

Testosteron måling hos mænd i almen praksis

-skal patienter med erektil dysfunktion have målt deres testosteronniveau?



Holdnummer: 34 - Forår/efterårssemesteret 2017

Birgitte Høyer-Carstensen & Søren Kristian Pedersen Lücking

Vejleder: Bo Christensen

Indholdsfortegnelse

Abstract	2
Introduktion	3
Formål	4
Metode	4
Resultater	5
Guidelines	5
Artikler	6
Diskussion	8
Konklusion	10

Abstract

Baggrund: Patienter med erektil dysfunktion (ED) ses jævnligt i almen praksis. ED er en hyppig tilstand, som ses hos op til hver fjerde mand >65 år. Udredningen af disse mænd hersker der ikke konsensus omkring. I medier synes der ikke at herske tvivl om, at testosteron er en grundlæggende årsag til ED. Vi vil undersøge, hvorvidt testosteronmåling har en plads i udredningen af ED ud fra guidelines og studier på området.

Forskningsspørgsmål: Skal patienter med ED have målt deres testosteronniveau?

Metode: Vi har i et litteraturstudie undersøgt seks forskellige guidelines, der omhandler udredningen af patienter med ED. Ligeledes har vi gennemgået seks nyere artikler omkring testosteron, ED og testosteron supplement terapi (TS) for at belyse en sammenhæng og dermed finde evidens for, om testosteron skal måles i udredningen af ED.

Resultat: Der er ikke en entydig fremgangsmåde med hensyn til måling af testosteron i guidelines. To af seks guidelines anbefaler at alle patienter med ED får målt deres testosteronniveau, mens tre guidelines foreslår måling ved symptomer på hypogonadisme. Den ene guideline dog med det forbehold, at patienter med komorbiditet i form af diabetes mellitus bør have målt deres niveau af testosteron.

En enkelt retningslinie tager ikke stilling til måling.

Samtlige seks artikler i vores studie finder en effekt af TS på ED og indikerer dermed, at der er en sammenhæng mellem testosteronniveau og ED.

Konklusion: Vi finder i vores studie ud fra guidelines og studier, at det er relevant at måle testosteronniveau i udredningen af ED. Der er fortsat problematikker i forhold til vurdering af prøvesvar og efterfølgende behandlingsstrategi, men yderligere viden på området vil kunne afdække disse.

Introduktion

I almen praksis er der jævnligt mænd, der henvender sig grundet problemer med erektil dysfunktion(ED). ED er en hyppig tilstand og man estimerer at 5% af 40-årige, 10% af 50-årige og 20-25% af mænd over 65 år har problemer med ED i mere eller mindre grad¹.

Forud for, eller i løbet af kort tid efter iværksat behandling med fx med PDE5-inhibitorer, bør gøres en samlet vurdering af helbredstilstand, og der bør tages en række blodprøver i udrednings- og diagnostisk øjemed, da ED kan være en markør for organisk sygdom eksempelvis kardiovaskulær sygdom (CVS) herunder arteriosklerose og Diabetes Mellitus.

Testosteronsubstitutionsbehandling (TS) er set som en foryngelsesbehandling² og i medier samt den generelle befolkning synes der at herske en opfattelse af, at testosteron er en afgørende faktor for seksuel formåen. Således ses i specielt USA et stigende forbrug af testosteronpræparater i håndkøb, der i reklamer ikke efterlader nogen tvivl om deres gunstige effekt. Salg af testosteronpræparater er i Danmark også stigende de seneste år³. Herhjemme oplever vi patienter i vores klinikker, der på eget initiativ og uden at have konsulteret egen læge med problemstillingen, har anskaffet sig sådanne præparater på baggrund af netop seksuelle problemer herunder ED.

Testosteronmangel (TM) er dog efterhånden en veldefineret lidelse⁴, men for at finde ud af, om testosteronniveauet skal måles i udredningen af ED, bør sammenhængen, herunder en eventuel effekt på ED af TS, klarlægges.

1

<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mandlige-koensorganer/symptomer-og-tegn/impotens-rejsningsbesvaer/>

² Sansone, Andrea, et al. "Testosterone Replacement Therapy: The Emperor's New Clothes." *Rejuvenation research* 20.1 (2017): 9-14.

³ <http://esundhed.dk/sundhedsregistre/LSR/Sider/MEDQTR-Tabel.aspx>

⁴ Morgentaler, Abraham, et al. "Fundamental concepts regarding testosterone deficiency and treatment: international expert consensus resolutions." *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 91. No. 7. Elsevier, 2016.

Formål

Formålet med denne forskningstræningsopgave er at undersøge om mænd, der præsenterer sig med symptomer på ED i almen praksis, bør have målt deres testosteronniveau rutinemæssigt under udredningen af ED.

Metode

Vi har udvalgt de senest opdaterede guidelines på urologiske speciale-selskaber - nationalt og internationalt, der udstikker retningslinjer for udredning af ED, samt danske guidelines, institut for rationel farmakoterapi og forslag til udredning i lægehåndbogen.

Vi har desuden lavet en litteratursøgning på pubmed via mesh-termer: "Sexual Dysfunction, Physiological" AND "Testosterone" AND "Hormone Replacement Therapy" AND "Male" AND "2016/01/01:2017/06/01".

Det resulterede i ti artikler hvoraf tre er valgt ud, ud fra tilgængelighed og relevans. En fandtes på tysk, en omhandlede kvinder, en var en undersøgelse af lægers holdning, en var et rottestudie, to viste sig at være fra 2014, og en hvor den fulde tekst ikke var tilgængelig.

Ligeledes har vi søgt på ordene "testosterone/therapeutic use" AND "erectile dysfunction AND eugona*". Dette resulterede i tolv artikler, hvoraf en er valgt ud, igen ud fra tilgængelighed og vurdering af relevans. Det ene studie var en ældre udgave af et allerede medtaget studie fra ovenstående søgning. Et studie havde fokus på kardiovaskulære hændelser og et andet omhandlede forsøg med rotter. De otte af studierne blev fravalgt idet vi harudeladt artikler ældre end fem år.

Desuden har vi benyttet os af snow-balling og via allerede erhvervede artikler fundet yderligere to.

Dette giver os samlet seks artikler.

Resultater

Guidelines

Dansk Endokrinologisk Selskab⁵ foreslår, at der ved symptomer på ED udredes for testosteronmangel, men samtidig at udredningen og behandlingen af patienter med mulig TM er kompleks og bør forbeholdes læger med andrologisk specialviden.

Den europæiske sammenslutning af urologer, EAUs guideline anbefaler til gengæld, at alle mænd med ED udredes for TM⁶. Det amerikanske urologiske speciale-selskab anbefaler, at testosteron niveauet kun måles hos udvalgte patienter, men beskriver ikke det yderligere⁷.

Canadas urologiske selskabs' retningslinje fra 2015 anbefaler, at der efter initial udredning for ED og behandling med PDE5-inhibitorer udredes for TM ved manglende effekt af behandlingen⁸. Men man bør overveje det nøje såfremt manden har normal sex-lyst og ED. Til gengæld foreslås det, at patienter med Diabetes Mellitus får målt deres testosteron niveau allerede ved første kontakt. Institut for rationel farmakoterapi er den ældste guideline og der nævnes testosteronmangel ikke⁹. Fraset den europæiske guideline, hvor evidensniveauet for måling af testosteron vurderes som 4, er evidensniveau ikke angivet.

Guideline	Hvem skal have målt testosteron niveau	Kommentar
Endocrinology.dk, 2014	Alle patienter, men bør udredes af speciallæger med særlig androgen-interesse.	
Sundhed.dk. 2015	Ved symptomer på hypogonadisme	Eller ønske om afklaring af TM
Europa, 2015	Alle patienter	
American, 2011	"Kan være indiceret"	
Canada, 2015	Ved nedsat libido eller manglende effekt af PDE-5-inhib	Patienter med DM bør dog have målt deres testosteron niveau
IRF, 2008	Ikke nævnt	

Tabel 1. Sammenfatning af guidelines' forslag til udredning for TM som årsag til ED.

⁵ <http://endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu/5-gonadelidelser/1-mandlig-testosteronmangel>

⁶ <http://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/>

⁷ [http://www.auanet.org/guidelines/erectile-dysfunction-\(2005-reviewed-and-validity-confirmed-2011\)](http://www.auanet.org/guidelines/erectile-dysfunction-(2005-reviewed-and-validity-confirmed-2011))

⁸ <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.2699>

⁹ http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedstidning/2008/erectil_dysfunktion.htm

Artikler

De seks fundne artikler forsøger alle at belyse effekten af TS behandling hos patienter med TM og ED og opsummeres i **tabel 2**.

I et studie af Miner et al. registreres observationer af 849 mænd i alderen 21-85 år, der gennem tolv måneder behandles med testosteron-gel i varierende doser¹⁰. Behandlingseffekten vurderes via selvrapporerede spørgeskemaer omhandlende sexuel dysfunktion, herunder ED. Studiet viser en signifikant forbedring af symptomer vedrørende sexuel dysfunktion, herunder ED, efter tre måneder, på samme tidspunkt fandt man eugonadale værdier hos forsøgspersonerne.

Studiet er et retrospektivt registerstudie, hvor der ikke er en kontrolgruppe til sammenligning og den individuelle behandling blev aftalt mellem den enkelte patient og behandlende læge. Det er et stort studie, men der er ikke redegjort for frafald under studiet, som initialt inkluderer 849 deltagere, men ved tolv måneder 280 personer. Dette kunne give mistanke om selektionsbias i undersøgelsen; vi ved ikke om dem der udgik, profiterede af behandlingen eller ej.

Castelló-Porcar beskriver retrospektivt om der er en sammenhæng mellem kønshormoner (udover testosteron også østrogen og testosteron/østrogenratio)¹¹. De gennemgår 230 patienter med urologiske problemstillinger, dog ikke patienter med ED som henvendelsesårsag. De finder en sammenhæng mellem det frie testosteron- og bio-tilgængelige niveau i blodet og ED. Der fandtes ingen sammenhæng mellem total testosteron og ED. Studiet har problemer med selektionsbias, og et særligt problem er, at ED er et udelukkelseskriterie.

Corona et al beskriver i deres metaanalyse¹², en analyse af 14 artikler med specifikt selvrapporteringskema (IIEF-EFD), der i alt har 2289 patienter, der følges i 40.1 uge i gennemsnit. Alle artikler intervenserer med TS i et placebo-kontrol design. Samlet set viser analysen en effekt af TS i forhold til placebo, men også at effekten var mindre hos patienter med større BMI eller Diabetes Mellitus. Til gengæld så det ud til, at effekten var større hvis man havde testosteronniveau i blodet på < 8 nmol/l, hvis man sammenlignede med dem, der havde højere niveau på < 12 nmol/l. På den ene side er det et stærkt studie, der inkluderer mange artikler, men alle studierne var ikke klart sammenlignelige: Forskellige behandlingsmetoder, forskellig registrering af komorbiditet samt ukendt testosteronniveau ved slutningen af studierne.

¹⁰ Miner, Martin M., et al. "12-month observation of testosterone replacement effectiveness in a general population of men." *Postgraduate medicine* 125.2 (2013): 8-18.

¹¹ Castelló-Porcar, A. M., and J. M. Martínez-Jabaloyas. "Testosterone/estradiol ratio, is it useful in the diagnosis of erectile dysfunction and low sexual desire?." *The Aging Male* 19.4 (2016): 254-258.

¹² Corona, Giovanni, et al. "Meta-analysis of results of testosterone therapy on sexual function based on International Index of Erectile Function Scores." *European Urology* (2017).

Mayo clinic beskriver i en konsensus rapport¹³ at TM er en overset lidelse, da patienter og læger underkender symptomerne. De seksuelle symptomer, herunder ED, er de mest almindelige symptomer hos folk med TM og måling af testosteronniveau ligger i sammenhæng med anamnese og objektiv undersøgelse. Samtidig ses TM hyppigere hos mænd, der har komorbiditet for eksempel Diabetes Mellitus type 2 eller overvægt. Deres forslag til cut-off < er 10.4 nmol/L. Selve artiklen er en statusartikel med grundig gennemgang af testosteron i flere forskellige sammenhænge fra en velrenommeret uafhængig instans. Det fremgår dog ikke tydeligt hvilke artikler, der er tilvalgt eller fravalgt i deres gennemgang.

Det eneste dobbelt-blindede randomiserede placebo-kontrollerede studie i søgningen, "Testosterone Trials"¹⁴, samler 470 symptomatiske mænd og testosteronniveau på < 9.5 nmol/L, randomiserer dem i en testosteron/placebo arm og vurderer efter tolv måneder en signifikant stigning i selvrapporeret seksuel formåen herunder ED. Studiet virker velgennemført, men vi bemærker, at studiet blandt andre er sponsoreret af "AbbVie Inc", der producerer testosteron-gel.

Rastrelli et al. har i deres observations-studie¹⁵, registreret behandlingen af 432 patienter med TM i "specialistcentre". Deltagerne i studiet havde enten et testosteron niveau på < 12 nmol/L eller var allerede i TS. 64 patienter bliver sat i behandling med TS og beskriver en bedring i ED. De bemærker dog også selv, at de patienter som ikke bliver sat i behandling med TS også får en bedring af ED. Studiet er designet mere til observation af lægernes arbejde, og der er forskellig indikation for opstart af TS alt efter hvilken behandler patienten mødte. For eksempel er der 41 patienter i kontrolgruppen, der ifølge deres egne guidelines lige så godt kunne være startet behandling.

¹³ Khera, Mohit, et al. "Adult-onset hypogonadism." *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 91. No. 7. Elsevier, 2016.

¹⁴ Cunningham, Glenn R., et al. "Testosterone treatment and sexual function in older men with low testosterone levels." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 101.8 (2016): 3096-3104.

¹⁵ Rastrelli, G., et al. "Predictors and clinical consequences of starting androgen therapy in men with low testosterone: results from the SIAMO-NOI registry." *Journal of endocrinological investigation* 39.6 (2016): 695-708.

Forfatter	Effekt af TS på ED	Bemærkninger
Miner et al.	Ja	Sammenhæng mellem frit og biotilgængeligt testosteron og ED
Castelló-Porcar	Ikke undersøgt	
Corona et al.	Ja	
Khera et al.	Ja	
Cunningham et al.	Ja	
Rastrelli et al.	Ja	

Tabel 2. Sammenfatning af artikler.

Diskussion

Ud fra guidelines er der ikke et entydigt svar på, hvorvidt testosteronniveauet skal måles under udredningen for ED. Der er dog enighed om, at patienter med ED skal udredes for komorbide faktorer, CVS og Diabetes Mellitus og behandlingen af disse skal optimeres bedst muligt. Alle guidelines nævner muligheden for måling af testosteron, men under forskellige omstændigheder, og med et lavt evidensniveau. Dette understreger den lave viden på området. To guidelines foreslår, at testosteron niveauet skal måles, og to foreslår, at det kan være indiceret ved symptomer på hypogonadisme uden at denne er defineret nærmere. En enkelt, foreslår det først skal måles hos patienter med manglende effekt af PDE-5-inhibitorer eller ved nedsat libido og/eller tilstedeværelsen af Diabetes Mellitus. Et større fokus på evidensniveau i guidelines vil formentlig hjælpe med at tolke deres forslag og oversætte dem til kliniske retningslinjer, som kan bruges i almen praksis.

I samtlige fundne artikler synes der dog at være en vis enighed om, at TS kan bedre symptomer på ED hos nogle mænd med TM og indikerer således en sammenhæng mellem testosteron og ED. Men effekten er forskellig afhængigt af udgangs-værdien for hypogonadismen og tilstedeværelsen af komorbide faktorer, for eksempel Diabetes Mellitus og overvægt. Vi har ikke undersøgt behandlingsmetode, -varighed, -bivirkninger og follow-up.

Selve definitionen på normalområdet for lavt total testosteron forekommer inkonsistent¹⁶. Der er foreslået cut-off værdier for hypogonadisme på mellem 7,0 -

¹⁶ Paduch, Darius A., et al. "The laboratory diagnosis of testosterone deficiency." *Urology* 83.5 (2014): 980-988.

8,0 nmol/L¹⁷. Testosteronbehandling er dog i litteraturen iværksat på højere niveauer og andre har fundet cut-off værdier på op til 12,0 nmol/L. Der forefindes dog også patienter med lavt testosteron niveau, som ikke har problemer med ED som vi ser det hos patienter med iatrogen suppressionsbehandling af C. Prostatae¹⁸. Dette studie finder, at sexuel aktivitet falder under testosterosuppression ligesom det indikerer, at den erektil funktion påvirkes negativt. Fire mænd angiver trods den androgene suppression ikke at have problemer med erektion. Ligeledes finder Rastrelli et al¹⁹ en gruppe af ubehandlede patienter, der får bedring af ED uden behandling. Definitionen af hypogonadisme er således uklar og formentlig individuel.

En faktor, man yderligere skal være opmærksom på er, at selvom TS har eksisteret i mange år, er det et område med nyvunden opmærksomhed fra industriens side og der kan være risiko for, at industri-sponsorerede studier oftere vil publicere artikler med positivt outcome for behandling end uafhængige studiers resultater²⁰.

Der er yderligere diskrepans mellem hvem, det anbefales, der udreder patienter med ED for TM. Tre guidelines foreslår urologer, en foreslår speciallæger i endokrinologi eller læger med særlig interesse for androgene sygdomme. En enkelt foreslår, at udredningen bør forestås af speciallæger i almen medicin.

Styrkerne i vores opgave ligger i, at vi har i medtaget nyere artikler omkring emnet og fundet et bredt udvalg af guidelines med sammenlignelige befolkningsgrupper i forhold til den danske befolkning. Vi fokuserer på et område, der kan gøre udredningen af patienter med ED mere ensartet. I vores artikler har vi prioriteret en større metaanalyse og vi har fundet flere baggrundsartikler til belysning af emnet.

Med hensyn til svagheder i vores opgave, kan man argumentere for, at vi i opgaven mangler almen praksis-guidelines fra verden rundt idet vi har fokuseret på de udenlandske guidelines fra specialeselskaber andre end almen praksis.

Ligeledes har vi, for at besvare vores problemformulering, været nødsaget til at bruge en form for indirekte bevisførsel, hvorved udvælgelsen af artikler er blevet inhomogen. Ingen artikler omhandler direkte vores problemformulering.

17

<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mandlige-koensorganer/symptomer-og-tegn/impotens-rejsningsbesvaer/>

¹⁸ Ng, Evan, et al. "The influence of testosterone suppression and recovery on sexual function in men with prostate cancer: observations from a prospective study in men undergoing intermittent androgen suppression." *The Journal of urology* 187.6 (2012): 2162-2167.

¹⁹ Rastrelli, G., et al. "Predictors and clinical consequences of starting androgen therapy in men with low testosterone: results from the SIAMO-NOI registry." *Journal of endocrinological investigation* 39.6 (2016): 695-708.

²⁰ Corona, Giovanni, et al. "Testosterone supplementation and sexual function: A meta-analysis study." *The journal of sexual medicine* 11.6 (2014): 1577-1592.

Det er vanskeligt direkte at sammenligne resultater fra de forskellige artikler, idet de både har forskelligt studiedesign og forskellige formål.

Konklusion

Ud fra litteratur og guidelines er det relevant at måle testosteron hos mænd i forbindelse med udredningen for andre årsager til erektil dysfunktion. Manglende erfaring indenfor vurdering af prøvens svar, behandling af testosteronmangel og opfølgning af patienter kan dog besværliggøre indførelsen af testosteron måling rutinemæssigt i almen praksis.

Større vidensudbredning omkring testosteronmangel som årsag til erektil dysfunktion kan måske ændre den aktuelle praksis og måske vil testosteron-substitutionsbehandling fremover ikke længere være forbeholdt endokrinologiske eller urologiske speciallæger med særlig interesse for emnet.