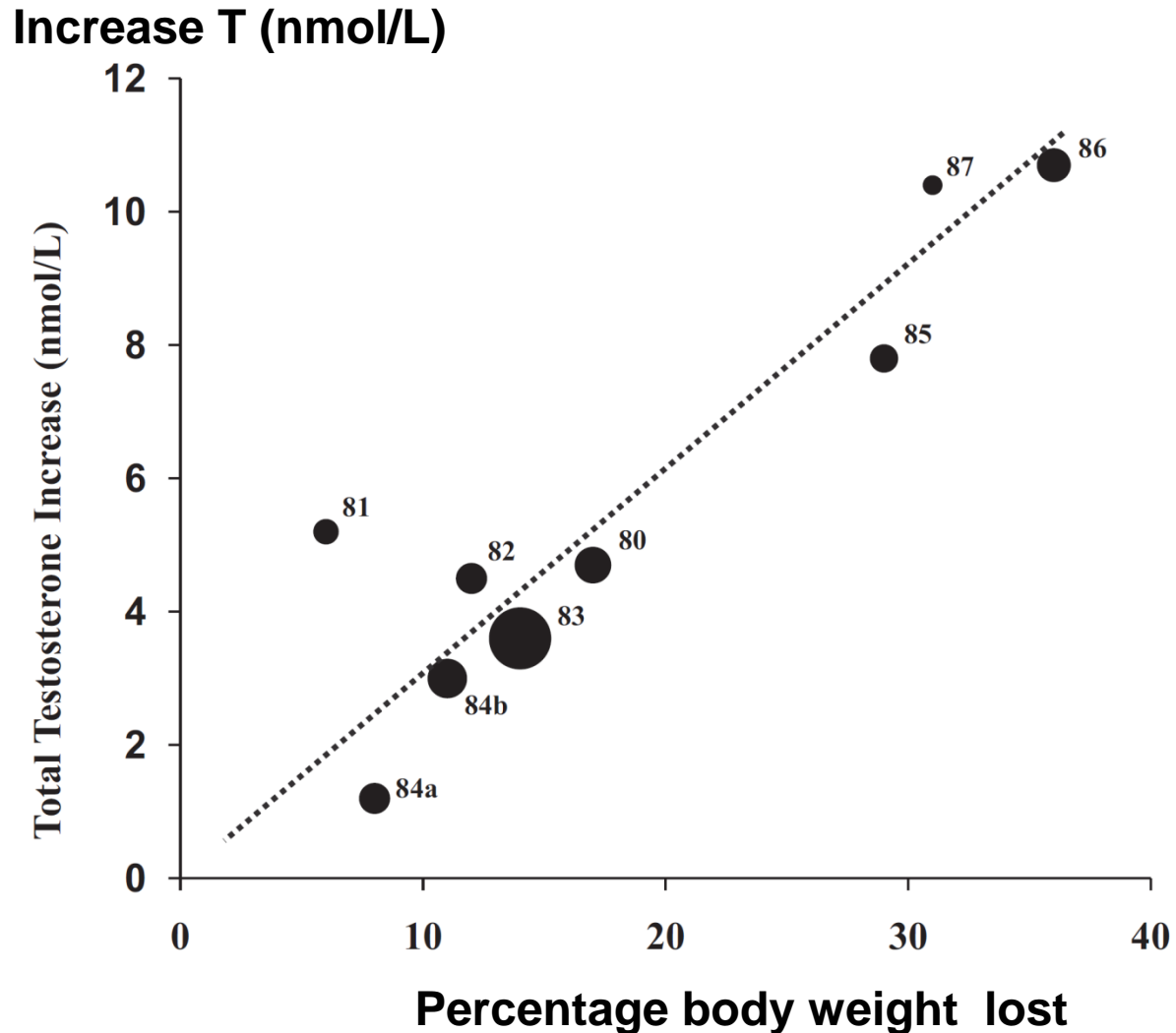
Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial





Exercise!
Diet!
Improved control diabetes!
GLP-1
Bariatric surgery

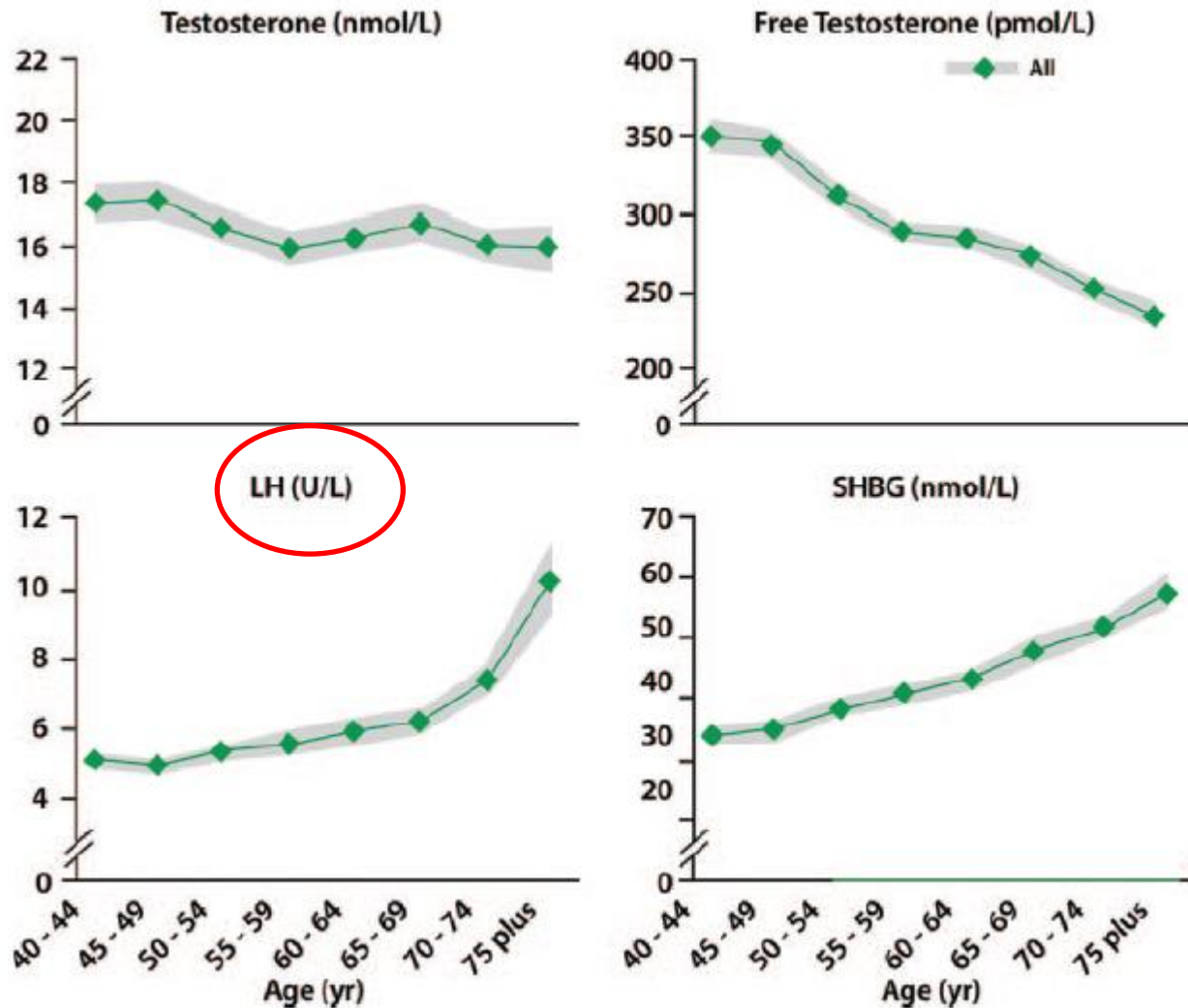
Effect of weight loss on serum total Testosterone in obese men



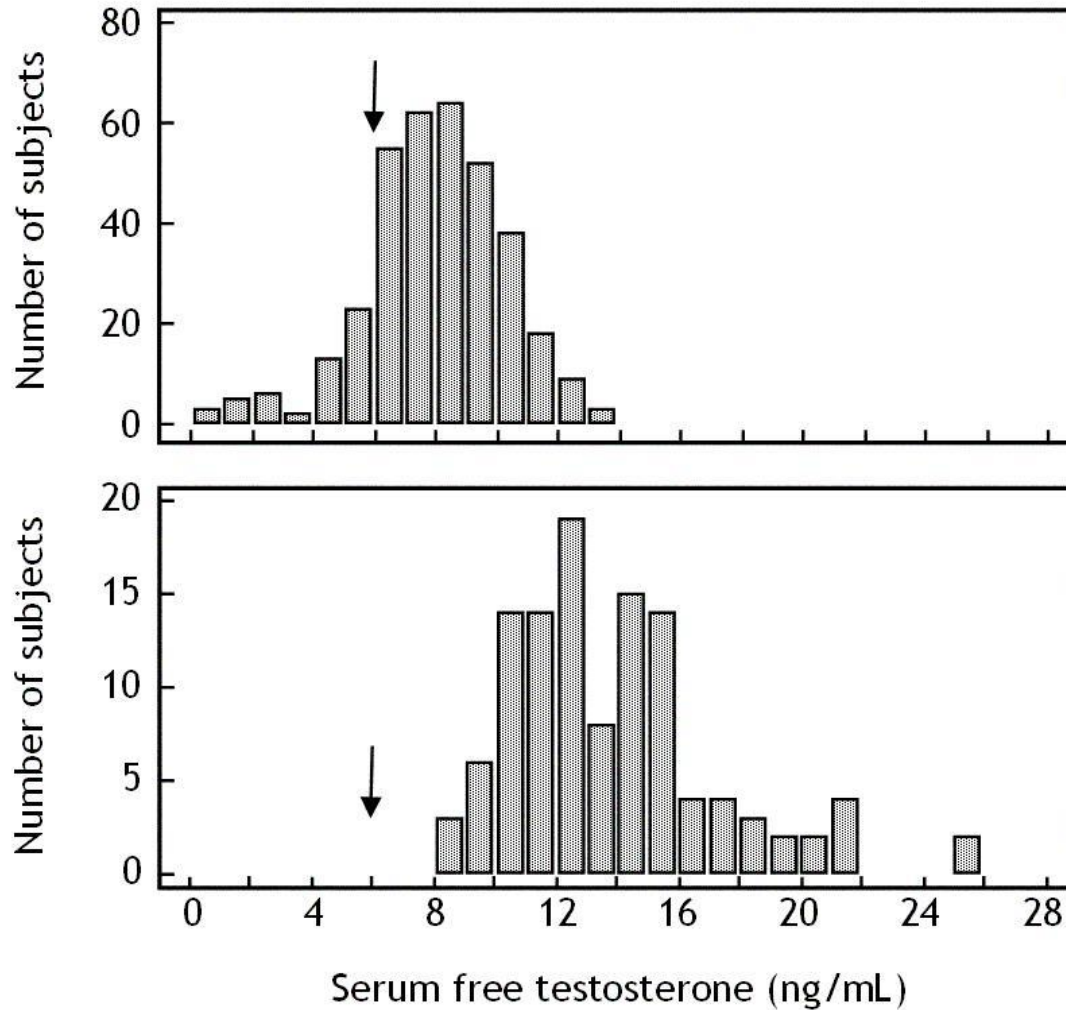
Wie komt in aanmerking voor hormonale therapie?

- Klassiek organisch hypogonadisme
- Potentieel omkeerbaar, chronisch functioneel hypogonadisme?
- Laag T / functioneel hypogonadisme op oudere leeftijd ('Late Onset Hypogonadism')?

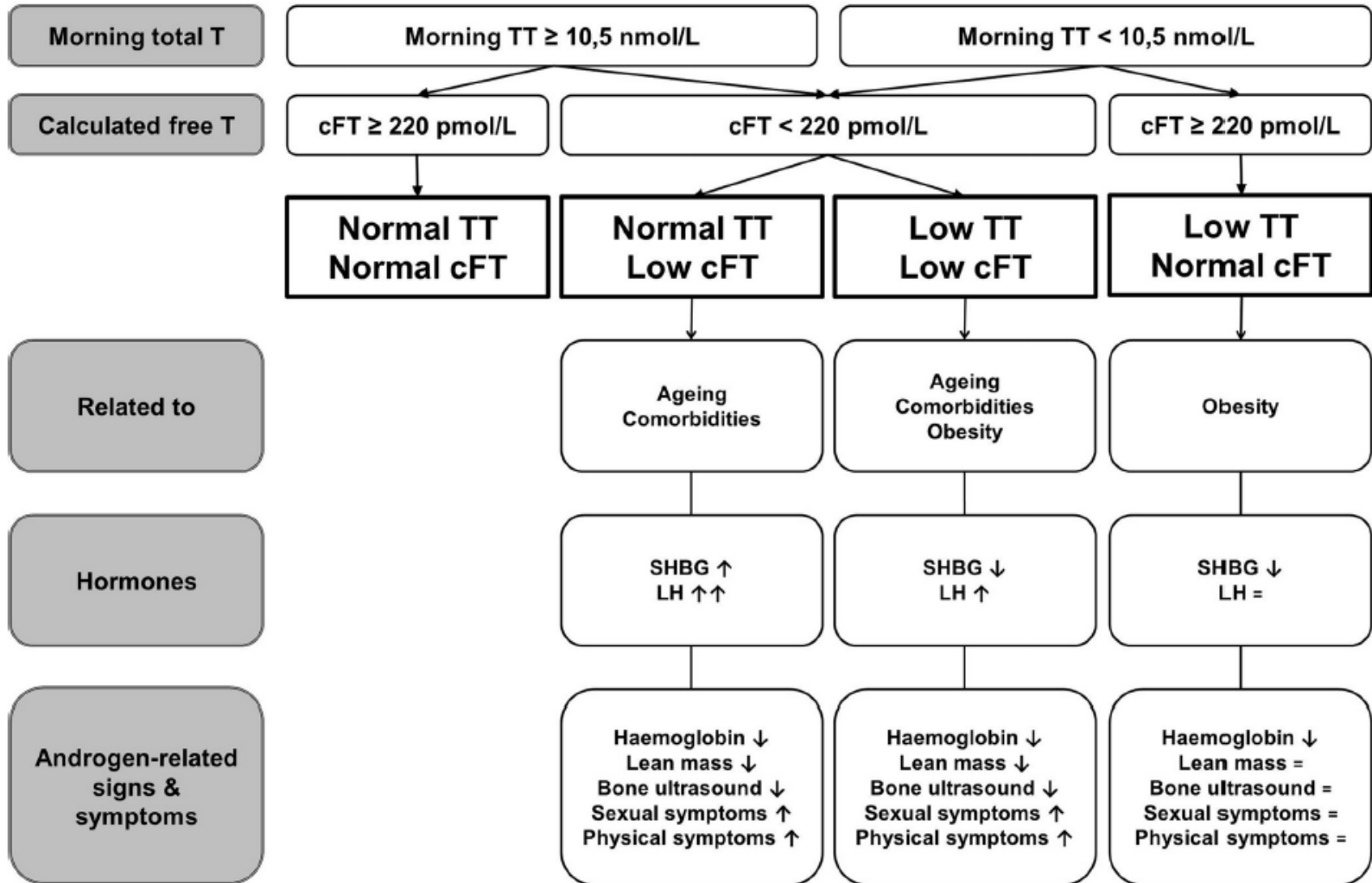
Age-related changes and modifiable risk factors EMAS study population



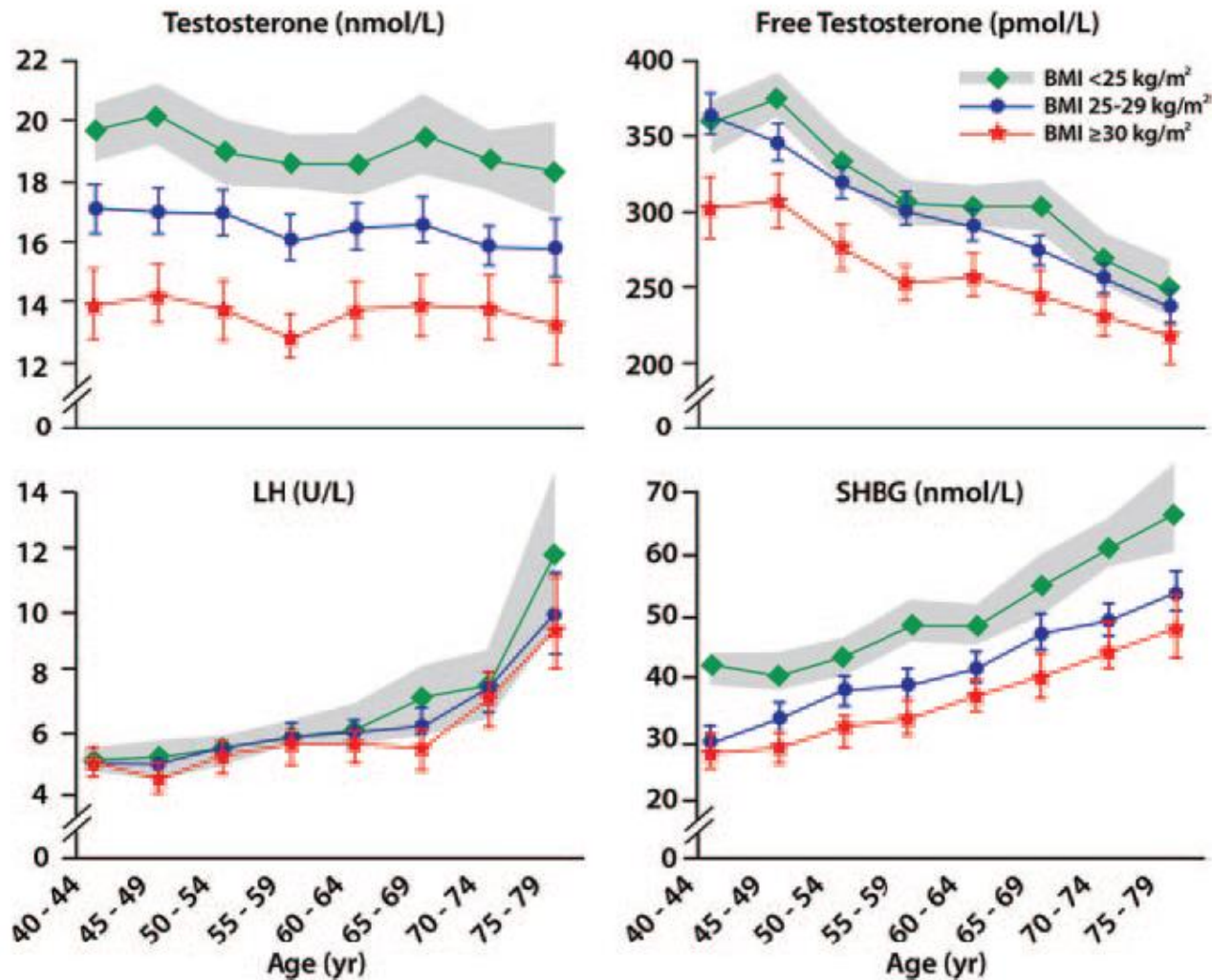
Changes in free T distribution with age



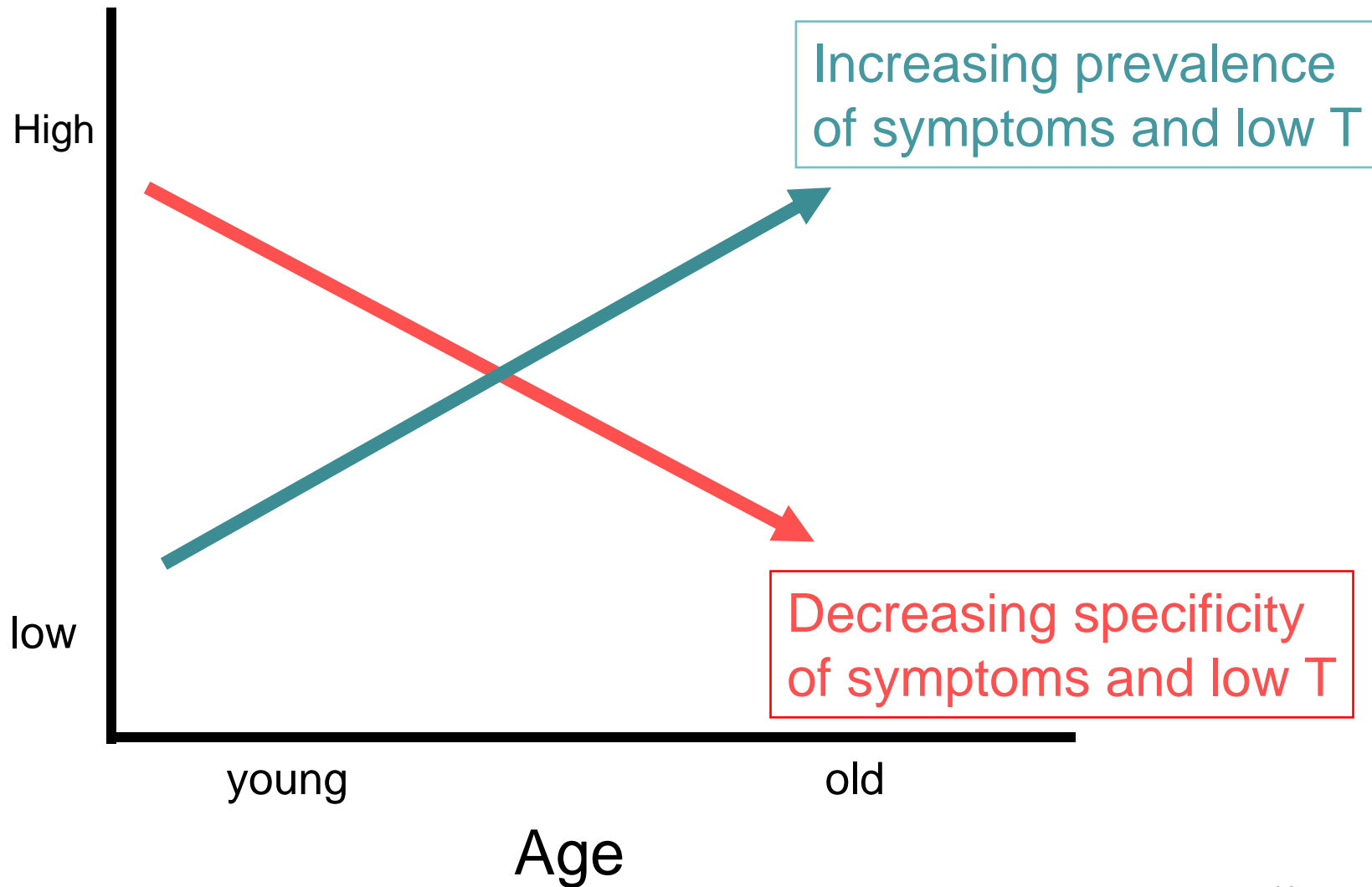
Clinical correlates of TT vs cFT in the EMAS study



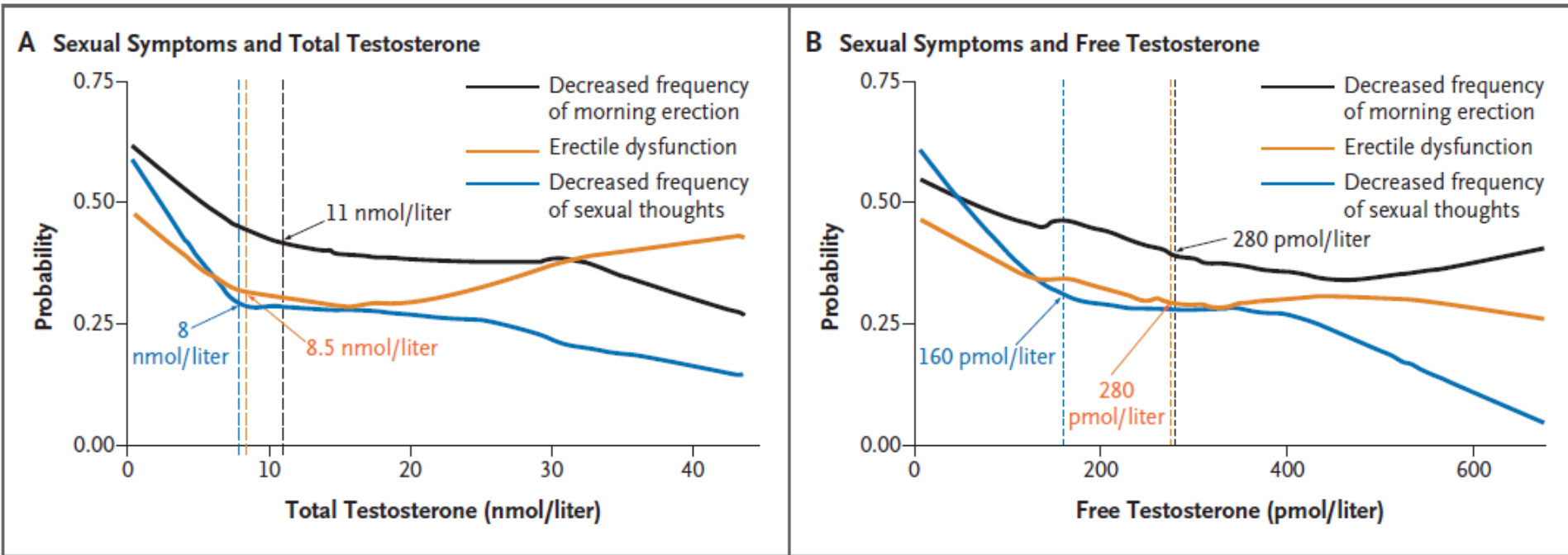
Age-related changes and modifiable risk factors EMAS study population



Symptomen van hypoandrogenisme en laag serumtestosteron(T)



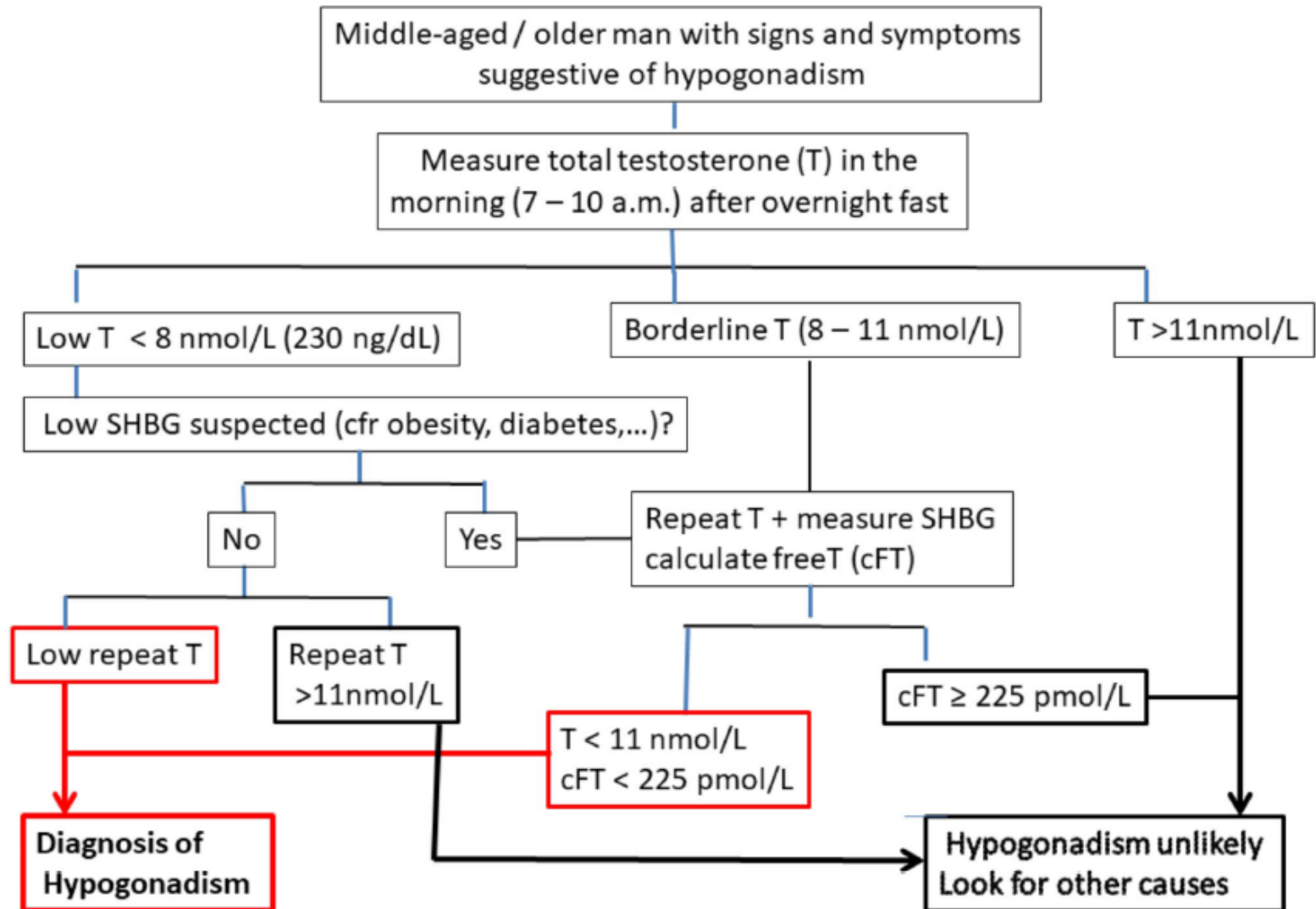
Identification of late onset hypogonadism (EMAS)



Late-onset hypogonadism can be defined by the presence of at least three sexual symptoms associated with a total testosterone level of less than 11 nmol per liter (3.2 ng per milliliter) and a free testosterone level of less than 220 pmol per liter (64 pg per milliliter).

Prevalence: 0.1%	40-49y
0.6%	50-59y
3.2%	60-69y
5.1%	70-79y

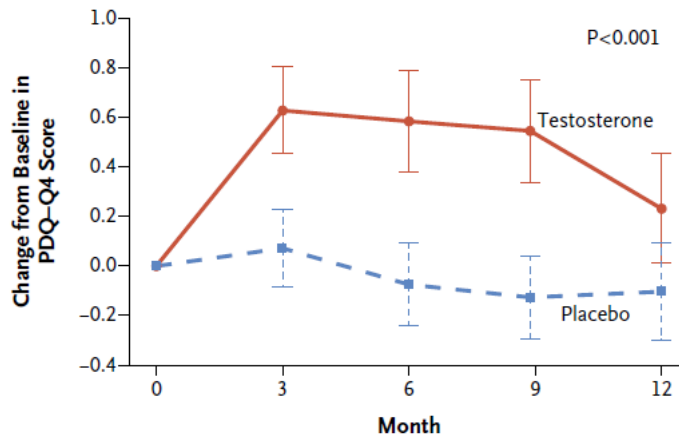
Diagnose van 'late onset hypogonadisme'



Measure LH, FSH & prolactin: if low/normal gonadotropins consider additional investigations as appropriate according to context

Potentiële baten van testosterontherapie bij oudere mannen

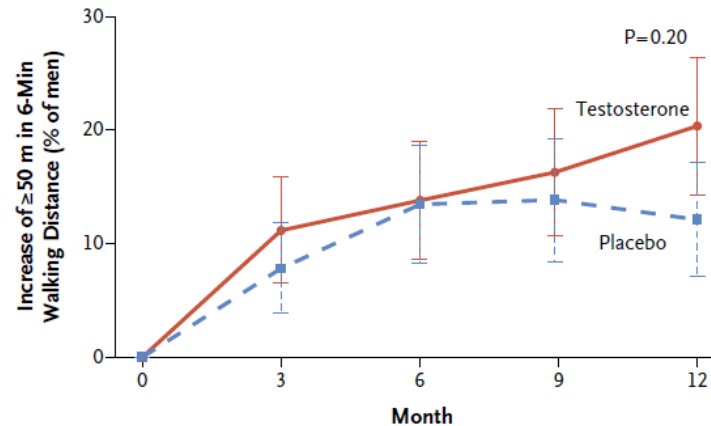
A Sexual Activity



No. at Risk	0	3	6	9	12
Testosterone	230	205	208	205	193
Placebo	229	198	189	190	193

+ improvement sexual desire
+ improvement erectile function

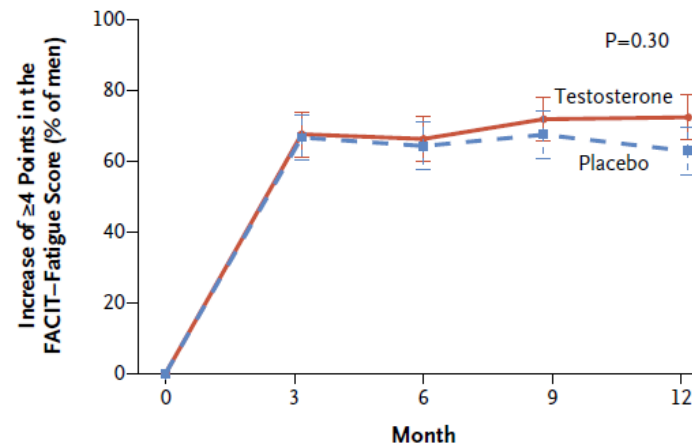
B Walking Ability



No. at Risk	0	3	6	9	12
Testosterone	193	179	174	172	172
Placebo	197	179	171	159	165

In all participants 3 trials:
20.5% vs 12.6%; p=0.003

C Vitality



No. at Risk	0	3	6	9	12
Testosterone	236	219	217	206	203
Placebo	238	207	196	188	191

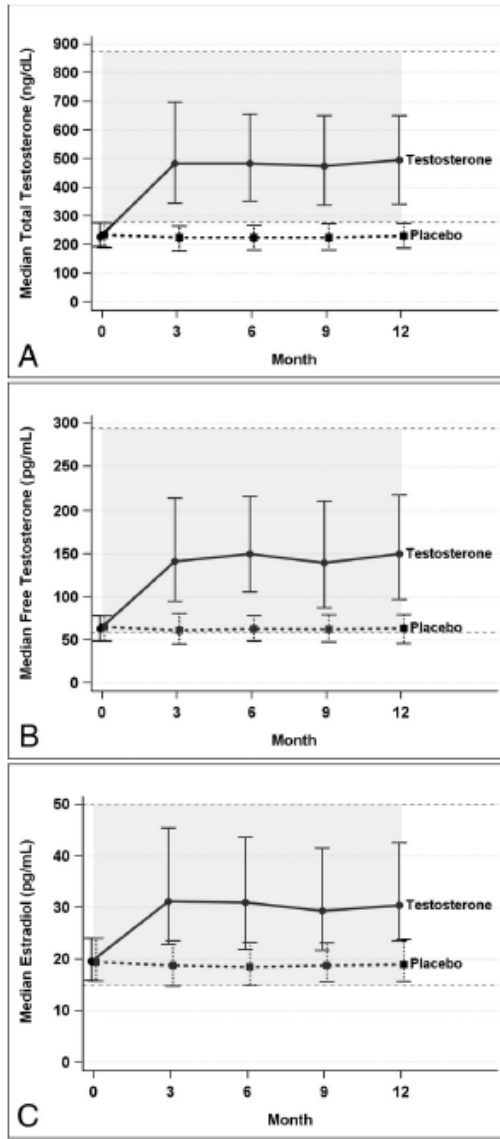
Slightly better mood and less severity depressive symptoms

790 men ≥ 65 y with testosterone < 275 ng/dL + symptoms
1y testosterone gel (5g;1%) or placebo gel
Three trials:
1) Sexual function trial
2) Physical function trial
3) Vitality trial
+ Each primary outcome also in all participants

Snyder et al N Engl J Med 2016; 374: 611- 624

Testosterone Treatment and Sexual Function in Older Men With Low Testosterone Levels

The Testosterone Trials

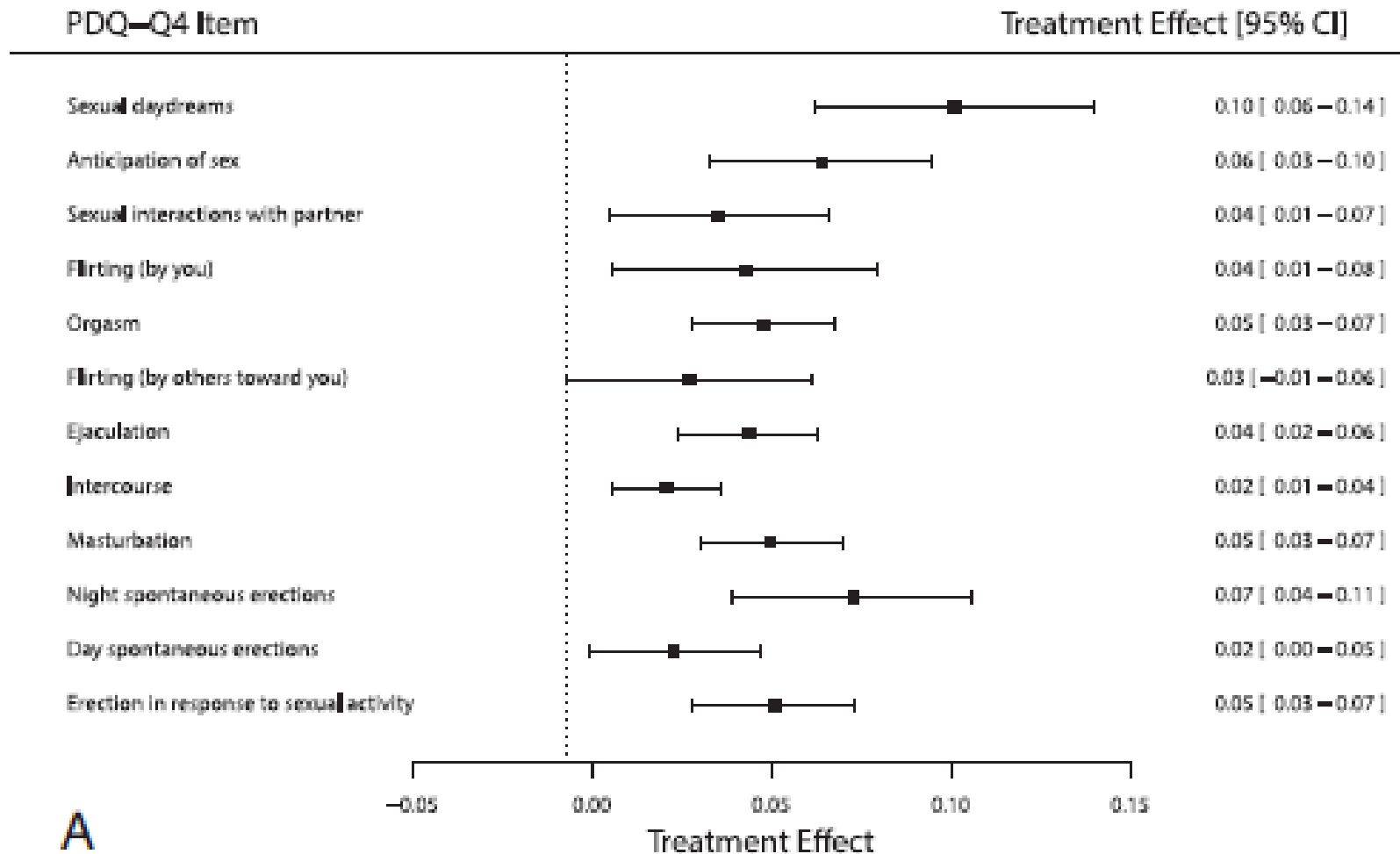


5g 1% T-Gel vs placebo
N= 236 vs 234 men
Mean age 71yr

Cunningham et al
J Clin Endocrinol Metab 2016;101:3096-3104

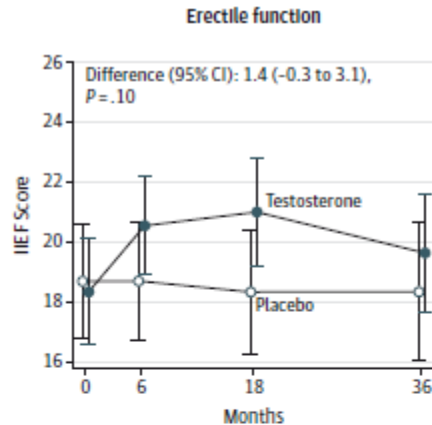
Testosterone Treatment and Sexual Function in Older Men With Low Testosterone Levels

The Testosterone Trials

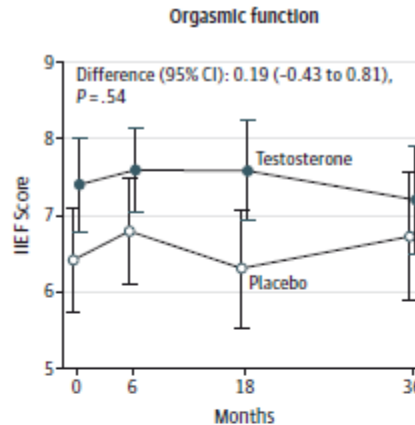


Testosterone Effects on Atherosclerosis Progression in Aging Men (TEAAM study)

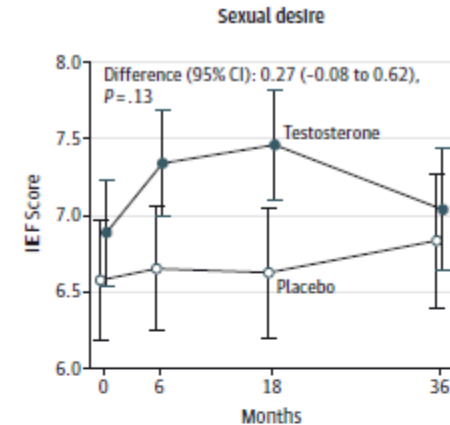
(308 men ≥ 60 y; TT 100-400 ng/ml; FT <50 pg/ml; 7.5g 1%Tgel or placebo gel)



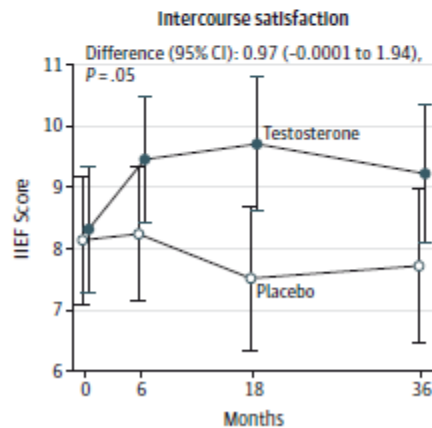
No. of patients	0	6	18	36
Testosterone	129	128	111	104
Placebo	125	112	108	94



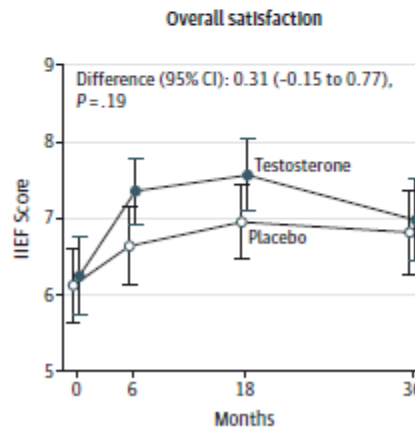
No. of patients	0	6	18	36
Testosterone	134	132	111	108
Placebo	126	117	111	97



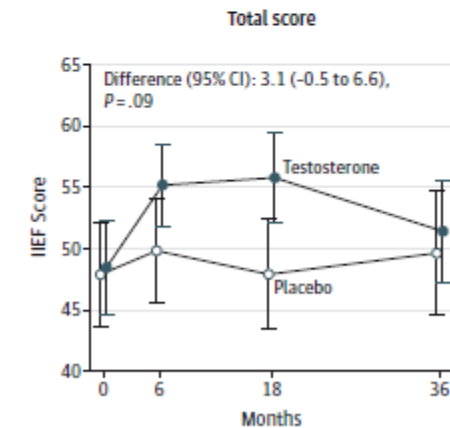
No. of patients	0	6	18	36
Testosterone	133	129	113	108
Placebo	125	117	109	96



No. of patients	0	6	18	36
Testosterone	131	128	111	105
Placebo	127	117	110	97



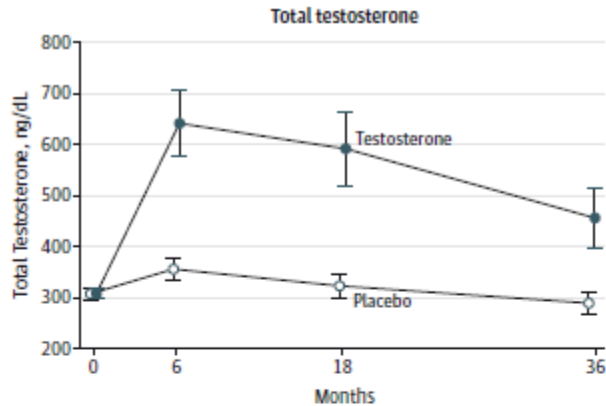
No. of patients	0	6	18	36
Testosterone	123	118	103	99
Placebo	116	102	100	87



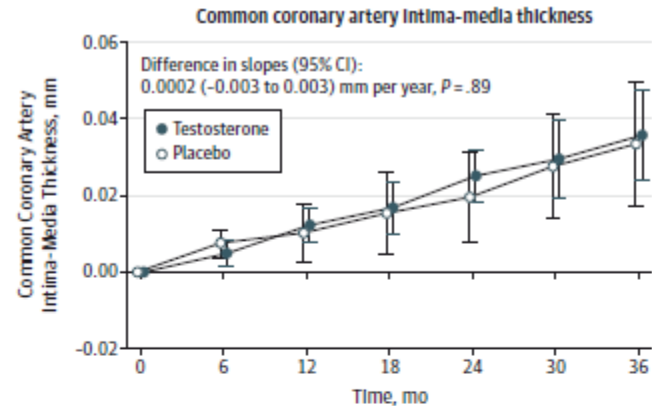
No. of patients	0	6	18	36
Testosterone	117	112	100	97
Placebo	110	100	98	85

Testosterone Effects on Atherosclerosis Progression in Aging Men (TEAAM study)

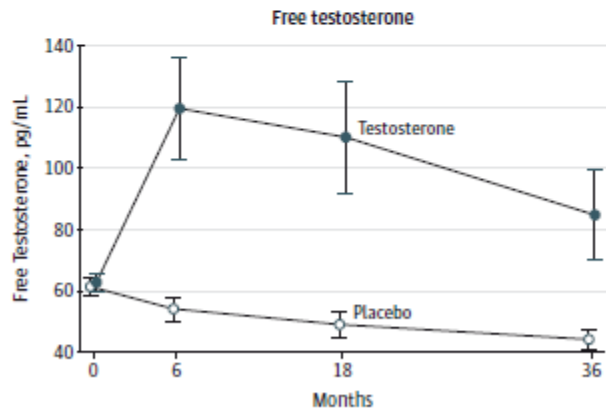
(308 men ≥ 60 y; TT 100-400 ng/ml; FT <50pg/ml; 7.5g 1%Tgel or placebo gel)



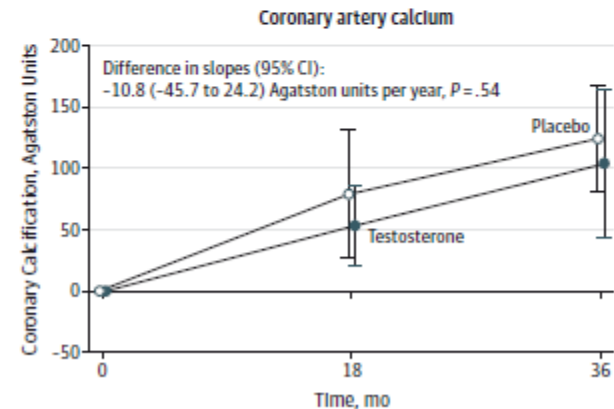
No. of patients		0	6	18	36
Testosterone	155	122	102	109	
Placebo	151	121	106	96	



No. of patients		0	6	12	18	24	30	36
Testosterone	155	132	120	109	103	101	101	
Placebo	151	120	114	105	102	95	92	

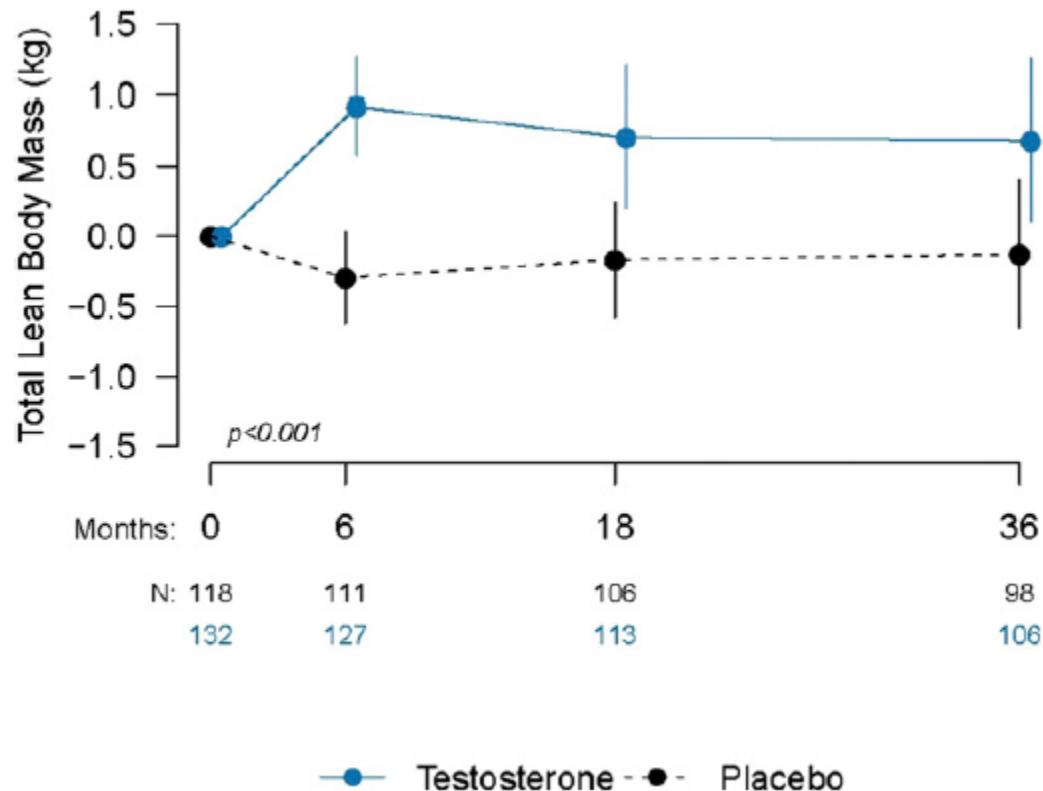


No. of patients		0	6	18	36
Testosterone	155	122	102	109	
Placebo	151	121	105	96	

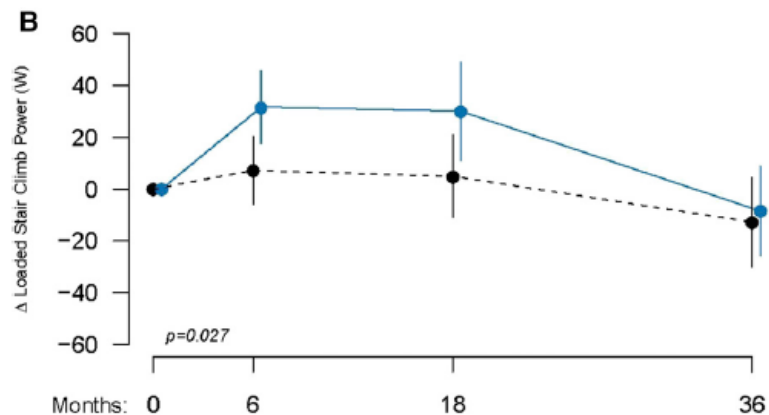
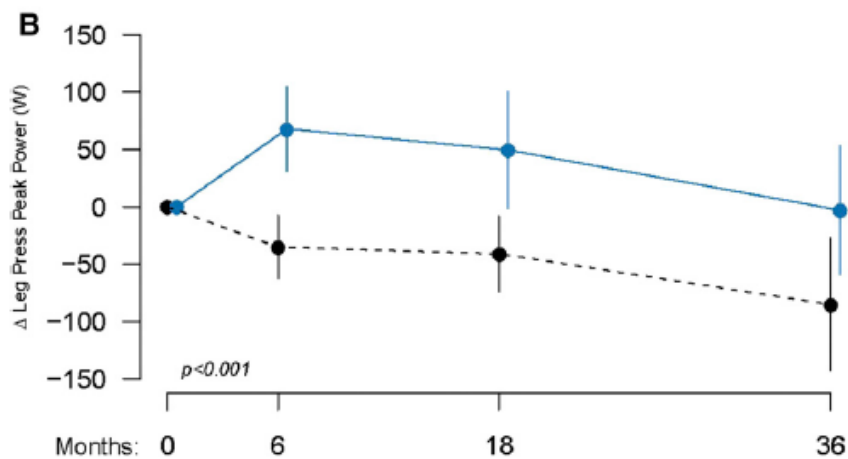
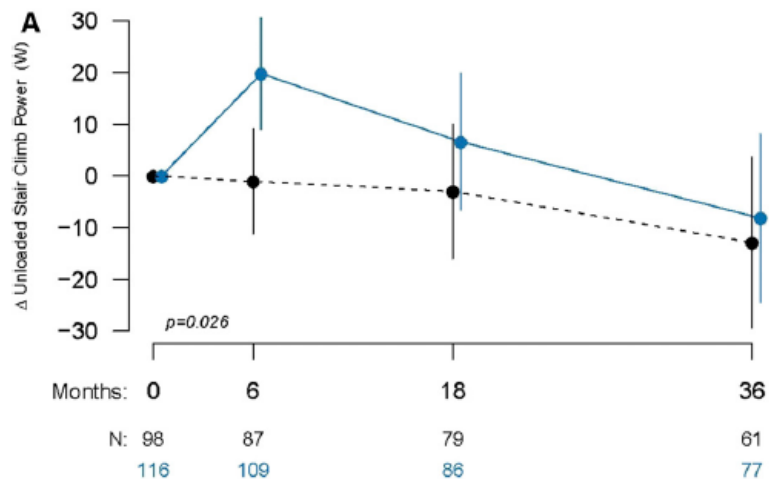
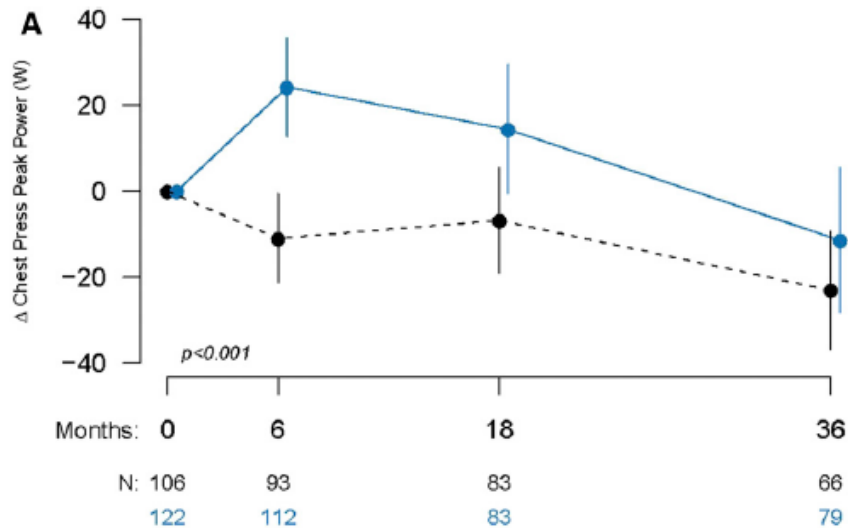


No. of patients		0	18	36
Testosterone	140	97	92	
Placebo	132	92	92	

Effects of Testosterone Supplementation for 3 Years on Muscle Performance and Physical Function in Older Men



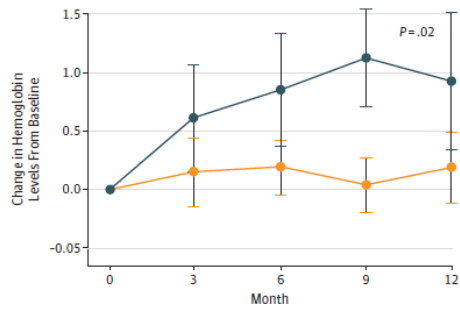
Effects of Testosterone Supplementation for 3 Years on Muscle Performance and Physical Function in Older Men



Association of Testosterone Levels With Anemia in Older Men

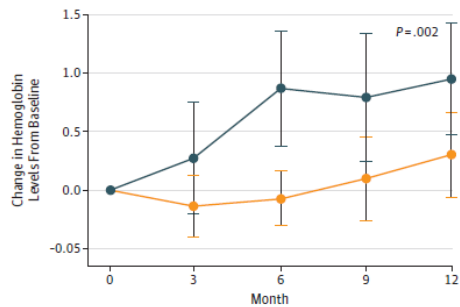
A Controlled Clinical Trial

B Change in hemoglobin levels for unexplained anemia from baseline



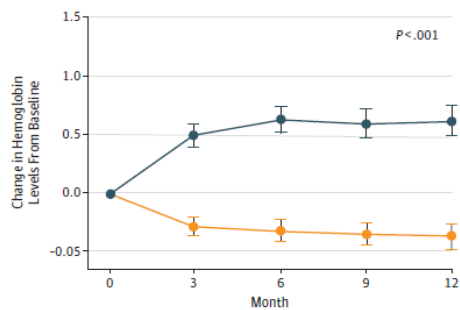
No. at risk	0	3	6	9	12
Testosterone	27	24	22	24	24
Placebo	35	32	27	28	27

D Change in hemoglobin levels for anemia of known cause from baseline



No. at risk	0	3	6	9	12
Testosterone	29	25	26	25	25
Placebo	35	31	25	26	27

F Change in hemoglobin levels for no anemia from baseline



No. at risk	0	3	6	9	12
Testosterone	336	323	314	309	305
Placebo	321	304	298	284	285

T-gel versus placebo
 Mean age 74.8yr
 Increase of hemoglobin (g/dl)

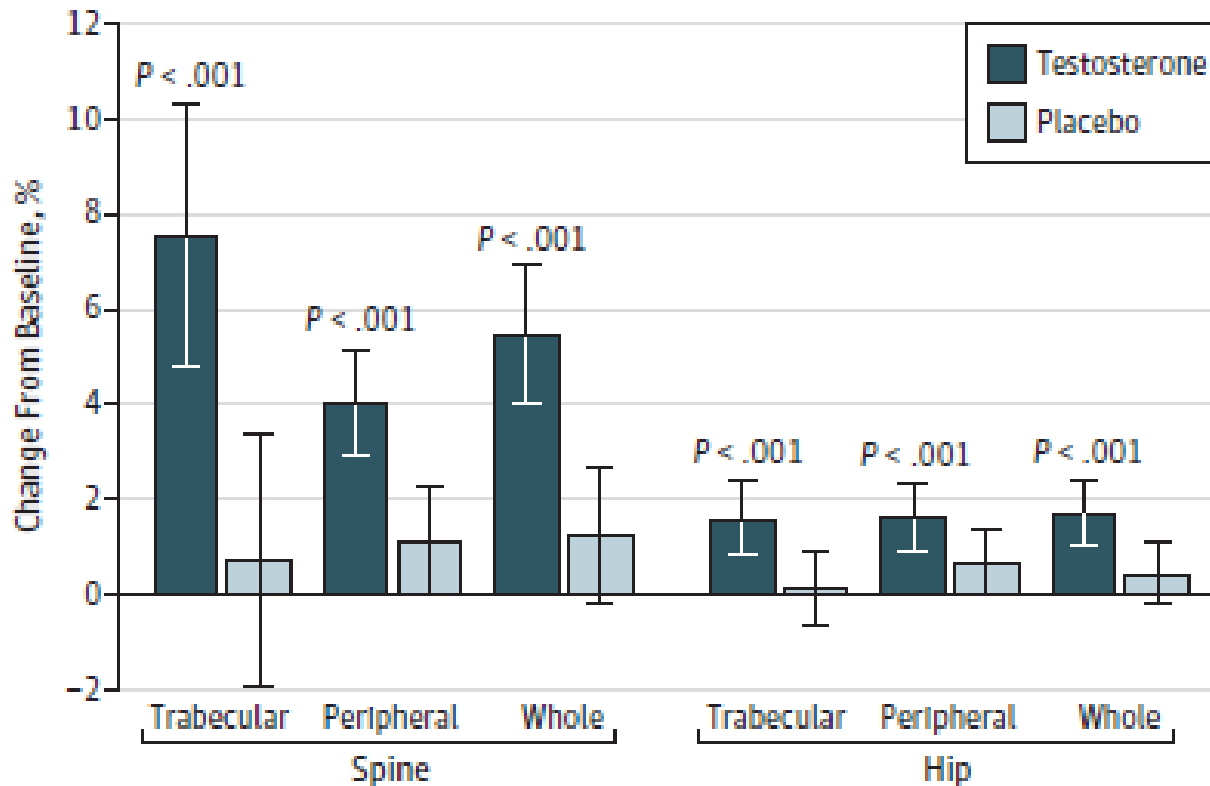
Roy et al JAMA Int Med 2017; 177:480-490

Effect of Testosterone Treatment on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone

A Controlled Clinical Trial

N= 110 T-gel vs 101 placebo; mean 72yr;
Volumetric bone mineral density by QCT

A Effect of testosterone on volumetric bone mineral density



Testosterone Treatment and Cognitive Function in Older Men With Low Testosterone and Age-Associated Memory Impairment

Conclusions

Among older men with low testosterone and AAMI, testosterone treatment for 1 year was not associated with improved memory or other cognitive functions.

Testosterone Treatment and Coronary Artery Plaque Volume in Older Men With Low Testosterone

Conclusions

Among older men with symptomatic hypogonadism, treatment with testosterone gel for 1 year compared with placebo was associated with a significantly greater increase in coronary artery noncalcified plaque volume, as measured by CCTA. Larger studies are needed to understand the clinical implications of this finding.

Is testosterontherapie veilig?



Potentiële risico's van testosterontherapie bij oudere patiënten?

- Erythrocytosis
- DVT
- Prostaat
- Cardiovasculair risico en mortaliteit

Samenvatting van de huidige evidentie voor CV effecten van T therapie

- Suggestie van een bescheiden associatie tussen laag serum T en verhoogd risico voor incidente cardiovasculaire ziekte of cardiovasculaire mortaliteit. Dit impliceert nog niet onderkende gunstige T effecten, residuele 'confounding', of een relatie met de gezondheidstoestand.
- Voor T therapie ter herstel van 'normale' T spiegels is er in de huidige stand van zaken geen sluitende evidentie voor gunstige effecten op cardiovasculaire ziekten of voor specifieke ongewenste cardiovasculaire effecten. De lange termijn cardiovasculaire risico-baat verhouding voor T therapie blijft nog grotendeels onbekend.



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your Health*

Drug Safety Communications

FDA Drug Safety Communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible

Safety Announcement

[03-03-2015] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) cautions that prescription testosterone products are approved only for men who have low testosterone levels caused by certain medical conditions. The benefit and safety of these medications have not been established for the treatment of low testosterone levels due to aging, even if a man's symptoms seem related to low testosterone. We are requiring that the manufacturers of all approved prescription testosterone products change their labeling to clarify the approved uses of these medications. We are also requiring these manufacturers to add information to the labeling about a possible increased risk of heart attacks and strokes in patients taking testosterone. Health care professionals should prescribe testosterone therapy only for men with low testosterone levels caused by certain medical conditions and confirmed by laboratory tests.

Benadering van T therapie op oudere leeftijd

- Strikte diagnostische criteria naleven
- Zeer restrictieve indicatiestelling in overleg met patiënt
- Zeker bij aanvang van therapie vermijden van langwerkende T preparaten
- Streven naar serumwaarden (niet hoger dan) laagnormale referentiewaarden voor jonge mannen
- De T therapie bij oudere mannen is immers dikwijls suprafysiologisch:
 - omdat geen rekening wordt gehouden met het circadiaan ritme
 - omdat geen rekening wordt gehouden met gewijzigde farmacokinetiek van T op oudere leeftijd



Thank You

