

Testosteronbehandling af ældre mænd med late-onset hypogonadisme

Et litteraturstudie af
Marie Boes, Tanja Grønskov, Lasse Spliid & Estrid Elisabeth Witt



MARTS 2016
ALMEN MEDICIN
Århus

Baggrund	2
Formål	4
Metode.....	4
Resultater	6
Testosteronbehandling og seksuel dysfunktion	6
Testosteronbehandling og risiko for prostatacancer.....	8
Testosteronbehandling og risiko for hjerte-karsygdom	9
Diskussion.....	10
Overordnede problemstillinger vedrørende definition af LOH.....	10
Seksuel dysfunktion	11
Risiko for prostatacancer	12
Risiko for hjerte-karsygdom.....	13
Konklusion	13
Appendix 1	14
Appendix 2	15
Appendix 3	16
Referenceliste.....	17

Baggrund

Vores nysgerrighed for emnet blev vakt på baggrund af en medicinalrepræsentants præsentation af testosteronbehandling (TB) til ældre mænd. TB blev tillagt gavnlige effekter på bl.a. seksuel dysfunktion, herunder libido, seksuel præstationsevne og antal spontane erektioner, samt på muskelvæv og humør¹. Dette er vi ikke tidligere stødt på, hverken under uddannelsen på universitetet eller i klinikken efterfølgende.

I litteraturen fremgår det, at brugen af TB er eksplosivt stigende i USA, hvor der i 1988 blev udskrevet recepter på testosteron (T) for 18 mio. US\$. Dette var i 2011 mangedoblet til 1,6 mia. US\$.² I Danmark er ordination af T stadig begrænset. Tal fra lægemiddelstyrelsen viser, at der i 1996 blev ordineret 400.000 DDD. Dette var steget til 900.000 DDD i 2013³, hvoraf kun 1/6 var ordineret til mænd over 65 år. Ifølge National Behandlingsvejledning om mandlig testosteronmangel var 2000-3000 danske mænd > 18 år i TB i 2013.⁴ Såfremt stigningen i forbruget af T i USA er udtryk for, at der er en gavnlige effekt af TB til ældre mænd, uden at der samtidig er u hensigtsmæssige bivirkninger, åbner dette for interessante perspektiver. Ikke mindst når man tager den demografiske udvikling i Danmark i betragtning, hvor antallet af ældre er stigende, samtidig med at der er ønske om, at ældre er selvhjulpne og forbliver længere tid på arbejdsmarkedet. Desuden synes der at være et tiltagende ønske om at have en aktiv alderdom.

Kvindens gener i forbindelse med det aldersbetingede bortfald af den endogene østrogenproduktion i æggestokkene, klimakteriet, er velkendte. I litteraturen er det efterhånden velbeskrevet, at mænd ligeledes har et aldersbetinget fald i den totale mængde af T i blodet.^{2,4-12} Fra 3. dekade sker der et jævnt fald i den cirkulerende mængde af T i blodet.^{2,9,12} En enkelt artikel angiver, at dette fald er 0,4-2 % pr år.⁹ Reduktionen i den totale mængde T i blodet hos danske mænd er ud fra tværsnitsstudier estimeret til 1 % pr år, mens longitudinelle studier har givet et estimat på 2-3 % pr år.⁴ Litteraturen beskriver desuden en lang række symptomer, der er associeret med testosteronmangel (-deficiency) (TD). Disse symptomer er bl.a. nedsat seksuel lyst (libido) og aktivitet, nedsat spontan erektion, erektil dysfunktion, nedsat knogledensitet, muskelmasse og muskelstyrke, øget fedtmasse, hedestigninger, tristhed og negative tanker samt nedsat energi.^{2,4,6,8,9,12} Flere af disse symptomer vil påvirke funktionsevnen negativt. Det har derfor været relevant at undersøge, om det var muligt at bedre ældre mænds symptomer og funktionsevne med TB. Adskillige studier har da også undersøgt, om TB har effekt på seksuel dysfunktion, knogledensitet, muskel- og fedtmasse, humør, livskvalitet m.fl.^{2,5,6,9,11,12-13}

Ifølge European Male Ageing Study (EMAS)⁸ og flere andre studier^{2,4} er det ikke alle ældre mænd, der har TD, dog er prævalensen af TD stigende med alderen.^{4,6,8,10,12} I forbindelse med at man har lavet videnskabelige undersøgelser vedrørende TD, er begrebet late-onset hypogonadisme (LOH) opstået. Der er bred enighed om, at LOH defineres som værende en tilstand, hvor der er såvel kliniske symptomer som nedsat sædcelle- og testosteronproduktion i testiklerne pga. forstyrrelser i et eller flere led af hypothalamus-hypofyse-gonade akse. Dette resulterer i en nedsat total mængde T i blodet hos ældre mænd, som formodes at have haft et normalt T-niveau tidligere i livet.^{2,4,6,7,12} TD kan altså

betragtes som et delelement ved LOH. Enkelte studier definerer dog udelukkende LOH på baggrund af biokemiske kriterier, serum-T.^{6,10} Vanligvist inddeles hypogonadisme i en primær og en sekundær form afhængig af hvilken del af hypothalamus-hypofyse-gonade akse, der er påvirket. De fleste studier beskriver ikke, hvordan de betragter LOH i forhold til primær og sekundær hypogonadisme. Ét studie, Miner M. et al⁶, beskriver LOH som en blandet form af hypogonadisme.

For at få en nærmere beskrivelse af LOH undersøgte man i EMAS association mellem serumniveauet af total T og 32 kliniske symptomer.⁸ De definerede på denne baggrund, LOH som total serum-T < 317 ng/dl (11 nmol/l), samtidig med tilstedeværelse nedsat libido, nedsat hyppighed af morgenerektion og erektil dysfunktion, idet disse tre symptomer havde den stærkeste association med lavt totalt serum-T.^{2,8,12} Andre studier har efterfølgende benyttet sammen definition.^{2,10}

Idet der i forskellige studier anvendes varierende inklusionskriterier, herunder tærskelværdi for total serum-T, varierer prævalensen af LOH betydeligt. The Hypogonadism in Males-studiet er et tværnsnitstudie med 2162 mænd >45 år, hvor mændene var hypogonadale ved serum-T < 300 ng/dl, uanset om der var symptomer eller ej. Prævalensen var med dette kriterie 39 %.^{6,12} I Massachusetts Male Aging Study var kriterierne for LOH totalt serum-T < 200 ng/dl plus mindst tre symptomer på TD eller totalt serum-T mellem 200 og 400 ng/dl plus symptomer på TD plus frit serum-T < 8,91 ng/dl. Man undersøgte 40-70-årige mænd tilfældigt i befolkningen. Med disse indsnævrede kriterier var prævalensen 6-12 %.⁶ EMAS har strammet kriterierne for LOH yderligere op i ovennævnte definition, hvor prævalensen blandt de 3369 tilfældigt udvalgte mænd mellem 40 og 79 år var 2,1 %. Aldersopdelte de mændene blev prævalensen 0,1 % blandt 40-49-årige, mens den var højest hos de 70-79-årige med 5,1 %.^{4,6,8} Hvis de derimod udelukkende anvendte et biokemisk kriterie (totalt serum-T < 317 ng/dl) for LOH, så var prævalensen hos de 3369 mænd i stedet 17 %.^{4,8} Det er altså tydeligt, at prævalensen af LOH er væsentligt lavere, hvis man for at have LOH skal have såvel et lavt T-niveau i blodet som kliniske symptomer på TD. Desuden ses det, at tærskelværdien for totalt serum-T ligeledes varierer. Dog er der generel enighed om, at et totalt serum T > 350 ng/dl ikke er behandlingskrævende, mens ældre mænd med et niveau < 230 ng/dl oftest vil have gavn af TB.^{6,12}

Når man skal forholde sig til, om en behandling har effekt, skal man naturligvis også forholde sig til eventuelle bivirkninger. Ved TB har der været en bekymring for, at denne behandling resulterede i flere tilfælde af prostatacancer.^{2,6,7,12,16} Årsagen hertil er, at behandlingsstrategien ved denne cancer hos nogle patienter involverer behandling med antiandrogener eller medicinsk/kirurgisk kastration¹⁶ med det sigte at mindske androgenernes stimulerende effekt på canceren.^{2,4,16}

Nogle studier har vist en mulig risikoforøgelse for hjerte-karsygdom ved TB og herved givet anledning til bekymring for dette.^{2,6,15} En mulig forklaring på, at man har ønsket at undersøge risikoen for denne bivirkning er, at hormonsubstitutionsbehandling af postmenopausale kvinder har en forøget risiko for hjerte-karsygdom ved manifest aterosklerose eller kendte kardiovaskulære risikofaktorer.¹⁷ Ved tidligere myokardieinfarkt er behandlingen

kontraindiceret.¹⁷Om der med TB følger en forøget risiko for prostatacancer og hjerte-karsygdom er derfor interessant.

Formål

Er der evidens for testosteronbehandling af mænd med late-onset hypogonadisme og seksuel dysfunktion?

Er der evidens for forøget risiko for udvikling af prostatacancer og/eller hjerte-karsygdom ved testosteronbehandling af mænd med late-onset hypogonadisme?

Metode

Denne forskningsopgave baseres på en litteraturgennemgang. En litteratursøgning i Pub Med med søgeordene - testosterone AND "males over 60 years" - gav mulighed for at vælge følgende Mesh-ord: "Testosterone" og "Hormone Replacement Therapy". Disse Mesh-ord blev kombineret og følgende filtre aktiveret i nævnte rækkefølge: Male; Aged: 65+ years; published in the last 10 years; English; Clinical Trial; Review. Dette resulterede i 103 studier, der blev reduceret til 11 studier efter en gennemgang af overskrift, abstract og evt. gennemlæsning af hele artiklen. Inklusionskriterierne fremgår af Figur 1.

Figur 1

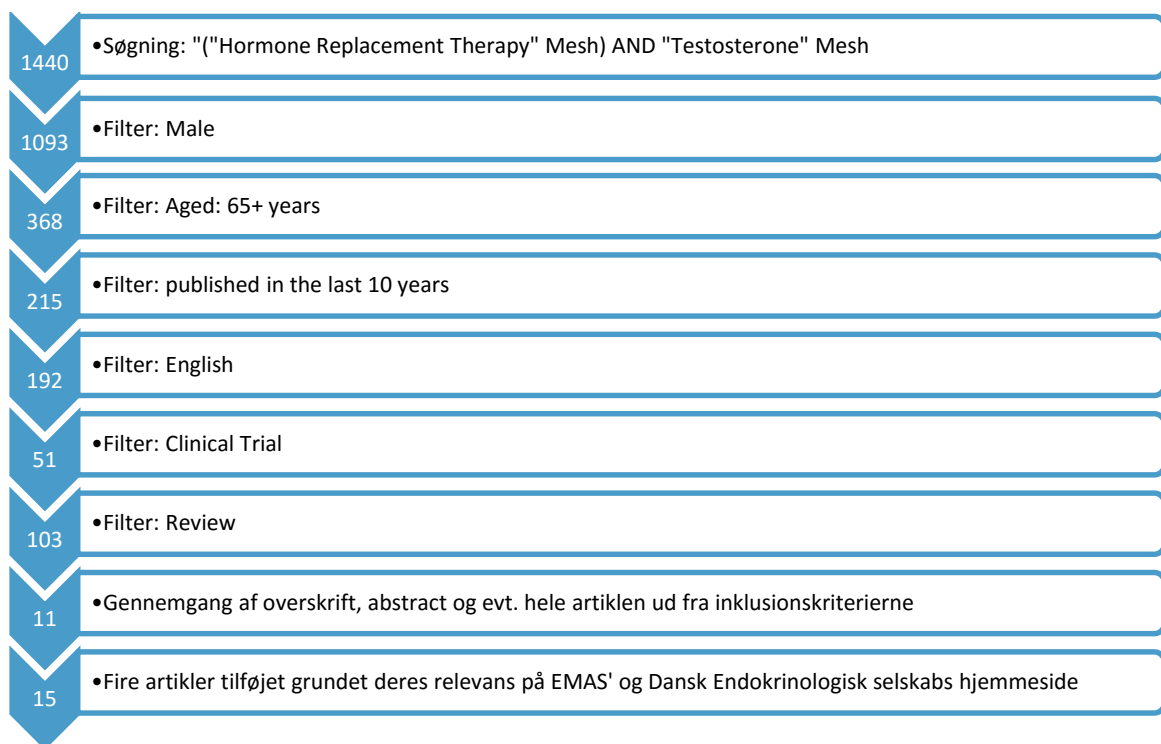
Inklusionskriterier
Mænd primært > 50 år
Definition af testosteronmangel
Definition af late-onset hypogonadism
Intervention med TB
Effekt af TB på seksuel dysfunktion
Risiko for prostatacancer og hjerte-karsygdom ved TB

Vi foretog ligeledes en litteratursøgning i Embase med søgeordene: testosterone AND "males over 60 years". Dette uden resultat. I stedet søgte vi på "testosterone replacement therapy" AND "males over 60 years". Dette ligeledes uden resultat. "Testosterone replacement therapy" AND "late-onset hypogonadism" gave derimod 138 studier. Vi tilføjede derfor AND "sexual dysfunction", hvilket slutteligt gav 11 studier. Af disse var der tre studier, vi allerede havde fundet i søgningen på Pub Med, hvoraf et allerede var ekskluderet, mens de to øvrige indgik i artikelsamlingen på 11^{8,13}. De resterende otte studier blev ekskluderet ud fra deres overskrift og abstract.

En sidste litteratursøgning blev foretaget i Cochrane med søgeordene "Testosterone replacement therapy" AND "late-onset hypogonadism" AND "sexual dysfunction", som var vores mest præcise søgning i Embase. Dette var uden resultat, hvorfor en søgning kun med "Testosterone replacement therapy" AND "late-onset hypogonadism" blev forsøgt. Dette gav fem studier, hvor én artikel allerede var inkluderet¹³, tre blev ekskluderet pga. manglende relevans, og den sidste blev ekskluderet, da den indgik i et systematisk review og metaanalyse, som var inkluderet⁷.

Ved gennemgangen af vores artikelsamling noterede vi os, at der hyppigt bliver henvist til European Male Ageing Study (EMAS). Vi gik ind på deres hjemmeside, hvor vi fandt yderligere to studier, som vi har inkluderet^{8,9}. Idet vi er kommende praktiserende læger gik vi ind på lægehåndbogen.dk for at se, hvilken behandlingsvejledning, der er publiceret der. Behandlingsvejledningen her bruger Dansk Endokrinologisk Selskab som kilde, hvorfor vi på deres hjemmeside fandt nyeste nationale vejledning om mandlig testosteronmangel.⁴ I denne vejlednings referenceliste fandt vi endnu en relevant artikel.¹⁸

Flowchart over søgning i Pub Med



Resultater

Testosteronbehandling og seksuel dysfunktion

Snyder P. J et al. har lavet The Testosterone Trials (TTrials)¹⁹, som er syv koordinerede studier af TB af ældre mænd med TD og symptomer på hypogonadisme, se Appendix 1. To grupper modtog enten T-gel eller placebo-gel. T-niveau blev målt efter 1, 2, 3, 6 og 9 måneder. Man ønskede et T-niveau på 500-800 ng/dL. Såfremt en person i T-gruppen skulle have ændret dosis, ændrede man tilsvarende dosis hos en mand i placebogruppen, som havde fået taget blodprøver på samme tidspunkt.

Ét af TTrials-studierne, lavet af Cunningham G. R. et al⁵, undersøgte om baseline serumniveauet af total testosteron (TT) og frit testosteron (FT) har sammenhæng med seksuel funktion bedømt med tre spørgeskemaer (DISF-SDD, IIEF-EFD og PDQ) omhandlende lyst, erektil dysfunktion og frekvens af samleje over syv dage. Mændenes hormonstatus lå ved baseline inden for, hvad EMAS har defineret som hypogonadisme (TT < 317ng/dl)⁹, se Figur 2. Desuden led alle af signifikant seksuel dysfunktion, dvs. havde DISF-SDD ≤ 20 og IIEF-EFD < 22, se Figur 2.⁵

Figur 2 Cunningham G. R. et al. Baseline hormonstatus og symptomscore

Hormonstatus	
TT	238,2 ± 69,0 ng/dl [>317 ng/dl]
FT	58,3 ± 20,2 pg/ml [>64 pg/ml]
Symptomscore	
DISF-SDD (lyst)	11,8 ± 6,6 [> 20]
IIEF-EFD (erektil funktion)	8,0 ± 8,2 [> 22]
PDQ (samlejefrekvens/uge)	1,4 ± 1,3 [-]

Efter ét års TB fandtes en sammenhæng mellem stigning i TT og FT og bedring af seksuel dysfunktion, hvor sammenhængen var stærkest for FT. Som vist i Figur 3 findes en lille, men signifikant stigning i scoren i alle tre spørgeskemaer.

Når man så på den samlede population i TTrials, altså deltagere fra de øvrige 6 studier, fandtes en lignende sammenhæng mellem stigning i TT, FT og bedring af seksuel funktion med signifikant stigning af scoren i alle tre spørgeskemaer.⁵ Den numeriske stigning angives dog ikke i artiklen.

Figur 3 Cunningham G. R. et al. Follow-up efter 12 mdr.: Symptomscore ved stigning i TT og FT

	TT-stigning: 70 ng/dl (+1 SD)	FT-stigning: 20 pg/ml (+1 SD)
DISF-SDD (lyst)	0,63 (p=0,3)	0,74 (p=0,02)
IIEF-EFD (erektile funktion)	1,12 (p=0,04)	1,12 (p=0,005)
PDQ (samlejevæknings/uge)	0,14 (p=0,02)	0,16 (p=0,01)

Khera M. et al¹³ har lavet TRiUS-studiet, som er et multicenter registerstudie med hypogonadale mænd behandlet med 1 % T-gel (Testim). Studiet inkluderede også hypogonadale mænd, som tidligere endda helt op til forsøgets start, havde modtaget anden form for TB, se Appendix 1. Ved baseline led alle af signifikant seksuel dysfunktion ud fra BMSFI (libido, erektile + ejakulatorisk funktion, selvurdering). Dette var uafhængigt af om mændene var hypogonadale ved forsøgets start med T < 300 ng/dL, om de havde T > 300 ng/dL, eller om de allerede var i TB, men skiftede til Testim ved studiets start. Der var således ingen sammenhæng mellem baseline T-niveau og baseline BMSFI score. Efter 12 måneders TB var det gennemsnitlige T-niveau steget til 500,6 ng/dL. Der fandtes en signifikant stigning i den samlede BMSFI score. Denne stigning var igen uafhængig af T-niveau og evt. behandling før studiets start. Der angives en stigning i BMSFI fra 27,4 til 33,8.

Andrade Júnior et al¹⁴ undersøgte 62 mænd, 31 hypogonadale og 31 eugonadale, som alle scorede lavt på tre standardiserede spørgeskemaer: ADAM (Androgen Deficiency of the Aging Male), AMS (Aging Male's Symptoms) og IIEF-5 (International Index of Erectile Function). Disse spørgeskemaer omhandler hypogonadisme, mænds aldringssymptomer og erektile funktion, se Appendix 1.

De 31 hypogonadale mænd deltes i to grupper til hhv. T-injektion hver 3. uge og til ingen behandling ud fra risikoprofil eller ønske om ikke at modtage TB. Gruppen af eugonadale og gruppen af hypogonadale, der ikke modtog TB, fik i stedet B-vitaminsubstitutter. Efter 24 uger fandtes et signifikant fald i ADAM- og AMS-score for gruppen af hypogonadale mænd, som modtog TB, og gruppen af eugonadale mænd, som udtrykte for at deres seksuelle funktion var bedret. For et enkelt spørgsmål i ADAM (lyst) fandtes en signifikant stigning hos gruppen af hypogonadale mænd, som modtog TB. Til gengæld fandtes ingen forskel blandt grupperne i spørgsmål omhandlerde potens. I forhold til erektile dysfunktion fandtes signifikant forværring hos den hypogonadale gruppe, som ikke modtog TB. Der fandtes ingen signifikant bedring i de to andre grupper i forhold til erektile dysfunktion.

Gray P. B et al¹¹ undersøgte sammenhængen mellem T-niveau og seksuel funktion, se Appendix 1. 60 mænd blev randomiseret til at modtage T-injektioner á hhv. 25, 50, 125, 300 og 600 mg. Samtidig fik alle supprimeret deres naturlige T med en GnRH-agonist. Gruppen, der fik 600 mg T, blev stoppet før tid og randomiseret til en af de andre T-doseringer. Tidspunktet og årsagen til dette er ikke beskrevet. Ved baseline blev alle via spørgeskema spurgt til den overordnede seksuelle funktion, morgenerektion, spontan erektion,

samleje-frekvens, onanifrekvens og libido, og her fandtes ingen signifikant forskel mellem grupperne.

Efter 20 uger blev samme spørgeskema udfyldt igen, og der fandtes statistisk signifikante forskelle for en del af parametrene. I forhold til den overordnede seksuelle funktion fandtes signifikant forbedring hos gruppen, der fik 300 mg, i forhold til grupperne, der fik 25 og 50 mg. Ligeledes fandtes signifikant forbedring hos gruppen, der fik 300 mg i forhold til gruppen, der fik 25 mg, vedrørende morgenerektioner. Både FT og TT fandtes at have signifikant sammenhæng med overordnet seksuel funktion, morgenerektioner og libido. Der er heller ikke her angivet, hvor stor stigningen var. T-niveauet er kun angivet ved baseline, hvor det gennemsnitligt var 330 ng/dL.

Rastrelli G. et al⁹, se Appendix 1, har med resultater fra EMAS undersøgt T-niveau over tid uden intervention, da naturhistorien for sekundær hypogonadisme hos aldrende mænd er uklar. De ville identificere faktorer, der prædisponerer eugonadale mænd til at udvikle biokemisk sekundær hypogonadisme, samt tilsvarende faktorer, der gør sekundært hypogonadale mænd eugonadale. Desuden ville de undersøge hvilke kliniske parametre, der er associeret med disse ændringer. Ved follow-up efter 4,3 år var incidensen af eugonadale mænd, der var blevet hypogonadale 6,28 % (179 af 2858), og disse mænd oplevede nye eller forværrede seksuelle symptomer af signifikant grad. Incidensen af hypogonadale mænd, der modsat var blevet eugonadale, var 30,2 % (96 af 318), men hos disse mænd var der ikke en signifikant bedring af seksuelle symptomer.

Testosteronbehandling og risiko for prostatacancer

Cui Y. et al publicerede i 2014 et systematisk review og meta-analyse af risiko for prostatacancer ved TB.⁷ Man baserede undersøgelsen på 22 udvalgte randomiserede dobbeltblindede placebo-kontrollerede nyere homogene studier, der ialt omfattede 2351 ældre mænd med LOH, se Appendix 2.

T blev givet i terapeutisk dosis transdermalt, peroralt eller intramuskulært med opnåelse af normalt T-niveau. I 11 studier var behandlingsvarigheden under 12 måneder, og i 11 studier var den mellem 12 og 36 måneder. I subgrupper blev der målt på følgende fem indikatorer for prostatacancer: PSA-niveau, antal personer med forhøjet PSA, prostatanoduli, prostatabiopsi og prostatacancer. Ved baseline havde alle normalt PSA, og ingen havde forstørret prostata.

Forsøgsdeltagerne blev monitoreret tæt (artiklen beskriver ikke dette nærmere), man undgik suprafysiologiske T-niveauer, og behandlingen blev seponeret ved tegn på prostatacancer eller anden alvorlig komplikation. Ved kortvarig transdermal TB sås en stigning i PSA-niveauet. Gruppen forklarede dette ud fra en teori om, at prostata har et mætningspunkt for T, der ligger under det normale fysiologiske T-niveau, og at netop inklusionskriterierne i denne gruppe omfattede et T-niveau langt under normalværdi.

Undersøgelsen konkluderede, at TB uanset administrationsmetode på kort sigt ikke øger risikoen for udvikling af prostatacancer hos patienter uden prostatahyperplasi.

Dansk Endokrinologisk Selskabs Nationale Behandlingsvejledning om mandlig testosteronmangel⁴ henviser til Fernandez-Balsells et al¹⁹, en meta-analyse af 51 placebo-

kontrollerede substitutionsstudier af kortere varighed (de fleste < 12 måneder) ialt omfattende 2701 mænd, hvor man primært fokuserede på bivirkninger. Her fandtes ingen forskel i dødelighed eller ny prostata sygdom, specielt ingen øget forekomst af prostatacancer. Vejledningen anbefaler, at PSA monitoreres før behandlingsstart og kontrolleres efter 3-6 måneder, herefter afhængigt af risikofaktorer for prostatacancer. Der konkluderes endvidere: "Testosteronbehandling kan næppe fremkalde c. prostatae, men testosteron kan stimulere allerede tilstedeværende c. prostatae-celler til forøget vækst, hvorfor demaskering af c. prostatae ikke kan udelukkes. Behandling af patienter med behandlet c. prostatae bør foregå i samarbejde med urolog."⁴

Testosteronbehandling og risiko for hjerte-karsygdom

Su J. J. et al¹⁵ har i 2014 lavet en grundig litteraturgennemgang og udvalgt 129 artikler, hvor sammenhængen mellem lavt T-niveau og hjerte-karsygdom belyses. Man undersøgte mænd mellem 35-84 år på effektparametrene: aterosklerose i koronarkarrene, angina pectoris, risiko for AMI og død, risiko for apoplexi og TCI, perifer karsygdom samt metabolisk syndrom. Blandt de 129 var der mange observationelle, tværsnits- og retrospektive studier, men kun få og små randomiserede studier, se Appendix 3.

Mange af disse studier påviste en omvendt proportional sammenhæng mellem T-niveau og hjerte-karsygdom, også når der korrigeredes for øvrige risikofaktorer som f.eks. overvægt og rygning. Desuden kunne disse studier påvise, at sværhedsgraden af aterosklerose påvist ved KAG havde direkte sammenhæng med lavt serum-T. Modsat var der også mange studier, der ikke kunne påvise sammenhæng mellem lavt serum-T og øget risiko for hjertekar-sygdom. Hos mænd, der har haft et AMI, kunne der påvises lavere serum-T end hos alderssvarende hjerteraskede mænd. Man har dog ikke kunnet finde en direkte sammenhæng mellem TD og død som følge af hjerte-karsygdom.

Ét studie rapporterede, at lavt T-niveau er en prædikator for øget risiko for udvikling af apoplexi og TCI. Dertil kommer, at en del studier har påvist en association mellem lavt serum-T og fortykket endotel i halskarrene, som bruges som mål for cerebrovaskulær aterosklerose. I forhold til perifer blodkarsygdom har enkelte studier kunnet påvise en sammenhæng mellem lavt serum-T og claudicatio intermittens og lavt ankelblodtryk. Flere andre studier har dog ikke kunnet påvise nogen sammenhæng, hverken på subjektive eller objektive effektmål. Der er dog ingen tegn på, at TB forværrer perifer karsygdom.

Der er flere, også randomiserede studier, der tyder på, at TB derimod kan være gavnlig for hjertesygge mænd. Man har kunnet påvise signifikant bedre gennemblødning af myokardiet hos mænd med kendt iskæmisk hjertesygdom, både når der kigges på subjektive (angina pectoris) og objektive (ST-depression) effektmål efter 1-3 måneders TB. Denne effekt var mest tydelig hos mænd, der i forvejen havde lavt T-niveau. Man har også forsøgt TB umiddelbart inden fysisk aktivitet uden entydige resultater. Nogle studier har vist mindre angina og øget tid indtil angina opstår, mens andre ikke har fundet dette. Tilsvarende har man i en del studier undersøgt, om TB giver bedre fysisk udholdenhed. Nogle har fundet endog betydelig bedring i "shuttle walk test" og 6-minutters gangtest og andre ikke.

Årsagen til den mulige gavnlige effekt af TB på hjerte-karsygdom er ikke endeligt klarlagt, men forklares ved, at T tyder på at have en anti-inflammatorisk effekt på karvæggen ved at

sænke niveauet af inflammatoriske cytokiner, TNF-alfa og IL-1. Desuden ser T ud til at have anti-koagulatorisk effekt, idet der i flere studier er vist invers sammenhæng mellem T og fibrinogen samt andre koagulationsfaktorer.¹⁵

Fernandez-Balsells M. M. et al¹⁸ vurderede i deres metaanalyse, om der var evidens for ændring i risikofaktorer for hjerte-karsygdom efter 3-36 måneders TB, se Appendix 3. Den eneste parameter, hvor der påvistes signifikant forskel, var HDL, hvor der var et fald på 0,49 mg/dl. Dette skal sammenholdes med et større, men ikke signifikant fald i total-kolesterol på 1,39 mg/dl. Risikofaktorerne hypertension, forhøjet fasteblodsukker og triglycerider fandtes uforandrede.

Aversa A. et al¹⁰ er et dobbeltblindet, randomiseret studie af effekten af TB på risikofaktorer for udvikling af hjerte-karsygdom, se Appendix 3. 40 mænd fik injektion T 1000 mg (Nebido) hver 12. uge, mens kontrolgruppen bestående af 10 mænd fik placebo injektion ligeledes hver 12. uge. Ved opfølgning efter 12 måneder påvistes signifikant reduceret tykkelse af endotelet i carotis interna målt ved ultralyd. Desuden forbedredes insulinfølsomheden signifikant i behandlingsgruppen i forhold til placebogruppen. Og der påvistes signifikant nedsat abdominal fedme trods uændret vægt og BMI. Der kunne ikke påvises signifikant ændring af kolesterol-værdier og blodtryk. Der påvistes et uændret resultat efter 24 måneder. Der var i studiets løbetid kun ét tilfælde af AMI, og dette var i placebogruppen. Studiet var ikke stort og langvarigt nok til, at man kunne vurdere effekten på alvorlige hændelser ud over de 2 år.

Diskussion

Overordnede problemstillinger vedrørende definition af LOH

Vi har haft flere overordnede udfordringer i forhold til at undersøge brugen af TB ved LOH. For det første er der manglende konsensus vedr. definitionen af LOH, herunder den nedre grænse for normalt serum-T. Dette reducerer studiernes sammenlignelighed, og det bliver dermed svært at drage samlede konklusioner, selvom studierne egentlig vil undersøge samme spørgsmål. I forhold til symptomerne på LOH er der ligeledes udfordringer, da disse symptomer er uspecifikke og i nogle tilfælde (nedsat knogledensitet, muskelstyrke- og masse samt øget fedtmasse) i en vis grad er en fysiologisk konsekvens af aldringsprocessen. Visse symptomer på LOH er ligeledes til stede ved specifikke sygdomme, såsom tristhed og negative tanker samt nedsat energi ved depression eller hedestigninger, som ses ved hypertyreose. Dertil kommer, at TD ikke nødvendigvis medfører symptomer hos den enkelte mand, hvorfor indikationen for TB ikke kan vurderes ud fra serum-T alene. Dette kompliceres yderligere af, at Rastrelli et al (EMAS)⁹ i den interventionsfrie observationsperioden fandt dynamik i serum-T med fluktuationer mellem eugonadale og hypogonadale T-niveauer i begge retninger.

Der er heller ikke konsensus om, hvorvidt der skal bruges TT eller FT til at vurdere, om der er tale om TD. 50-70 % af T er bundet til SHBG, 20-30 % til albumin og kun 2 % er frit, og den frie del formodes at være den mest biologisk aktive⁴. Serum-SHBG er

afhængig af flere faktorer bl.a. alder, overvægt og østrogen⁴, der vil kunne give forskydninger i forholdet mellem TT og FT. Da man ikke med sikkerhed ved præcist, hvor biologisk aktiv FT og TT er⁴, skaber dette i sig selv en usikkerhed om betydningen af serum-T-målinger og dermed også om en eventuelt påvist effekt af TB.

Seksuel dysfunktion

Vi anser Snyder P.J. et al, herunder Cunningham G. R. et al⁵ for at være stærke studier, da Snyder P.J. et al studiet er blindet, placebokontrolleret og benytter ”minimization” for at opnå homogene grupper. Denne metode kan håndtere et større antal variable end stratificeret randomisering. Cunningham G. R. et al finder en signifikant, dog meget lille effekt af TB på lyst, erektil funktion og samleje frekvens. F.eks. var stigningen i DISF-SSD fra 12 til 13, hvor alt under 20 vurderes som signifikant nedsat funktion. Således en statistisk signifikant stigning, som må formodes at være uden den store kliniske betydning. Desværre fremgår det ikke om ændringen i symptomscoren er vurderet i forhold til placebogruppen eller baseline.

I den samlede population i TTrails (Snyder P. J. et al) findes holdepunkt for, at testosteronbehandling af hypogonadale mænd uden seksuel dysfunktion også løfter den samlede seksuelle funktion vurderet ud fra spørgeskemaer signifikant, dog angives den numeriske stigning ikke i artiklen.

Khera M. et al¹³ anser vi derimod for et svagt studie, da det hverken er randomiseret, blindet eller placebokontrolleret. Studiet viser signifikant stigning i serum-T og signifikant bedring af selvrapporert seksuel funktion. Dog beskrives der ikke en grænseværdi for overgangen mellem seksuel dysfunktion og normal seksuel funktion. Det kan derfor heller ikke vurderes, om stigningen resulterer i en normalisering af den seksuelle funktion. Det er påfaldende, at de hypogonadale og eugonadale mænd scorer ens ved baseline og ved follow-up, idet vi ville forvente, at de hypogonadale mænd ved baseline scorede mindre og ved follow-up rapporterede en større forbedring i den seksuelle funktion. Ud fra studiets svage design kunne vi frygte, at der er tale om en relativt høj placeboeffekt.

Andrade Júnior et al¹⁴ er ligeledes et svagt studie, da dette heller ikke er randomiseret, blindet eller placebokontrolleret. Desuden inkluderes kun en meget lille population, hvilket giver risiko for både type-1 og type-2 fejl. Den hypogonadale gruppe får selv lov til at vælge om, de vil have TB eller ej. Det fremgår ikke, hvorfor man vælger at behandle de to kontrolgrupper med B-vitamin, eller om kontrolpersonerne ved, at de behandles med B-vitamintabletter. Det problematiserer studiets anvendelighed, at de to kontrolgrupper blev behandlet med B-vitamin, da vi ikke kender baggrunden herfor. Studiet fandt signifikant bedring i den seksuelle funktion hos de hypogonadale mænd, der fik TB. De numeriske værdier er igen ikke angivet, og det kan således ikke vurderes, om der er opnået normalisering af den seksuelle funktion.

Studiet af Gray et al¹¹ er et lille dosis-responsstudie. Desværre er det ikke beskrevet, om deltagerne er blinde i forhold til den T-dosis, de modtog. Ej heller er det beskrevet, hvornår og hvorfor gruppen, der initielt fik 600 mg, blev randomiseret til de øvrige grupper. Hvis dette skete sent i forløbet, er der risiko for bias, da disse mænd ved follow-up kunne have et højere

T-niveau end muligt for den gruppe, de var blevet allokeret til. Studiet fandt en sammenhæng mellem overordnet seksuel funktion og T-dosis. Igen er referenceværdier for normal og nedsat seksuel funktion relateret til spørgeskemaets score ikke beskrevet. Derfor fremgår det heller ikke, om mændene opnår normal seksuel funktion. Ligeledes fremgår T-niveau ikke ved follow-up, og det er derfor ikke muligt at vurdere, om personerne, der modtog 300 mg, blev substitueret til et normalt eller unaturligt højt T-niveau. Det fremgår ej heller, til hvilket T-niveau deltagerne, der modtog 25 og 50 mg, blev substitueret.

Rastrelli G. et al er et interessant, både stort og langvarigt observationsstudie uden intervention. Studiet viser spontan fluktuation i T-niveau. Fluktuationen fra eugonadisme til hypogonadisme var associeret med nye/forværrede seksuelle symptomer, mens fluktuation fra hypogonadisme til eugonadisme ikke var ledsaget af tilsvarende signifikant bedring i de seksuelle symptomer.⁹ Årsagen hertil er ikke klarlagt.

Snyder P. J. et al¹⁹ indeholder 788 mænd med lavt T, hvoraf kun de 470 mænd som inkluderes i Cunningham G. R. et al⁵ har seksuel dysfunktion. I Khera M. et al¹³ har de hypogonadale og eugonadale mænd ens symptomscore ved baseline og igen ved follow-up. Sammenholdt med ovenstående i Rastrelli G. et al, synes der altså ikke i de studier vi har kigget på at være en direkte sammenhæng mellem seksuel dysfunktion og lavt T-niveau. Man kan altså stille spørgsmålstegn ved om lavt T-niveau overhovedet er årsagen til mændenes seksuelle dysfunktion.

Som kommende praktiserede læger benytter vi Lægehåndbogens anbefalinger. I Lægehåndbogen fremgår det, at "testosteronbehandling af ældre mænd eller mænd uden sikker årsag til subnormale testosteron-niveauer er kontroversiel" og "i Danmark er hypogonadisme hos mænd den eneste dokumenterede indikation for testosteronbehandling".²⁰ Der anbefales således ikke TB til behandling af seksuel dysfunktion hos ældre mænd. Medicinalrepræsentantens udlægning af, at TB giver signifikant bedring i ældre mænds seksuelle funktion, stemmer ikke overens med Lægehåndbogens anbefalinger. Vores artikelgennemgang giver ikke anledning til at være uenig med Lægehåndbogens anbefalinger, idet den statistiske signifikante bedring i den seksuelle funktion er så lille, at den ikke vurderes at give en overbevisende klinisk gevinst.

Risiko for prostatacancer

Vi fandt 2 større metaanalyser fra henholdsvis 2010 og 2014^{7,18}, der har undersøgt risikoen for udvikling af prostatacancer ved TB. De omfatter tilsammen 5052 både raske og comorbide mænd med eller uden TD eller symptomer på LOH. Metaanalyserne konkluderer samstemmende, at der ikke er forøget risiko for udvikling af prostatacancer ved TB, og bekræfter hermed tidligere undersøgelseskonklusioner¹⁸.

De fleste studier, der indgik i metaanalyserne var dog af kortere varighed, kun enkelte varede op til 3 år, hvorfor risikoen for udvikling af prostatacancer ved længerevarende TB ikke vurderes tilstrækkeligt undersøgt. Da man ved prostatacancer kan være langsomt udviklende, vurderer vi at 3 år er en meget kort opfølgingsperiode.

På baggrund af disse metaanalyser finder vi, at der er god – og fornyet – evidens for de anbefalinger, Lægehåndbogen giver vedrørende TB og risiko for prostatacancer baseret på

Dansk Endokrinologisk Selskabs Nationale Vejledning fra 2014.⁴ Anbefalingerne omfatter udelukkelse af prostatacancer forud for initieret TB og løbende kontrol herfor.

Risiko for hjerte-karsygdom

Behandlingsvejledningen fra Dansk Endokrinologisk Selskab anbefaler forsigtighed ved TB ved hjerte-karsygdom, men det er ikke en kontraindikation for behandling.⁴

Nyere forskning peger i retning af, at TB ikke giver øget risiko for hjerte-karsygdom hos mænd med hypogonadisme. Der er lavet mange undersøgelser heraf, men de fleste studier er små (20-50 deltagere), tilsammen giver de dog god evidens. Der er ikke lavet undersøgelser af mænd med svært hjertesvigt (NYHA III-IV), ej heller af mænd med nylige kardiale iskæmiske events, men det må formodes at der heller ikke her er betydelige risici. Vi har heller ikke fundet studier, der vurderer effekten ud over 2 års behandling. Flere studier viser dog, at den ændring der sker i biokemiske parametre i løbet af de første 3-6 måneders behandling, forbliver stort set uændret efter 24 måneder.

Flere studier viser en gavnlig effekt af TB på flere af de parametre, der udgør en risiko for hjerte-karsygdom. Der er påvist mindre iskæmi, bedret udholdenhed og målbar reduceret aterosklerose i halskarrene samt ændret fedtfordeling med reduceret abdominal fedme. Lige så mange studier har ikke vist, at TB har en positiv effekt på hjerte-karsygdom¹⁵. Desuden er tendensen, at selv om der kan påvises en vis ændring i hjertets gennemblødning og tykkelsen af karvæggen i halskarrene, er det ikke påvist, at TB giver færre iskæmiske events eller bedre kardial funktion på længere sigt. Vi har ikke kunnet finde studier, der belyser denne problematik.

På baggrund af ovennævnte finder vi ikke evidens for, at TB giver en øget risiko for udvikling eller forværring af lettere hjerte-karsygdom. Behandlingsvarigheden har højst været 2 år, hvorfor der er brug for flere langvarige undersøgelser af TB.

Konklusion

På baggrund af vores litteraturgennemgang finder vi ikke, at der er overbevisende evidens for TB af seksuel dysfunktion hos ældre mænd med LOH. Vi har dog heller ikke fundet risiko for udvikling af prostatacancer eller for udvikling eller forværring af lettere hjerte-karsygdom.

Ifølge National Behandlingsvejledning om mandlig testosteronmangel⁴ er den rationelle behandling af TD vægttab og ikke testosteronsubstitution. Dette bekræftes af Rastrelli et al⁹, der påviser evidens for fedme som prædiktør for lavt serum-T, og at vægttab i sig selv øger serum-T. De konkluderer, at "fedmerelaterede metaboliske og livsstilmæssige faktorer prædisponerer ældre mænd til udvikling af sekundær hypogonadisme, som ofte er reversibel ved vægttab".⁹ Sammenlignet med TB er vægttab desuden en sikker intervention uden bivirkninger, der desuden har dokumenteret positiv effekt på adskillige lidelser, herunder hjerte-karsygdom.

Appendix 1 Artikeloversigt – seksuel dysfunktion

Studie	Design	Antal deltagere	Alder	Serum-T for inklusion	Øvrige inklusionskriterier	Eksklusion	Varighed	Intervention og administrationsvej	Effektmål
Snyder P. J et al. / Cunningham G. 2015	RCT	470	≥ 65 år	TT < 275 ng/dl (Gns. af 2 målinger)	Seksuel dysfunktion jvf. DISF-SDD*; score ≤20 PDQ** IIEF-EFD***; score <22	Prostatacancer, BPH, søvnapnoe, BMI > 37	12 mdr.	TD AndroGel 1% Dosering til ønsket Serum-T = 500-800 ng/dl	Ændring i score på DISF-SDD* PDQ** IIEF-EFD***
Khera M. 2011	Prospektivt registerstudie	271	51,2år±11,9	Inklusion ikke angivet, T=267,3 ± 139,6 ng/dL ved baseline.	Seksuel dysfunktion jvf. BMSFI****		12 mdr.	TD Testim 1 %	TT FT BMSFI**** score
Andrade Junior 2009	Case-kontrol	62	70,6år±6,1	Hypogonadale med FT <6,5 ng/dl Tilsvarende antal eugonadale	Lav score på ADAM* AMS** IIEF-5***		6 mdr.	Inj. T cypionat, 200 mg hver 3. uge	Score på ADAM* AMS** IIEF-5***
Gray P. B. 2005	Dosis-responsstudie	60	60-75år	Normalt serum-T ≈341,3		BPH, prostata cancer, PSA >4 ng/ml, hæmatokrit over 0,48/l, DM, kongestiv hjertesvigt, AMI inden for de sidste 6 mdr, TB inden for de sidste 12 mdr, moderat til meget træning.	20 uger	Langtidsvirkende GnRH-agonist hver mdr. + Inj. T 25/50/125/300/600 mg/uge	Morgenerektion og spontan erektion resten af døgnnet Grad af lyst Onani indenfor de seneste 24 timer Samleje indenfor de seneste 24 timer
Rastrelli et al 2015	Prospektivt observationelt cohortestudie	Baseline: 3176 Follow-up: 2268	40-79 år	Ingen	Ingen		4,3 år	Ingen	TT Libido Erekttil dysfunktion Morgenerektion

Sexual Desire Domain of the Derogatis Interview for Sexual Function (lyst). **Psycosexual Daily Questionnaire (domænet vedr. seksuel aktivitet over 7 dage). *International Index of Erectile Function, Erectile Function Domain. ****TD = transdermal. *****Brief Male Sexual Function Inventory (libido, erektilejulatorisk funktion, selvvurdering). *Androgen Deficiency of the Aging Male. **Aging Male's Symptoms. ***International Index of Erectile Function. ****Niveau ikke angivet.

Appendix 2 Artikeloversigt – risiko for prostatacancer

Studie	Design	Antal studier/ deltagere Alder	Serum-TT for inklusion	Øvrige inklusionskriterier	Varighed	Intervention og administrationsvej	Parametre for prostatapåvirkning	Resultat
Cui Y. 2014	RCT - dobbelblind de	22/2351 > 40 år	Normalt og subnormalt	Rask/ hypogonadal/ symptomer på LOH	< 12 mdr. og 12-36 mdr.	TB til opnåelse af fysiologisk niveau IM: 50-100 mg/uge TD: 5-125 mg/dgl PO: 160 mg/dgl	PSA-niveau antal m. forhøjet PSA prostatanoduli prostatabiopsi prostatacancer	Ingen forskel sammenlignet m. placebo fraset ved kortvarig gel-behandling, der viste PSA-stigning
Fernandez- Balsells MM. 2010	RCT Non-RCT	51/2701 > 40 år	Normalt (≥ 300 ng/dl) og subnormalt (< 300 ng/dl)	Rask/ hypogonadal/ symptomer på LOH/ div. comorbiditeter	3-36 mdr.	TB IM: 75-300 mg/ugl TD: Gel: 5 mg-10 g/dgl Plaster: 2,5 mg-125 mg/dgl PO: 160 mg/dgl	PSA > 4 ng/ml PSA stigning > 1,4 IPSS* stigning > 4 akut urinretention prostatacancer	Ingen effekt på prostata

* = International Prostate Symptom Score. IM = intramuskulær, TD = transdermal, PO = peroral.

Appendix 3 Artikeloversigt – risiko for hjerte-karsygdom

Studie	Design	Antal studier/ deltagere Alder	Serum-T for inklusion	Øvrige inklusionskriterier	Varighed	Intervention og administrationsvej	Effekt mål	Resultat
Aversa A. 2010	RCT - dobbeltblind et	50 45-65 år	TT < 300 ng/dl FT < 10 pg/ml	Metabolisk syndrom* og/eller DM2** og Mindst to symptomer på hypogonadisme***	24 mdr.	Inj. T 1000 mg (Nebido)	CIMT*** Tajlemål Visceralt fedtmasse BMI Total kolesterol, HDL TG HbA1c Insulinresistens BT (syst + dia) SHBG TT, FT	Signifikant fald i: CIMT tajlemål visceralt fedtmasse insulinresistens
Fernandez- Balsells MM. 2010	RCT Non-RCT	51/2701 > 40 år	Normalt (≥ 300 ng/dl) og subnormalt (< 300 ng/dl)	Rask/ hypogonadal/ symptomer på LOH/ div. comorbiditeter	3-36 mdr.	TB IM: 75-300 mg/ugl TD: Gel: 5 mg-10 g/dgl Plaster: 2,5 mg-125 mg/dgl PO: 160 mg/dgl	BT Total kolesterol LDL HDL TG Faste blodsukker	Signifikant (men lille) fald i HDL

*Def. jvf. NCEP-ATP III = National Cholesterol Education Program-Third Adult Treatment Panel. ** IDF = International Diabetes Federation *** Jvf. International Guidelines and clinical questionnaires
****Carotid intima media thickness. IM = intramuskulær. TD = transdermal. PO = oral.

Referenceliste

1. Produktresumé for Testim, transdermal gel. Fundet på www.ferring.dk
2. Spitzer M. et al. Risks and benefits of testosterone therapy in older men. *Nat. Rev. Endocrinol*; 9, 414-424 (2013).
3. www.Medstat.dk – under lægemiddelgruppe valgt: testostosterone, alle år, hele landet, alle aldre samt +65 årige, mænd, solgt mængde.
4. National behandlingsvejledning om mandlig testosteronmangel (hypogonadisme). Dansk Endokrinologisk Selskab (2014).
5. Cunningham G. R. et al. Association of Sex Hormones With Sexual Function, Vitality and Physical Function of Symptomatic Older Men With Low Testosterone Levels at Baseline in the Testosterone Trials. *J Clin Endocrinol Metab*; 100(3), 1146-1155 (2015).
6. Miner M. et al. Testosterone deficiency: myth, facts and controversy. *Can J Urol*; 21(3), 39-5 (2014).
7. Cui Y. et al. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. *Prostate Cancer and Prostatic Disease*; 17, 132-143 (2014).
8. Wu F.C.W et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *N Engl J Med*; 363, 123-135 (2010).
9. Rastrelli G. et al. Development of and Recovery from Secondary Hypogonadism in Aging Men: Prospective Results from the EMAS. *J Clin Endocrinol Metab*; 100(8), 3172-3182 (2015).
10. Aversa A. et al. Effects of Testosterone Undecanoate on Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Middle-Aged Men with Late-Onset hypogonadism and Metabolic Syndrome: Results from a 24-month, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Sex Med*; 7, 3495-3503 (2010).
11. Gray P. B. et al. Dose-Dependent Effects of testosterone on Sexual Function, Mood and Visuospatial Cognition in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab*; 90(7), 3838-3846 (2005).
12. Lunenfeld B. et al. How to help the aging male? Current approaches to hypogonadism in primary care. *The Aging Male*; 15(4), 187-197 (2012).
13. Khera M et al. Improved Sexual Function with Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men: Real-World Data from the Testim Registry in the United States (TRiUS). *J Sex Med*; 8,3204-3213 (2011).
14. Andrade Júnior et al. Short term testosterone replacement therapy improves libido and body composition. *Arq Bras Endocrinol Metab*; 53/8, 996-1004 (2009)
15. Su J. J. et al. The Effect of Testosterone on Cardiovascular disease: A Critical Review of the Literature. *American Journal of Men's Health*; 8 (6), 470-491 (2014).
16. www.laegehaandbogen.dk – prostatakræft.
17. www.promedicin.dk – østrogener.
18. Fernandez-Balsells M. M. et al. Clinical Review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*; 95 (6), 2560-2575 (2010).
19. Snyder P. J et al. The Testosterone Trials: The Design of Seven Coordinated Trials to Determine if Testosterone Treatment Benefits elderly Men. *Clin. Trials*; 11 (3), 362-375 (2015).
20. www.laegehaandbogen.dk - testosteronbehandling