

# Leidraad

## “Hypogonadisme bij de volwassen man”

NVE commissie gonadale endocrinologie

### **Werkgroepleden NVE commissie Gonadale endocrinologie**

Dr. B.E.P.B. Ballieux, klinisch chemicus-endocrinoloog	LUMC
Drs. M. van den Berg, gynaecoloog	UMCG
Dr. H. Claahsen, kinderarts-endocrinoloog	Radboud UMC
Dr. L.C.G. de Graaff-Herder, internist-endocrinoloog	Erasmus MC
Dr. S.E. Hannema, kinderarts-endocrinoloog	Amsterdam UMC, locatie VUmc
Prof. dr. M. den Heijer, internist-endocrinoloog	Amsterdam UMC, locatie VUmc
Dr. A. Meissner, uroloog-androloog	Amsterdam UMC, locatie VUmc
Prof. dr. Y. de Rijke, klinisch chemicus-endocrinoloog	Erasmus MC
Dr. N. Stikkelbroeck, internist-endocrinoloog	Radboud UMC
Dr. M.C. Vlot, internist-endocrinoloog	Amsterdam UMC, locatie VUmc / ziekenhuis St Jansdal, 1 <sup>e</sup> auteur leidraad

Deze leidraad is tevens geaccordeerd door de Nederlandse Vereniging van Urologie (NVU) en wordt gezien als naslagwerk door het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG).

Finale versie April 2020

*Werkgroep Gonadale endocrinologie, NVE, 2020, April*

## Inhoudsopgave

	Pagina
Inleiding	3
Definitie	3
Fysiologie	4-5
Diagnostiek	5-8
Behandeling	8-13
Literatuur	13

## Inleiding

Deze leidraad ten aanzien van hypogonadisme bij de volwassen man volgt grotendeels de Endocrine Society Guideline “Testosteron therapy in men with hypogonadism” (afgekort tot EG 2018) en de “Male hypogonadism guideline” van de European Association of Urology (afgekort tot UG 2019). Deze Nederlandse leidraad is te beschouwen als een vertaling van deze richtlijnen naar de Nederlandse situatie voor mannen met hypogonadisme  $\geq 18$  jaar.

## Definitie

Onder hypogonadisme wordt een klinisch syndroom verstaan, dat ontstaat doordat de testes onvoldoende testosteron produceren en/of er sprake is van onvoldoende semenkwaliteit. Dit syndroom wordt veroorzaakt door pathologie op één van de niveaus binnen de hypothalamus-hypofyse-testes as (EG 2018). Klinisch wordt onder hypogonadisme een combinatie van een pathologisch verlaagde testosteron concentratie (ochtend meting, minimaal 2 maal bepaald) *in aanwezigheid van* persisterende klinische symptomen (zoals verminderd libido/seksueel verlangen, lusteloosheid, seksuele disfunctie, sub-/infertiliteit, lagere spiermassa, toename van visceraal vet en verminderde botmineraaldichtheid) verstaan. Oorzaken van hypogonadisme staan weergegeven in Tabel 1.

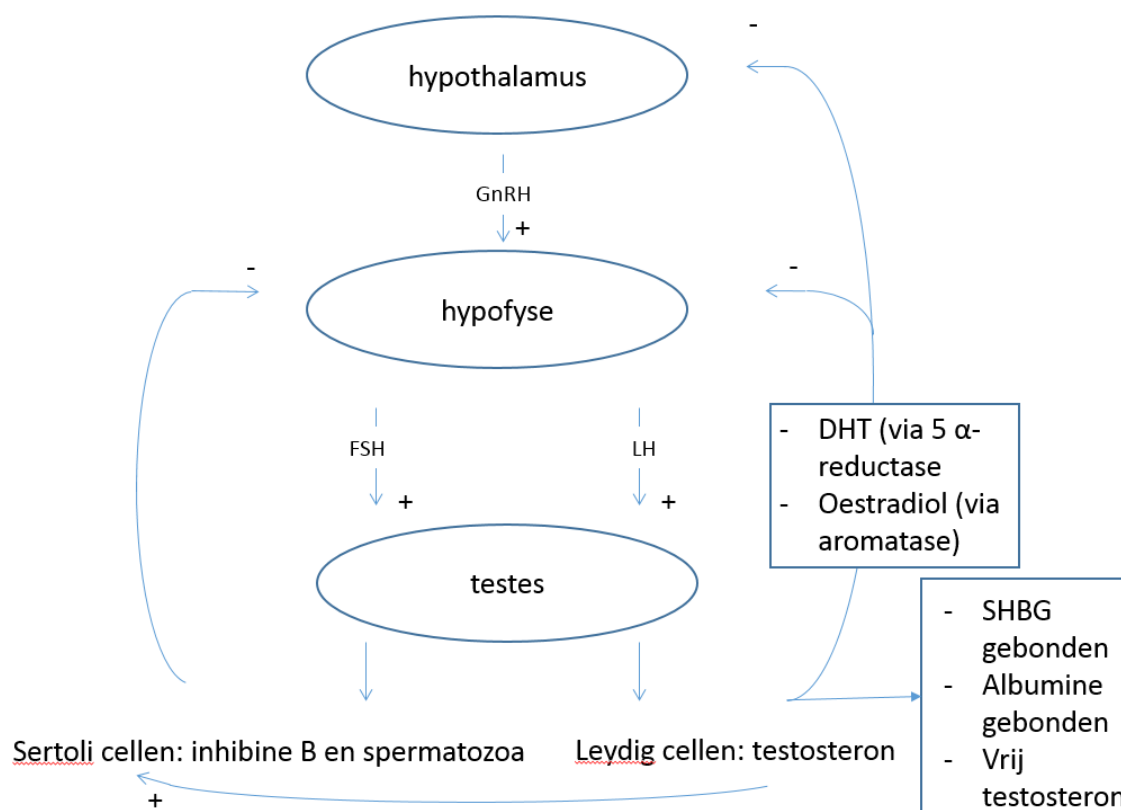
**Tabel 1. Oorzaken hypogonadisme**

<b><i>Hypergonadotroop</i></b>	<b><i>Hypogonadotroop</i></b>	<b><i>Overig</i></b>
<i>Congenitaal</i>	<i>Congenitaal</i>	
Niet scrotale testes (o.a. vanishing testes of vaatschade tgv orchidopexie) en andere vormen van testiculaire dysgenese	Kallmann syndroom en normo-osmisch hypogonadotroop hypogonadisme (geïsoleerd of als onderdeel van multiële 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 ongevoeligheidssyndroom	Leptine receptor mutatie	
Testiculaire insufficiëntie dan wel falen e.c.i. Anorchie		
<i>Verworven</i>	<i>Verworven</i>	<i>Verworven</i>
Testiculair trauma, torsio testis, orchidectomie, testistumor	Hyperprolactinemie en prolactinoom	Critical illness
Chemotherapie (in het bijzonder alkylerende cytostatica zoals cyclofosfamide, melfalan) 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 (bof)	Obesitas	DM2
Chronische ziekten (nierfalen, levercirrose, AIDS)	Chronische ziekten (o.a. hemochromatose)	

## Fysiologie

Totaal testosteron bestaat uit zowel gebonden (aan sex-hormoon bindend globuline (SHBG), aan albumine en aan corticosteroïd-bindend globuline (CBG)) en ongebonden testosteron. Twee tot 4% van het totaal testosteron is ongebonden en daarmee biologisch actief door binding aan de androgeen receptor. In een aantal doelwitorganen is vervolgens verdere omzetting van testosteron naar dihydrotestosteron door 5 $\alpha$ -reductase noodzakelijk, bijvoorbeeld om de genitale ontwikkeling van de man te induceren in het eerste trimester van de zwangerschap en op latere leeftijd om onder andere groei van mannelijke lichaamsbehaarung te induceren. De perifere omzetting van testosteron naar oestradiol (aromatisering) is met name van belang voor regulatie en preservatie van de botmineraaldichtheid. De luteïniserend hormoon (LH) productie wordt hierbij gereguleerd door testosteron. De follikel stimulerend hormoon (FSH) productie wordt geremd door inhibine B. De verdere fysiologie van de hypothalamus-hypofyse-gonadale as is grafisch weergegeven in Figuur 1.

**Figuur 1. Fysiologie gonadale as**



Legenda: GnRH = gonadotrofine stimulerend hormoon, FSH = follikel stimulerend hormoon, LH = luteïniserend hormoon, DHT = dihydrotestosteron, SHBG = sex-hormoon bindend globuline

### NB *Obesitas*

Obesitas leidt tot hogere oestrogeen concentraties door meer aromatasie activiteit in het grotere volume vetweefsel. Hypogonadisme secundair aan obesitas wordt waarschijnlijk veroorzaakt door onderdrukking van GnRH door negatieve feedback naar aanleiding van deze hogere oestrogeen concentraties. Daarnaast zorgt bij het metabool syndroom, wat sterk geassocieerd is met overgewicht, een laaggradige inflammatie van vetweefsel voor verminderde SHBG productie in de lever. Dit leidt tot lagere totaal testosteron waarden met nog een nog normaal vrij testosteron. Bij hypogonadisme secundair aan obesitas is de eerste behandelstrategie gewichtsreductie; hierdoor

daalt de oestrogeen concentratie en stijgt de SHBG concentratie, wat leidt tot een stijging van totaal testosteron.

## Diagnostiek

In onderstaande situaties wordt diagnostiek naar hypogonadisme geadviseerd:

- Sub-/infertiliteit
- Afname libido/verminderd seksueel verlangen
- Onverklaarde lusteloosheid
- Erectiele disfunctie/seksuele disfunctie
- Osteoporose of onverklaarde botbreuken
- Hypofyse afwijkingen bij beeldvorming, status na hypofyse-operatie of radiotherapie in hypofyse gebied (o.a. bij nasopharyxcarcinoom), hypofyse-uitval van andere assen dan de gonadale as
- Klinefelter syndroom
- Testiculaire dysgenese (zoals cryptorchisme, niet scrotale testes of testistatrofie)
- Status na kinderoncologische behandeling
- Status na radiotherapie in urogenitale gebied of hypothalame-hypofysaire gebied
- Status na testistumor en orchidectomie
- Na staken van anabole steroïden
- Onbegrepen normocytair anemie

De diagnostiek van hypogonadisme volgt de algemene diagnostiek van endocriene aandoeningen:

1. *Inventariseren van klachten* passend bij hypogonadisme [zie Tabel 2]. De anamnese dient specifiek toegespitst te worden op genoemde klachten. Verder dient te worden gevraagd of testes waren ingedaald bij geboorte of de puberteitsontwikkeling normaal is verlopen en of er chirurgie/bestraling in het genitaal gebied heeft plaats gevonden.

**Tabel 2. Klachten en bevindingen geassocieerd met hypogonadisme**

Verminderd libido/seksueel verlangen
Verminderde ochtenderecties
Verminderde grootte of afwijkende consistentie testes
Sub-/Infertiliteit
Spierzwakte/atrofie al dan niet in combinatie met toename vetweefsel
Gynaecomastie
Afname lichaamsbehaarung
Fracturen (osteoporose)
Flushes
Verminderde/afwezige reuk
Moeheid, depressie

2. *Lichamelijk onderzoek*, waarbij gelet wordt op genitale afwijkingen (bijvoorbeeld hypospadie), de positie, grootte en consistentie van de testes, littekens inguinaal/scrotaal, het patroon van mannelijke lichaamsbehaarung en aanwezigheid van overige secundaire geslachtskenmerken en verdeling van de spiermassa en ten slotte gynaecomastie en galactorroe.
3. *Aanvullend onderzoek* met als hoeksteen totaal testosteron, LH en FSH bepaling. Testosteron concentraties dienen 's ochtends voor 11.00 bepaald te worden, gezien het circadiane ritme met de hoogste concentratie in de ochtend. Indien er sprake is van jetlag of nachtdienst,

wordt daarom aangeraden de afnamedatum naar een latere datum te verplaatsen. Indien mogelijk, wordt tevens aangeraden het testosteron nuchter te bepalen.

- Indien de totaal testosteron concentratie  $< 12$  nmol/L is, wordt een tweede meting geadviseerd, liefst binnen 30 dagen, met hierbij meenemen van een SHBG, berekening van vrij testosteron en een hemoglobine (Hb) plus hematocriet (Ht) ter uitgangssituatie.
- Indien er  $>20\%$  verschil tussen beide metingen zit, dient nagegaan te worden of er sprake kan zijn van een bepalingprobleem, in overleg met de klinisch chemicus van uw eigen centrum.
- Als er situaties zijn die van invloed zijn op het SHBG [zie Tabel 3], dan wordt ook geadviseerd om zowel totaal testosteron als het SHBG te meten. Hierdoor kan het vrije testosteron worden berekend via uw laboratorium, bijvoorbeeld via de formule van Vermeulen (Vermeulen et al, JCEM 1998, zie online calculator via <http://www.issam.ch/freetesto.htm>). UG 2019 suggereert een ondergrens van 220 pmol/L voor vrij testosteron. Deze ondergrens varieert echter per laboratorium, aangezien niet altijd de formule van Vermeulen voor deze berekening wordt gebruikt en er verschillen zijn in de testosteron of SHBG methode. Daarom is het advies de afkapwaarde voor vrij testosteron van uw eigen laboratorium te gebruiken. Tenslotte wordt gebruik van de free-androgen-index (FAI) niet geadviseerd, omdat deze methode vooral bij lage SHBG concentraties de vrije testosteron concentratie overschat.

**Tabel 3. Oorzaken van afwijkend SHBG**

<i>Verhoogd SHBG</i>	<i>Verlaagd SHBG</i>
Levercirrose en hepatitis	Obesitas
Veroudering	Diabetes mellitus
Medicatie: Anti-epileptica Oestrogenen	Medicatie: Glucocorticoïden Anabole steroïden Progestagenen
Hyperthyreoidie	Hypothyreoidie
HIV	Acromegalie
	Nefrotisch syndroom

#### *NB Leeftijdsspecifieke afkapwaarden testosteron*

Aangezien er een fysiologische daling van de totale testosteronconcentratie plaatsvindt bij toename van de leeftijd, hoeft voor leeftijdsgebonden lager testosteron geen therapie gestart te worden. Overigens wordt niet in alle studies in gezonde mannen deze leeftijdsafhankelijke daling van het totale testosteron gezien. Desondanks blijkt bij oudere mannen zonder klachten met licht verlaagd testosteron vaak geen positief klinisch effect van testosteronsuppletie op te treden. Dit is één van de redenen waarom totaal testosteron referentie-waarden per specifieke leeftijdsgroep worden onderzocht. Recent onderzoek (Travison, JCEM 2017) toonde in een gezond, niet-obees cohort bestaande uit Europese en Amerikaanse mannen tussen 19-39 jaar een testosteron referentie-interval van 9-32 nmol/L, vastgesteld door middel van een LCMS/MS referentiemethode. In Tabel 4 staan leeftijdsgebonden afkapwaarden van testosteron concentraties van niet obese volwassen mannen weergegeven. Informeer bij uw eigen laboratorium in hoeverre deze waarden ook van toepassing zijn op uw eigen testosteronmethode.

**Tabel 4. Leeftijdsgebonden afkapwaarden testosteron in non-obese mannen, gemeten middels LCMS/MS omgerekend naar nmol/L, aangepast op basis van Travison et al, JCEM, april 2017.**

Percentiel/leeftijdsgroep (jaar)	19 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79	80 - 99
2.5	9.3	8.2	7.6	7.6	7.6	5.4
5.0	10.5	9.5	8.9	8.8	8.7	7.6
10.0	11.9	10.8	10.3	10.3	10.1	9.6
25.0	14.7	13.4	13.0	13.0	12.9	12.6
50.0	18.4	16.7	16.6	16.6	16.6	16.5
75.0	22.3	21.1	21.0	21.0	21.0	21.0
90.0	26.9	26.0	26.0	26.0	26.0	26.0
95.0	29.5	29.1	29.1	29.1	29.1	29.1
97.5	32.2	32.2	32.2	32.2	32.1	31.7

4. Interpretatie van bloeduitslagen: op basis van een 2x verlaagde testosteron concentratie en de hoogte van het LH en FSH is er sprake van:

- Hypergonadotroop hypogonadisme (verlaagd testosteron en verhoogd LH, normaal of verhoogd FSH, primair hypogonadisme)
- Hypogonadotroop hypogonadisme (verlaagd testosteron met inadequaat normaal of verlaagd LH en FSH, secundair hypogonadisme)

5. *Aanvullende diagnostiek*

Aanvullende analyse dient gericht plaats te vinden naar de oorzaken genoemd in Tabel 1. Hieronder worden enkele aanvullende diagnostische adviezen voor congenitale en verworven oorzaken van hyper- en hypogonadotroop hypogonadisme uitgelicht.

- **Hypergonadotroop hypogonadisme**

Congenitaal

De meest voorkomende genetische oorzaak is het syndroom van Klinefelter (47 XXY, zie hiervoor ook Leidraad Klinefelter 2016). Hierbij zijn infertiliteit, neuropsychologische klachten, gynaecomastie en kleine testes (< 6 ml) klinische aanknopingspunten. Tijdstip en verloop dan wel uitblijven van puberteit moeten worden nagevraagd. De volgende diagnostische stap is dan ook het bepalen van een *karyogram*. Bij een normaal chromosomenpatroon moeten testiculaire oorzaken zoals niet scrotale testis en anorchie worden nagegaan.

Verworven

Bij een verder normaal chromosomenpatroon moeten testiculaire oorzaken zoals status na orchitis, torsio testis, HIV, eerdere chemotherapie, genitale radiotherapie of de aanwezigheid van testiculaire (kiemcel) tumoren nagegaan worden, vaak in samenwerking met of via verwijzing naar urologie waarbij ook een echo scrotum verricht dient te worden.

- **Hypogonadotroop hypogonadisme**

Congenitaal

Het syndroom van Kallmann is een bekende congenitale oorzaak, dat gepaard kan gaan met anosmie (NB er bestaat ook een variant met hypo-osmie). Doorgaans wordt deze diagnose vaak al gesteld bij analyse van vertraagde of uitblijven van puberteit. Na counseling is

hiervoor genetische analyse middels exome sequencing mogelijk, waarvan de opbrengst overigens beperkt is (geschat tot ongeveer 50% (Boehm et al. Nat. Rev. Endocrinol, 2015)).

Aangezien er bij congenitaal hypogonadotroop hypogonadisme ook andere geassocieerde aandoeningen kunnen voorkomen (o.a. gespleten gehemelte, ontbrekende gebitselementen, unilateraal gehoorverlies, unilaterale nier agenesis) is het verrichten van genetisch onderzoek (bij voorkeur in overleg met klinisch geneticus) aan te raden voordat een eventueel fertiliteitstraject wordt opgestart.

#### Verworven

Verworven oorzaken zijn aandoeningen van de hypofyse zoals tumoren (prolactinoom), radiotherapie of cranieel trauma, anabole steroïden gebruik, gebruik van opioïden en glucocorticoïden of hemochromatose. Advies is de hypofyse-assen (prolactine, FSH, TSH, vrijT4, GH/IGF-1 en cortisol) en het ferritine gehalte te bepalen. Het is hierbij van belang om een serum cortisol voor 9.00 's ochtends af te laten nemen in verband met het circadiane ritme van cortisol. In geval van hyperprolactinemie, hypocortisolisme of andere hypofysaire uitval dienen vervolgens op indicatie endocrinologische functietesten en beeldvorming van de hypofyse middels MRI te worden verricht.

*T.a.v. genetische analyse:* aanvragen hiervoor zijn terug te vinden op <https://www.dnadiagnostiek.nl/>. Indien er sprake blijkt van een genetische oorzaak, is het advies patiënt te verwijzen naar een expertise centrum voor begeleiding en behandeling met hierbij een consult naar klinische genetica voor verdere evaluatie van patiënt en eventuele familieleden.

#### *Algemeen*

- *Dual Energy X-ray (DEXA) scan:* bij bewezen hypogonadisme bij mannen > 50 jaar wordt een DXA scan geadviseerd om de botmineraaldichtheid te evalueren. Bij bewezen congenitaal hypogonadotroop hypogonadisme is het advies bij diagnosestelling een DEXA scan te verrichten, onafhankelijk van de leeftijd (Boehm et al. Nat. Rev. Endocrinol, 2015).
- *Fertiliteit:* niet alle patiënten met hypogonadisme zijn subfertil; bij kinderwens wordt geadviseerd patiënt met partner te verwijzen naar een uroloog-androloog en gynaecoloog met subspecialisatie voortplantingsgeneeskunde binnen een voortplantingscentrum om een oriënterend fertiliteitsonderzoek (OFO) inclusief een semen-analyse te verrichten en zo nodig een geassisteerd voorplantingstraject op te starten.



## Behandeling

- Voor start behandeling
  - Indien patiënt nog geen (volledige) puberteitsontwikkeling heeft doorgemaakt, is afstemming met kinderendocrinologie noodzakelijk, met oog op eventuele puberteitsinductie door stimulatie van endogene testosteronproductie met GnRH analogen of HCG of exogene testosteron toediening.
  - Fertiliteitswens van patiënt nagaan, aangezien testosterontherapie zoals beschreven in Tabel 4 A de spermatogenese onderdrukt. Bij kinderwens is spontane zwangerschap soms mogelijk na counseling (ook met partner) door een uroloog-androloog, gynaecoloog met subspecialisatie voortplantingsgeneeskunde of endocrinoloog. Idealiter vindt fertiliteitsbehandeling plaats in een centrum voor voortplantingsgeneeskunde door inductie van spermatogenese door middel van GnRH of HCG en recombinant FSH suppletie in geval van hypogonadotroop hypogonadisme. Hierbij is het ook van belang fertiliteitspreservatie middels semen cryopreservatie te bespreken. Dit kan gerealiseerd worden via een fertiliteitslaboratorium, welke erkend is als orgaanbank voor onder andere semen opslag, meestal binnen een afdeling voortplantingsgeneeskunde (zie <https://www.farmatec.nl/> of <https://www.embryologen.nl/>). Soms is het ook noodzakelijk tot chirurgisch verkregen spermatozoa over te gaan, daarvoor kan patiënt naar een van de testiculaire sperma extractie (TESE) centra verwezen worden.
  - Bij cardiovasculair belaste patiënten eventueel bestaande cardiale klachten nagaan en afwegen of testosteronsuppletie veilig kan worden voorgeschreven (zie ook kopje 'afzien van behandeling').
  - Slaapapnoe/OSAS nagaan.
  - Indien eerder nog niet verricht: Hb en Ht bepaling.

### *PSA en rectaal toucher*

- Bij patiënten > 40 jaar dient een PSA bepaald te worden indien de voorgeschiedenis, (familie) anamnese en/of kliniek redenen geven om erfelijk prostaatacarcinoom te vermoeden. Laagdrempelige verwijzing naar uroloog voor start behandeling voor aanvullende diagnostiek en zo nodig aanvullende behandeling is te overwegen.
  - Recente literatuur bevat studies die aangeven dat er geen verhoogd risico op prostaatacarcinoom ontstaat door behandeling met testosteron (UG 2019, Lopez 2017, Morganthaler 2019). Zelfs na curatieve behandeling van sommige vormen van prostaatacarcinoom kan testosteron therapie veilig worden toegepast, op voorwaarde van strikte follow-up.
  - In UG 2019 richtlijn wordt geadviseerd bij alle mannen voor start therapie zowel een rectaal toucher als PSA bepaling te verrichten. EG 2018 adviseert een PSA en rectaal toucher voor start therapie bij mannen tussen 55-69 jaar standaard en op verzoek van patiënt indien patiënt jonger is te verrichten. Gezien verschillende opinies hierover binnen de Nederlandse werkgroep over dit punt, is gekozen om deze beslissing bij de behandelaar zelf te laten.
- Starten en doelen van behandeling
    - Starten van behandeling is aangewezen indien er 2 of meermaals verlaagde testosteronconcentraties (totaal testosteron tussen 8 – 12 nmol/L of lager) zijn gevonden met bijhorende klachten of symptomen *en* als er een oorzaak van het hypogonadisme

gevonden is waarvan niet verwacht wordt dat deze binnen korte termijn zal herstellen door een behandeling of medicatie aanpassing.

- Doelen van de behandeling zijn herstel van de testosteronconcentratie tot een fysiologische concentratie, met daarbij het verminderen van klachten passende bij hypogonadisme. Verder kan een behandeldoel zijn het verbeteren van de botmineraaldichtheid. Tenslotte kan het bevorderen van de fertiliteit (NB zie kopje “Behandeling”; testosteronsuppletie onderdrukt spermatogenese) het behandeldoel zijn.
  - Het primaire aangrijpingspunt voor behandeling van oudere mannen met laag testosteron is leefstijl aanpassing en optimale behandeling van co-morbiditeit. Gewichtsreductie kan testosteron concentraties normaliseren.
- Afzien van behandeling
    - Suppletie dient *niet* gestart te worden indien er sprake is van kinderwens, onbehandeld lokaal of gemetastaseerd prostaat carcinoom, mammacarcinoom, een palpabele nodus van de prostaat, indien PSA gemeten is:  $PSA > 4 \text{ ng/mL}^*$  en er nog geen analyse verricht is naar eventueel prostaatcacinoom, ernstige LUTS ,  $Ht > 0.54$ , trombofilie, ernstig chronisch hartfalen (NYHA klasse IV) (cave vocht retentie door testosteron suppletie), onbehandeld ernstig slaap apnoe, of  $< 6$  maanden na een myocardinfarct of cerebrovasculair accident (EG 2018, UG 2019).

\* $PSA > 3 \text{ ng/mL}$  in hoog risico groepen zoals Afro-Amerikanen en mannen met eerstegraads familielid met bewezen prostaatcarcinoom.

- Keuze en instellen van behandeling
  - Indien bij bewezen hypogonadisme testosteron suppletie onvoldoende effect heeft op erectiele dysfunctie, wordt aangeraden een fosfodiesterase type 5 remmer te starten (UG 2019). Hierbij is een doorverwijzing naar een uroloog of uroloog-androloog te adviseren.
  - Verschillende opties van behandeling zijn weergegeven in Tabel 4 A en B.
  - Patiënten dienen instructies te krijgen over wijze van toediening van het preparaat en over voorzorgsmaatregelen om medicatie overdracht naar anderen te voorkomen.
  - Patiënten dienen te worden voorgelicht over bijwerkingen, tijdelijk of blijvend (acne, optreden of toename van LUTS (door milde toename van prostaatvolume, meestal tot maximaal 12 maanden na start therapie, UG 2019), huidirritatie, psychische/sociale interactie), gebrek aan effect of langdurig gebruik voor effect bij seksuele disfunctie of spermatogenese inductie.
  - De dosering en manier van toediening van het medicament zijn afhankelijk van het gekozen preparaat, waarover nadere informatie in het Farmacotherapeutisch Kompas is terug te vinden.
  - Doseringen dienen te worden aangepast op geleide van de klachten en testosteron concentratie, met als doel het gebruik van een zo laag mogelijke dosis, om zo het risico van overdosering en daaruit voortkomende bijwerkingen te voorkomen.
  - Bij voorkeur wordt eerst gestart met gel om het therapie effect te evalueren, voordat op langwerkende intramusculaire therapie wordt overgegaan\*.

\*bij patiënten met hypogonadisme in het kader van een syndroom kunnen gedragsproblemen/psychiatrische problemen optreden na starten van testosteronsuppletie. Bij voorkeur wordt een geleidelijk opbouwschema geadviseerd met testosterongel 1 pompje per dag (afhankelijk van gekozen preparaat respectievelijk 10

mg of 16 mg) en dan per 4 weken ophogen naar 2 pompjes. Injecties als eerste keus worden in dit geval niet geadviseerd.

<b>Tabel 4A. Testosteronsubstitutie bij hypergonadotroop of hypogonadotroop hypogonadisme</b>
Gel (dagelijks), 60 mg, 50 mg of 40,5 mg een maal daags, afhankelijk van gekozen preparaat <sup>a</sup>
Injecties (eens per 3 weken testosteron esters i.m. 250 mg <sup>b</sup> of eens per 3 maanden testosteron undecanoaat i.m. 1000 mg)
Bij hoge uitzondering: oraal <sup>c</sup> , capsules met undecanoaat in olie (dagelijks), bijv. 40 – 120 mg per dag

<b>Tabel 4B. Medicatie die de endogene testesfunctie bevordert (incl. spermatogenese), alleen van toepassing bij hypogonadotroop hypogonadisme</b>
Choriogonadotrofine ( $\beta$ HCG) <sup>d</sup>
Recombinant FSH (meestal in combinatie met $\beta$ HCG)
Menopauzegonadotrofine (in combinatie met $\beta$ HCG)
Pulsatief GnRH
Selective estrogen receptor modulators (SERMs): tamoxifen of off label clomifeencitraat <sup>e</sup>

- Gel geeft stabiele bloed concentraties bij dagelijkse toediening. De diverse gelvarianten verschillen van elkaar qua werkzaamheid per toegediende dosis; bij wisseling van gel preparaat dient daarom gelet te worden op eventuele over- of onderdosering, waarbij een extra controle van de testosteron concentratie 6 weken na wisseling geadviseerd wordt. Voor optimale werking is het van belang dat de gel goed in de huid trekt; direct huid-op-huid contact met andere personen of douchen/zwemmen/sauna-bezoek kort na applicatie wordt daarom afgeraden. Bij obesitas is soms een hogere dosering testosteron gel nodig vanwege veranderde farmacokinetiek.
- De kortwerkende testosteron-esters geven de grootste kans op polyglobulie, tevens fluctueren de testosteron concentraties door de 2 tot 3 wekelijkse toediening. Daarom wordt aangeraden om bij DM2, rokers en patiënten met trombogene co-morbiditeit geen kortwerkende i.m. esters voor te schrijven. De gereguleerde afgifte van testosteron-undecanoaat resulteert in stabiele concentraties.
- Gezien wisselende biologische beschikbaarheid vanwege first-pass effect en daardoor wisselende bloed concentraties wordt deze orale vorm van suppletie niet standaard geadviseerd, maar enkel in uitzonderingssituaties zoals bijvoorbeeld patiënten met hypogonadisme in kader van een onderliggend syndroom.
- $\beta$  HCG is geïndiceerd indien er een (toekomstige) fertiliteitswens bestaat bij hypogonadotroop hypogonadisme;  $\beta$  HCG stimuleert de testosteronproductie uit Leydig cellen. Er kan gekozen worden om  $\beta$  HCG te combineren met FSH behandelingen, waarbij geadviseerd wordt de patiënt voor deze fertiliteitsinductie naar een uroloog-androloog en/of gynaecoloog met subspecialisatie voortplantingsgeneeskunde in een gespecialiseerd voortplantingscentrum te verwijzen.
- Clomifeencitraat of tamoxifen worden soms off label gebruikt voor verbetering van spermatogenese bij mannen met normale of verlaagde gonadotrofines. Clomifeencitraat is een zwakke oestrogenreceptor antagonist stimuleert de gonadotrofine secretie door remming van de negatieve feedback door oestradiol. Bij hypofysepathologie is dit middel in principe niet werkzaam. Deze vorm van medicatie is geen common-practice, dus indien dit wordt overwogen, wordt deze behandeling bij voorkeur door een gespecialiseerde uroloog-androloog of endocrinoloog begeleid.

- Follow-up
  - Tijdens consult:
    - Nagaan therapietrouw
    - Nagaan klachten passende bij onder/overbehandeling
    - Nagaan cardiale klachten
    - Nagaan klachten passende bij veneuze trombose of longembolie
    - Nagaan fracturen
    - Nagaan andere bijwerkingen
    - Meten bloeddruk en gewicht
    - Verrichten rectaal toucher bij prostaat gerelateerde klachten
    - (Puberteitsontwikkeling evalueren, indien er sprake is van een volwassen patiënt met een verlate puberteit).

NB het effect op de klachten kan tot 6 maanden op zich laten wachten na starten behandeling.

- Bloedanalyses:
  - 2-3 weken, 3, 6 en 12 maanden na start behandeling bepalen: testosteron concentratie, hemoglobine, Ht en PSA (indien > 40 jaar op 6 en 12 maanden\*). Er is bekend dat testosteron een lichte daling HDL-cholesterol geeft en dat bij gealkyleerde androgenen levertoxiciteit incidenteel kan optreden. Het is desondanks niet geïndiceerd standaard elke 3 maanden cholesterol of leverfunctie te controleren.
  - Streefconcentratie bij testosteron suppletie is een totaal testosteron in de mid-normale range van jonge gezonde mannen
  - Testosteron suppletie kan leiden tot polyglobulie (toename Hb en Ht > 0.54), wat zich tot na een jaar na start therapie kan ontwikkelen (en langer indien wordt behandeld met suprafysiologische doseringen) en vaker voorkomt bij oudere mannen, patiënten met OSAS en bij rokers. Indien het Ht >0.54 is, moet de testosteron-suppletie worden onderbroken tot normalisatie van het Ht, danwel bij hoge waarden tot normalisatie na flebotomie, waarna suppletie in lagere dosering kan worden herstart. Indien gedacht wordt aan andere oorzaak van polyglobulie (bijvoorbeeld polycythemia vera of OSAS) dient hiernaar aanvullend onderzoek te worden ingezet.

\* Indien gekozen is tot vervolgen van patiënt middels PSA en rectaal toucher geven een stijging van PSA concentraties met > 1.4 ng/mL boven baseline, PSA > 4.0 ng/mL of prostaat afwijking bij rectaal toucher binnen vooral binnen het eerste jaar van testosteron suppletie allen noodzaak tot doorverwijzing naar uroloog.

- Lange termijn:
  - Als de testosteron-suppletie wordt gestopt kan de spermatogenese gemiddeld 4-6 maanden hierna weer op gang komen (mits de aanwezige testes functioneren).
  - Als patiënt stabiel is ingesteld, volgt vervolgens jaarlijkse controle van testosteron, hemoglobine, Ht en op indicatie PSA en rectaal toucher.
  - Uitgangspunt is altijd om op geleide van de klachten en bloedconcentratie de behandeling voort te zetten met de laagst mogelijke suppletie dosering.

- Controle van botmineraaldichtheid middels DEXA gebeurt op basis van de uitgangsmeting van de botdichtheid (voor indicatie DXA zie kopje Diagnostiek); bij een normale uitgangsmeting en een goede therapietrouw is controle DEXA niet geïndiceerd. Bij osteoporose of verminderde therapietrouw is controle middels DEXA na 3 jaar aangewezen en eerder bij optreden van fracturen.
- Bij stabiele instelling kan patiënt worden terugverwezen naar de huisarts, indien er geen co-morbiditeit bestaat die ziekenhuisgebonden controle danwel behandeling vereist. Via de huisarts wordt de jaarlijkse controle uitgevoerd conform bovengenoemde adviezen, frequenter indien klachten en dient laagdrempelig overlegd te worden met medisch specialist bij vragen.

## Literatuur

- Bhasin et al, 2018 (Testosteron therapy in men with hypogonadism, Endocrine Society Guideline)
- Dohle et al, 2019 (Male hypogonadism guideline, European Association of Urology)
- Boehm et al, 2015 Nat. Rev. Endocrinol (European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism – pathogenesis, diagnosis and treatment)
- NHG-Standaard Seksuele klachten 2015
- Leidraad Klinefeltersyndroom, 2016, Nederlandse Klinefelter Vereniging
- Vermeulen et al, 1998 Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
- Davidson et al, 2015 Human Fertility
- Cooper et al, 2015 Clinical Endocrinology
- Mirone et al, 2017 European Urology
- Lopez et al, 2017 Translational Andrology and Urology 2017
- Travison et al, 2017 Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
- Keevil et al 2019, Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology
- Morgentaler A et al 2019, Expert Opinion Drug Safety.
- Debruyne FM et al 2017, British Journal of Urology