

## **Sent debuterende testosteronmangel – kort anbefaling**

**Mikkel Fode, Rikke Bølling Hansen, Thomas Maigaard, Per Christensen, Jens Sønksen**

**Andrologisk gruppe, Dansk Urologisk Selskab. September 2013**

### **Definition:**

En tilstand med vedvarende og symptomgivende lavt testosteron-niveau hos mænd, der allerede har gennemgået deres pubertet. Sent debuterende testosteronmangel betegnes også ”late onset hypogonadism” (LOH) eller blot som hypogonadisme. Diagnosen kræver et nedsat total testosteron-niveau samtidig med forekomsten af specifikke symptomer i form af nedsat libido. Andre symptomer der kan relateres til hypogonadisme inkluderer erektil dysfunktion, nedsat livskvalitet, humørændringer, nedsat muskelmasse og øget fedtmasse samt osteoporose.

### **Baggrund:**

Fra ca. 40-års alderen falder total testosteronniveauet med op til 2 % om året. Afhængig af alder og cut-off-værdier varierer de fundne prævalencer af biokemisk testosteronmangel mellem 7 % og 49 % hos ældre mænd. Forekomsten af den klinisk betydningsfulde symptomatiske hypogonadisme er dog noget lavere, nemlig ca. 2 % hos mænd over 40 år, stigende til omkring 5 % for mænd i 70'erne. Lavt testosteron er desuden associeret til overvægt, insulinresistens/diabetes, dyslipidæmi og hypertension idet mænd med én eller flere af disse tilstande har en særligt høj forekomst af hypogonadisme. I tillæg til disse symptomer er en mulig association mellem hypogonadisme, kardiovaskulær sygdom og samlet mortalitet. Det er dog kontroversielt hvorvidt lavt testosteron udgør en selvstændig risikofaktor når man kontrollerer for andre kardiovaskulære risikofaktorer og det vides ikke med sikkerhed om behandling af hypogonadisme reducerer udviklingen af sygdom og mortalitet.

Sent debuterende hypogonadisme kan i nogle tilfælde skyldes veldefineret sygdom i form af hypofyseadenom, hæmokromatose, og endokrine forstyrrelser og testosteron nedsættes af flere forskellige typer medicin inklusiv kemoterapi, glucocorticoider og opioider samt ved alkoholmisbrug og psykisk stress. Desuden falder testosteron ved både akut og kronisk sygdom ligesom nogle tilstande kan skabe forstyrrelser i testosteronbalancen via ændringer i SHBG, der binder testosteron. F.eks. forøges SHBG ved hyperthyroidisme, østrogener, leversygdom anti-

epeptisk medicin og tamoxifenbehandling mens niveauet nedsættes ved hypothyroidisme, androgenbehandling (og misbrug), hyperprolactinæmi, forhøjet væksthormon, hypercortisonæmi og corticosteroider. Anden sygdom skal derfor altid udelukkes ved hypogonadisme.

I de fleste tilfælde kan sent debuterende hypogonadisme dog ikke tilskrives nogen specifik ætiologi og behandlingen er i det væsentligste symptomatisk.

### **Udredning:**

Udredning for hypogonadisme bør iværksættes hos patienter med relevante symptomer og hos patienter med diabetes og/eller det metaboliske syndrom.

I anamnesen spørges ind til de symptomer der er beskrevet ovenfor. Man bør forsøge at afdække eventuelle andre årsager til symptomerne. Det er vigtigt at være opmærksom på, at symptomerne er uafhængige af tilstandens ætiologi. Dette betyder at man må være omhyggelig med at udelukke andre tilstande som beskrevet ovenfor.

Objektivt beskrives testikelstørrelse (vha. orchidometer eller ultralyd) og –konsistens samt hårfordeling, fedtfordeling og evt. gynækomasti [7]. I tillæg kan en lille prostata og lavt PSA tal være et tegn på hypogonadisme. Den objektive undersøgelse bør også indeholde måling af blodtryk og BMI samt vurdering af abdominal fedme. Hos patienter hvor hypogonadisme senere bekræftes bør der undersøges for dyslipidæmi og insulinresistens og der bør screenes for osteoporose.

Biokemisk måles altid total-testosteron, hvilket skal gøres mellem kl. 7.00 og kl. 11.00. Hvis den første måling viser et nedsat niveau bør den gentages mindst en uge senere. Hvis der er tvivl om diagnosen eller hvis der er grund til at mistænke abnorme SHBG niveauer, kan man enten måle eller udregne frit testosteron. Udregning kan foretages hvis man kender total testosteron, SHBG og albumin idet værdierne kan indtastes på hjemmesiden <http://www.issam.ch/freetesto.htm>.

### **Værdier af total-testosteron:**

- > 12 nmol/l: Normalt
- 8 nmol/l ≤ testosteron ≤ 12 : Grænseområde
- < 8 nmol/l: Nedsat

Hvis niveauet ligger mellem 8 og 12 nmol/l er det usikkert hvorvidt der er tale om hypogonadisme. I disse tilfælde kan frit testosteron give et fingerpeg om diagnosen idet et niveau under 240 pmol/L

tyder på hypogonadisme. Alternativt kan man forsøge med testosteronbehandling i en periode på 3-6 måneder og se om dette afhjælper symptomerne.

Hvis testosteron er nedsat uden sikker årsag bør man måle LH og prolaktin for at screene for hypofysesygdom. Dette er specielt relevant hos yngre normalvægtige mænd.

## **Behandling**

Når anden sygdom er udelukket bør man først adressere eventuelle livsstilsfaktorer der kan være associeret med den nedsatte testosteron. Specielt vægttab kan have en positiv virkning på testosteronniveauet. Egentlig testosteronsubstitution kan tilbydes i kombination med livsstilsændringerne eller initieres hvis livsstilsændringer ikke er relevante eller tilstrækkelige. Det skal understreges, at substitution kun bør initieres ved en kombination af relevante symptomer og nedsat testosteron. Målet er at genskabe et normalt testosteroneniveau samt at eliminere symptomerne og derved forbedre patientens livskvalitet.

Følgende lægemidler kan benyttes ([www.pro.medicin.dk](http://www.pro.medicin.dk)):

- Andriol kapsler 40-80 mg dgl. fordelt på 1-2 doser. Vedligeholdelsesdosis: 120-160 mg dgl.
- Testim 5 g gel (50 mg testosteron) én gang dgl.
- Tostran gel 3 g gel (60 mg testosteron) én gang dgl. Dosis kan justeres til højst 4 g gel dgl.
- Testogel 5 g gel (50 mg testosteron) én gang dgl. Dosis kan justeres til højst 10 g gel dgl.
- Nebido 1.000 mg i.m. i glutealregionen hver 10.-14. uge. Mellem 1. og 2. dosis kan intervallet reduceres (mindst 6 uger).

Det kan være en fordel at benytte kort-varende præparationer når behandlingen startes op, mens man kan skifte til depotpræparater når akutte virkninger og bivirkninger er kendt.

Andriol kapsler skal indtages med fed mad (min. 20 mg) for at testosteronen kan optages.

Gel skal påsmøres ren, tør hud på skuldre, arme eller mave. Der er en risiko for at testosteron-gelen overføres til andre hvilket specielt kan være et problem i forhold til børn og gravide kvinder.

**Serum-testosteronniveau** måles første gang 1-4 måneder efter behandlingen er initieret og dosis justeres eventuelt. Når serum-testosteron har nået det ønskede niveau kontrolleres niveauet en gang årligt. Efter 3-6 måneders behandling vurderes effekten på de hypogonadale symptomer.

## Kontraindikationer

Ifølge EAU's guidelines gælder følgende kontraindikationer ved testosteronbehandling:

- Prostatacancer
- PSA > 4 ng/mL
- Brystkræft
- Alvorlig søvn apnøe
- Mandlig infertilitet
- Haematocrit > 50%
- Alvorlig LUTS forårsaget af benign prostate hyperplasi.

Disse kontraindikationer må indtil videre respekteres. Dog er mandlig infertilitet en bivirkning til behandlingen snarere end en kontraindikation og er kun relevant hvis der er et aktuelt graviditetsønske. Desuden er flere af de andre kontraindikationer blevet udfordret over de seneste år – se den fulde anbefaling for yderligere kommentarer

## Forsigtighedsregler og yderligere monitorering

Mænd over 40 år skal have foretaget **rektaleksploration og PSA måling** før testosteronbehandling initieres. Undersøgelserne skal gentages efter 6 og 12 måneder og årligt herefter.

**Hæmatokritværdien** måles efter 3, 6 og 12 måneder. Herefter måles værdien årligt. Ved værdier over 52 % seponeres behandlingen indtil situationen er under kontrol.

## Desuden monitoreres følgende:

- Vægt og abdominalomfang
- Blodtryk, lipider og insulinfølsomhed
- Udvikling af gynækomasti
- Udvikling af brystcancer (yderst sjældent)
- Bone Mineral Density kan måles ca. 2 år efter testosteronsubstitutionen er initieret, hvis patienten er kendt med osteoporose