



Mannelijk hypogonadisme, een update

Hermanus H. J. Leliefeld¹ · Gert R. Dohle²

Published online: 9 November 2018
© The Author(s) 2018

Samenvatting

Mannelijk hypogonadisme is een aandoening die zich op alle leeftijden kan voordoen. Het tijdstip waarop testosterondeficiëntie zich voordoet, bepaalt in hoge mate het fenotype van de man en de ziekteverschijnselen. Deze review geeft een update van de definitie, epidemiologie, etiologie, diagnostiek en behandeling van mannelijk hypogonadisme. Daarbij wordt onderscheid gemaakt tussen de diverse vormen van hypogonadisme, waarbij de nadruk ligt op de diagnostiek en behandeling van *adult-onset* hypogonadisme, bij uitstek het werkterrein van de uroloog. Bij de ouder wordende man treedt een geleidelijke daling op van het testosterongehalte, wat gevolgen kan hebben voor de kwaliteit van leven, zoals verminderde seksuele functies, verlies van spiermassa, kracht en vitaliteit, verminderde stemming en cognitieve functies, osteoporose en een veranderd metabolisme. Deze veranderingen treden versneld op bij mannen met obesitas en diabetes mellitus type 2. Een laag testosterongehalte is een marker voor een slechte algemene gezondheid en een verhoogde kans op hart- en vaatziekten en mortaliteit. Deze review geeft praktische aanbevelingen voor diagnose en therapie van symptomatisch hypogonadisme, met een overzicht van de indicaties en contra-indicaties voor testosterontherapie.

Trefwoorden mannelijk hypogonadisme · testosterondeficiëntie · adult-onset hypogonadisme · late-onset hypogonadisme · testosterontherapie

Male hypogonadism, an update

Abstract

Male hypogonadism is a condition that can develop in every phase of life, with a higher prevalence in ageing men. This review presents an update on many aspects of male hypogonadism with emphasis on diagnosis and treatment of adult-onset hypogonadism. Low androgen levels after puberty and throughout adulthood can affect quality of life with infertility, decrease of sexual functions, muscle mass, strength and vitality, low mood and self-esteem, decrease of cognitive functions, osteoporosis and a change of metabolism with hyperlipidemia and insulin resistance. These effects can occur in every man, but especially to man with obesity and diabetes type 2. Low testosterone is regarded as a marker for poor general health and is an increased risk for cardiovascular disease and mortality. This review offers practical recommendations for urologists to recognize, diagnose and treat male hypogonadism and offers an overview of the indications and contraindications for testosterone therapy.

Keywords male hypogonadism · testosterone deficiency · adult-onset hypogonadism · late-onset hypogonadism · testosterone therapy

Introductie

✉ Hermanus H. J. Leliefeld, MD PhD
hlelief@kpnmail.nl

¹ Andros Mannenklinieken, Arnhem/Baarn, Nederland

² sector Andrologieafdeling Urologie, Erasmus MC, Rotterdam, Nederland

Mannelijk hypogonadisme is een syndroom dat zich op alle leeftijden kan voordoen. De levensfase waarin het gebrek aan androgenen optreedt, bepaalt in hoge mate het fenotype van de man en de symptomen. Lage androgeenspiegels *in utero* leiden tot stoornissen van de mannelijke genitale ontwikkeling, zoals testiculaire disfunctie, gestoorde testisindaling en hypospadie. Androgenen zijn essentieel voor de ontwikkeling van de prostaat, de penis en het scrotum.



Tijdens de *puberteit* treedt een sterke stijging op van het androgeengehalte. Het meeste testosteron blijft intratesticulaire en is nodig voor de spermatogenese. In de fase van *adolescentie* en daarna zijn androgenen essentieel voor de fertiliteit, seksuele functies, spiervorming, botmineralisatie, vetmetabolisme en cognitieve functies. De testosteronspiegels in het bloed dalen jaarlijks gering met het ouder worden, hetgeen kan leiden tot adult-onset hypogonadisme of late-onset hypogonadisme (LOH). Risicofactoren voor LOH zijn obesitas, chronische ziekten, zoals diabetes mellitus type 2 (DM2), en een slechte algemene gezondheidstoestand. Hierbij treedt een versnelde daling van het testosterongehalte op. Deze review presenteert de huidige opvattingen over diagnose en behandeling van mannelijk hypogonadisme en praktische aanbevelingen voor het omgaan met primaire en secundaire vormen van hypogonadisme en de daling van het testosterongehalte bij de ouder wordende man, met de focus op adult-onset hypogonadisme. De EAU richtlijn *Male hypogonadisme 2018* vormt hierbij de leidraad [1].

Definitie en epidemiologie

Definitie: mannelijk hypogonadisme is een klinisch én biochemisch syndroom, dat wordt veroorzaakt door testosterondeficiëntie in combinatie met symptomen van testosteron gebrek. Uitgebreide stoornissen van de kwaliteit van leven en schadelijke gevolgen voor multiple orgaan systemen kunnen daarbij op den duur optreden [2, 3].

Termen als mannelijk hypogonadisme, adult-onset hypogonadisme, late-onset hypogonadisme (LOH) en testosterondeficiëntiesyndroom (TDS) zijn overlappende termen voor de combinatie van persisterende klinische symptomen en biochemisch bewijs voor testosteron gebrek. Andropauze en climacterium viriele zijn obsolete begrippen. Het testosterongehalte daalt namelijk geleidelijk met het ouder worden, ook bij gezonde mannen [4, 5]: van een mannelijke overgang is geen sprake. De incidentie van biochemisch hypogonadisme, dus zonder klachten, varieert bij mannen

rond de 50 jaar van 2,1–12,8% met een stijging tot 30% rond de zevende decade [6, 7]. De incidentie van symptomatisch hypogonadisme bij mannen van 40–79 jaar varieert van 2,1–5,1% [5, 6]. Zie fig. 1.

Hypogonadisme komt vaker voor bij oudere mannen, maar vooral bij mannen met obesitas, met comorbiditeiten als COPD, DM2, chronische ziekten, zoals HIV, kanker, osteoporose en depressie. Sommige geneesmiddelen kunnen ook hypogonadisme veroorzaken.

Etiologie en classificatie

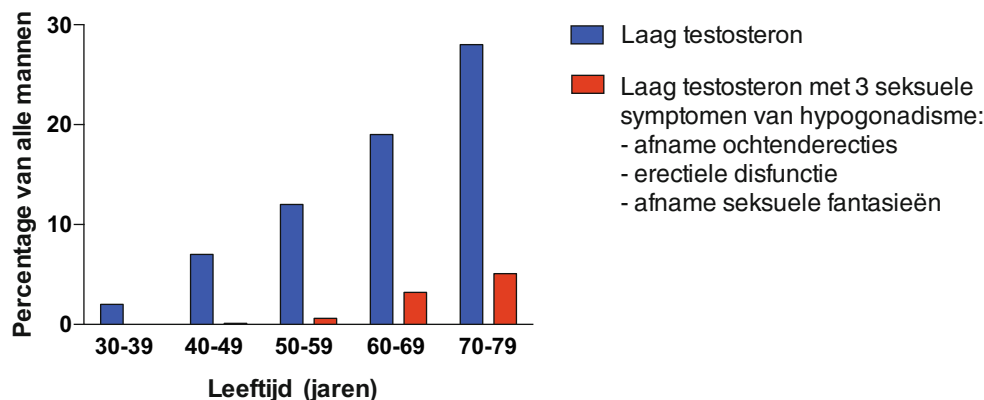
Mannelijk hypogonadisme kan geclassificeerd worden als een stoornis op een van de niveaus van de hypothalamehypofysaire-gonadale as (HHG-as):

- de testes: primair hypogonadisme;
- de hypothalamus en hypofyse: secundair hypogonadisme;
- de hypothalamus, hypofyse en testes: adult-onset hypogonadisme;
- androgeen receptordefecten.

Primair hypogonadisme Dit is de meest frequente oorzaak van hypogonadisme; het kenmerkt zich door lage testosteronspiegels, verhoogde gonadotrofinen (LH en FSH): hypergonadotroop hypogonadisme. Bekende voorbeelden zijn mannen met een status na orchiectomie wegens een testistumor of een torsio testis en het Klinefelter-syndroom, met 0,2% van de mannelijke bevolking de meest frequente chromosomale stoornis (47,XXY) bij mannen [8].

Secundair hypogonadisme Secundair hypogonadisme wordt veroorzaakt door centrale defecten van de hypothalamus en/of hypofyse met secundair uitval van de testiculaire functies. Het gonadotrofine-‘releasing’ hormoon (GnRH) en/of de gonadotrofinen luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH) zijn hierbij laag, evenals het testosterongehalte: hypogonadotroop hypogonadisme. Identificatie heeft therapeutische conse-

Figuur 1 Het verschil in prevalentie van biochemisch hypogonadisme (*blauw*) en symptomatisch hypogonadisme (*rood*) afhankelijk van de leeftijd ($T < 11,3 \text{ nmol/l}$) [5–7]



quenties, omdat deze veroorzaakt kan worden door een hypofysetumor, zoals het prolactinoom. De fertiliteit kan hersteld worden door hormonale behandeling met GnRH en met hypofysaire hormonen. Het Kallmann-syndroom is een genetische afwijking met symptomen van anosmie en testosteron gebrek, veroorzaakt door GnRH-deficiëntie. De prevalentie bedraagt 1 op 10.000 mannen [9]. Secundair hypogonadotroop hypogonadisme kan later in het leven veroorzaakt worden door het gebruik van anabolen en door obesitas.

Adult-onset hypogonadisme Dit is een vorm van mannelijk hypogonadisme waarbij sprake is van een mengvorm van disfuncties in de HHG-as. Het testosteron gehalte is hierbij laag met variabele serumspiegels van LH en FSH [2, 10].

Androgeen receptordefecten Deze defecten kunnen leiden tot mannelijk hypogonadisme, maar zijn vrij zeldzaam en kunnen oorzaak zijn van een gestoorde mannelijke genitale ontwikkeling (*disorders of sexual development/DSD*). Testosteron oefent zijn actie uit via de androgeenreceptoren (AR) in de doelorganen. Defecten en mutaties van dit AR-gen kunnen leiden tot testiculaire feminisatie. Het AR-gen is gelokaliseerd op het X-chromosoom; de lengte van de cytosine-adenine-guanine (CAG) *repeats* op het exon 1 van het gen bepaalt de gevoeligheid van de doelorganen voor de androgenen. Langere CAG *repeats* zijn verbonden met verminderde androgene werking in de verscheidene doelorganen en kunnen daarmee hypogonadale klachten veroorzaken bij overigens normale testosteronspiegels [11, 12].

Diagnostiek van adult-onset hypogonadisme

Adult-onset hypogonadisme wordt vastgesteld op basis van persisterende hypogonadale symptomen (tab. 1) en bij herhaling gemeten te laag serumtestosteron. Deze symptomen zijn te onderscheiden als seksuele, fysieke, cognitieve en psychovegetatieve symptomen [6, 14, 15]. De symptomen met de hoogste prevalentie zijn verminderd seksueel verlangen en seksuele activiteit, afname van de ochtenderecties, erectiele disfunctie (ED), daarna krachtsverlies, moeheid en stemmingswisselingen [6, 15]. Opgemerkt moet worden dat de vermelde symptomen ook voorkomen bij mannen met een normaal testosteron gehalte, en andere oorzaken kunnen hebben dan testosterondeficiëntie. De klachten van testosterondeficiëntie kunnen aanzienlijk variëren, afhankelijk van de leeftijd van de man, de duur en de ernst van de testosterondeficiëntie.

Het testosteron gehalte wordt door veel fysiologische en pathologische factoren beïnvloed, zoals [13]: leeftijd, tijdstip van de dag; jaargetijde, acute ziekte, chronische ziekte, hoogte van de *sex hormone-binding globulin* (SHBG), me-

Tabel 1 Symptomen die kunnen passen bij adult-onset hypogonadisme

afname spierkracht, -massa
afname lichamelijke prestaties
lichte anemie, lage hematocriet
zweten, hot flushes
slaapstoornis
osteoporose
gynaecomastie
stijging lichaamsvet en body mass index
slechte concentratie en geheugen
moeheid/futloosheid
afname libido
erectiele disfunctie
afname seksuele gedachten
afname van de ochtenderecties
stemmingswisselingen/depressies
afname van zelfvertrouwen
daling testisvolume
daling ejaculaatvolume
verlies van lichaamsbehaarung in gezicht, oksel en regio pubis

dicatie, zoals opiaten, corticosteroiden en anti-epileptica, alcoholgebruik en regelmatige coïtus.

Tijdstip van de bepaling

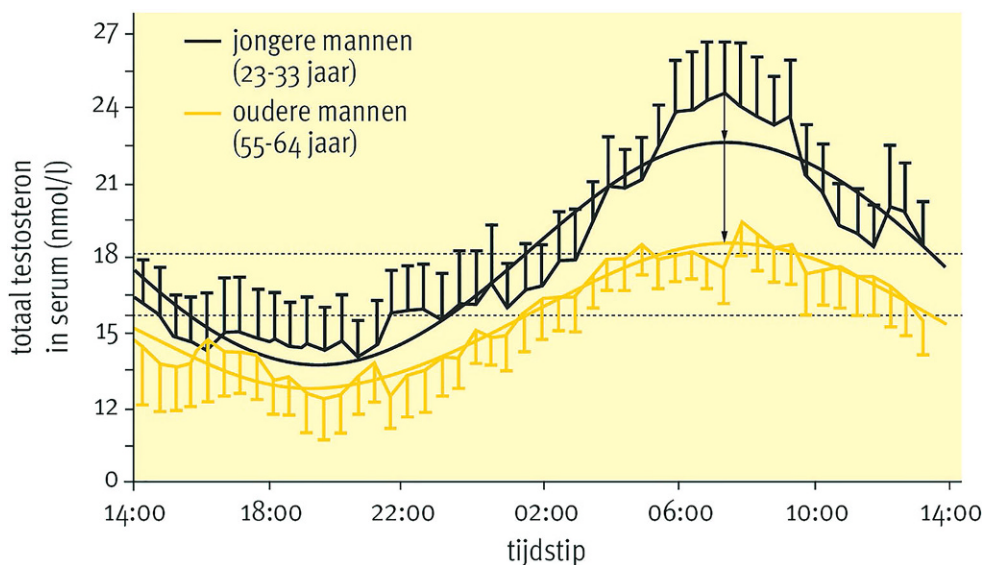
Vanwege de grote schommelingen gedurende de dag, door het circadiaanse ritme waarmee het testosteron wordt geproduceerd, dient het testosteron 's morgens tussen 07.00 en 11.00 uur te worden bepaald, bij voorkeur nuchter [1, 16]. 's Morgens liggen de waarden 20–40% hoger dan 's avonds (fig. 2). Bij een laag-normale waarde is een tweede bepaling zinvol, omdat bij een derde van de patiënten dan een normale waarde wordt gevonden. Met het ouder worden dalen de amplitude en het niveau van het circadiaanse ritme [17–19]. Omdat dit dagelijkse ritme kan blijven bestaan, geldt ook bij oudere mannen het advies om een testosteronbepaling rond 10.00 uur 's morgens te verrichten [20].

SHBG en het vrije testosteron; invloed van medicatie

Bij gezonde mannen circuleert slechts 2% van het totale testosteron (TT) in het bloed: het zogenoemde vrije testosteron (vrije T), dat het meest bioactief is en een halfwaardetijd heeft van 20 minuten. Bijna 60% is gebonden aan het *sex hormone-binding globulin* (SHBG). Dit is een eiwit dat door de lever wordt geproduceerd. Circa 38% is gebonden aan albumine. SHBG heeft een 100 keer zo sterke bindingscapaciteit voor het TT dan albumine dat heeft. Daarom is, hoewel de hoeveelheid SHBG veel geringer is dan de hoe-



Figuur 2 Het circadiaanse ritme van het testosteron in het serum van tien jonge gezonde mannen (*boven*) en acht oudere gezonde mannen (*onder*). De hoogste waarden worden gemeten tussen 06.00 en 10.00 uur en de laagste waarden tussen 17.00 en 21.00 uur [17]



veelheid albumine, de bindingscapaciteit van beide eiwitten voor het TT ongeveer gelijk [21].

Het TT dat aan albumine is gebonden, kan eenvoudig hiervan dissociëren in het capillaire bed van veel eindorganen. De hoeveelheid aan albumine gebonden testosteron (ABT) en het vrije T worden het zogenoemde *bioavailable T* genoemd en bedraagt ongeveer 40% van het TT (fig. 3; [22, 23]).

Bij gezonde mannen met een intacte HHG-as kan de SHBG-concentratie beïnvloed worden door verscheidene klinische afwijkingen en door het gebruik van bepaalde medicijnen. Hiermee verandert ook de spiegel van het circulerende TT (tab. 2).

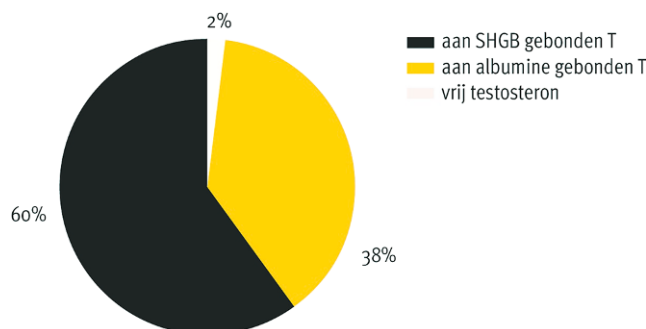
Het niet herkennen van deze factoren kan dus leiden tot een verkeerde inschatting van de androgene status van de patiënt. Daarom is de bepaling van het vrije T bij deze patiënten in feite de beste beoordeling van een hypogonadisme [18, 21]. Deze bepaling is echter ook met de meest gangbare methode van de *equilibrium dialysis assay* onbetrouwbaar, technisch moeilijk en relatief duur [24]. Daarom wordt aanbevolen om het vrije T te berekenen uit het TT, SHBG- en albuminegehalte volgens een rekenmethode die op een standaardformulier beschikbaar is via www.issam.ch/freetesto.htm [25]. Het albuminegehalte wordt hierbij als een constante in de formule ingebracht; het TT moet worden ingegeven met een punt, bijvoorbeeld 8.5 en niet 8,5 nmol/l.

Grenswaarde voor het totaaltestosteron (TT)

Er bestaat geen consensus over de ondergrens voor TT. In de EAU-richtlijn voor mannelijk hypogonadisme, en ook de *International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM)* geeft dit aan, wordt een ondergrens van 12,1 nmol/l aangehouden voor het serum-TT; voor het vrije testosteron

(vrije T) een waarde van 243 pmol/l. Deze grens is bepaald in een groep van meer dan 10.000 mannen van 19–40 jaar in een groot bevolkingsonderzoek met drie cohorten. Hierbij was de 2,5 percentiel de ondergrens [1, 26, 27]. *The Endocrine Society of Australia* hanteert een ondergrens van 10,4 nmol/l, evenals de *The Endocrine Society* [13, 28].

De prevalentie van hypogonadale symptomen is evenwel niet afhankelijk van een bepaalde grenswaarde voor TT: bij een TT < 15 nmol/l nemen klachten van libidoverlies en moeheid toe, terwijl depressie significant vaker optreedt bij mannen met een TT < 10,0 nmol/l. ED, dat veroorzaakt wordt door een samenspel van meerdere factoren, zoals metabole risico's, roken en depressie, neemt alleen toe bij een TT < 8 nmol/l. Kennelijk heeft ieder symptoom of eindorgaan zijn eigen grenswaarde voor TT [29–31]. Vermoedelijk hangt dit samen met de gevoeligheid van de AR en de lengte van de CAG-repeats in de verschillende eindorganen en bij de verschillende mannen [27, 32]. Er bestaat wel consensus over de ondergrens van 8 nmol/l. In het grijze gebied tussen 8 en 12 nmol/l hangt de indicatie tot behandeling af van de waarde van het vrije T. Ook in gevallen



Figuur 3 Schematisch overzicht van de hoeveelheid TT en de drie fracties ervan (normaalwaarden circulerend totaaltestosteron: 12–40 nmol/l) [22, 23]

van een discrepantie tussen het TT en de symptomen dient het vrije T bepaald te worden.

Er bestaan voornamelijk geen leeftijdsspecifieke referentiewaarden; de waarden van 12,1 tot 35–40 nmol/l gelden voor alle leeftijdsgroepen boven de puberteit en wisselen, afhankelijk van de gebruikte *immuno-assays*, ook nog eens per laboratorium [33]. Zowel de immuno-assay als de *mass spectrometrie* kunnen betrouwbare resultaten produceren, mits validatie plaatsvindt.

Om te kunnen differentiëren tussen primair en secundair hypogonadisme en om hypogonadisme bij volwassen mannen aan te tonen, is de bepaling van LH vereist. Zowel LH als TT dienen tweemaal bepaald te worden met daartussen een interval van 30 dagen [1].

Anamnese en vragenlijsten

De symptomen bij adult-onset hypogonadisme staan vermeld in tab. 1 en dienen bij de anamnese aan de orde te komen. De voornaamste symptomen zijn seksuele disfunctie, obesitas en moeheid. De gepubliceerde vragenlijsten zijn onbetrouwbaar, hebben een lage specificiteit en zijn niet effectief in *case-finding* [1]. Het is van belang acute, maar ook systemische, chronische ziekten uit te sluiten. Daarnaast is het vragen naar gebruik van corticosteroiden, marihuana, opiaten, alcohol en anabole steroïden een essentieel onderdeel van de anamnese.

Lichamelijk onderzoek

Vaste onderdelen bij het lichamelijk onderzoek zijn het bepalen van de body mass index (BMI), de taillemaat, de lichaamsbehaaringsgraad, gynaecomastie en het volume van de testes; verder penisonderzoek en rectaal onderzoek van de prostaat, zo nodig in combinatie met andere diagnostische methoden voor benigne prostaathyperplasie en prostaatcarcinoom.

Behandeling van male hypogonadisme

Testosterontherapie heeft als doel de serumtestosteronspiegels te herstellen op het fysiologische niveau van gezonde volwassen mannen. Er zijn niet voldoende data om het optimale niveau te bepalen, maar de *expert opinion* suggereert dat testosterontherapie het serumtestosteron op het mid-normale niveau dient te brengen van volwassenen, namelijk 17–20 nmol/l. Deze behandeling beoogt hiermee de fysiologische androgeenafhankelijke functies te herstellen en de kwaliteit van leven te verbeteren ofwel het gevoel van algemeen welbevinden, de seksuele functies, de spiersterkte en de botdichtheid.

De voornaamste indicaties zijn:

- vertraagde puberteit; aangeboren vormen als het Kallmann-syndroom en andere vormen van prepuberaal hypogonadisme;
- Klinefelter-syndroom;
- seksuele disfunctie en een laag testosterongehalte zonder respons op PDE5-remmers;
- osteoporose met hypogonadisme;
- hypopituitarisme;
- volwassen mannen met een laag testosterongehalte en klachten die passen bij hypogonadisme na vergeefse lifestyleveranderingen en behandeling van obesitas en comorbiditeiten.

De contra-indicaties zijn:

- lokaal voortgeschreden of gemetastaseerd prostaatcarcinoom;
- mannelijk borstkanker;
- actieve kinderwens;
- hematocriet > 0,54 %;
- ernstig hartfalen (*New York Heart Association Class IV*).

Resultaten van testosterontherapie

Bij mannen met adult-onset hypogonadisme kan testosterontherapie symptomen verbeteren, maar vele hypogonadale mannen hebben overgewicht en comorbiditeiten, zoals DM2 en hart- en vaatziekten. Daarom zijn lifestyleveranderingen, zoals gewichtsreductie, lichamelijke activiteit, alsmede behandeling van de comorbiditeiten belangrijker dan alleen testosterontherapie. Reductie van de BMI bij obese mannen gaat gepaard met een significante stijging van het serumtestosteron [34, 35]. Verbetering van de leefstijl heeft meer invloed op de risico's voor hart- en vaatziekten bij deze mannen dan alleen testosterontherapie.

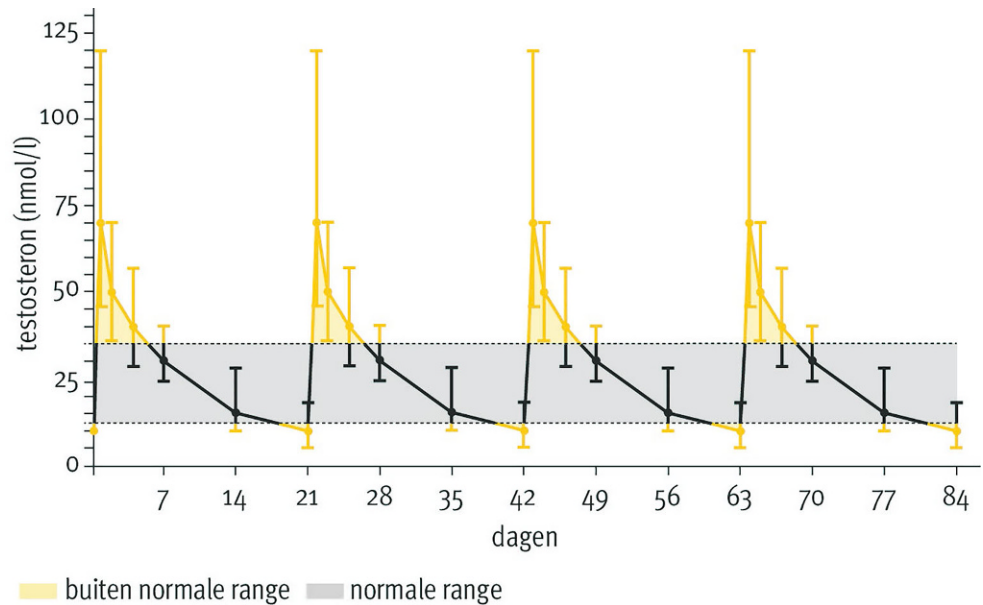
Testosterontherapie kan verscheidene gunstige effecten hebben op de lichaamssamenstelling, het metabolisme en op psychologische en seksuele parameters; de effecten zijn meestal bescheiden. Observatieve studies laten een correlatie zien tussen een genormaliseerde TT-spiegel en spiermassa en -kracht [36, 37]. Evenzo laat meta-analyse zien

Tabel 2 Belangrijke factoren die leiden tot een stijging of daling van het SHBG

stijging SHBG	daling SHBG
anti-epileptica	ernstig overgewicht
oestrogenen	testosterontherapie
hyperthyreoïdie	hypothyreoïdie
leverziekten	nefrotisch syndroom
veroudering	acromegalie
gebrek aan groeihormoon	insulineresistentie
→ het TT stijgt, het vrije T niet	→ het TT daalt, het vrije T niet



Figuur 4 Vergelijkende farmacokinetiek tussen Sustanon (geelzwarte lijn) en Nebido (grijs gebied) [22, 54, 55]



dat testosterontherapie de botdichtheid kan verbeteren; dit is ook bij mannen met het Klinefelter-syndroom aangetoond [36, 38, 39]. Verscheidene observationele studies met injecties met testosteron-undecanoaat tonen een reductie (4% per jaar) van lichaamsgewicht, BMI, taillemaat, visceraal vet en lipidenprofiel [40, 41].

Bij 23–36% van de mannen met seksuele disfuncties is het testosterongehalte verlaagd [42]. In drie recente *randomised controlled trials* (RCT's) is gebleken dat testosterontherapie de seksuele functies significant kan verbeteren, inclusief het seksueel verlangen, de opwinding en de erecties [43–45]. In een eveneens recente meta-analyse van RCT's aangaande testosterontherapie en seksuele functie bleek dat het positieve effect op de seksuele functies alleen optrad bij hypogonadale mannen met een TT < 8 nmol/l [46]. Dit effect treedt echter pas na maanden op, terwijl het gebruik van een PDE5-remmer voor ED meestal effectief is en snel werkt. Het gebruik van een PDE5I kan tevens het serum-TT doen stijgen [47]. Testosterontherapie bij mannen met een normaal TT is niet effectief.

Meta-analyses van RCT's hebben een significante positieve invloed aangetoond van testosterontherapie op stemming en depressieve symptomen [48, 49]. Het effect op cognitieve functies is nog niet eenduidig [1]. Een grote RCT liet geen verschil zien tussen placebo en testosterontherapie op cognitief functioneren [50].

Therapeutische mogelijkheden voor mannelijk hypogonadisme

De behandelaar beschikt over diverse preparaten die verschillen in de wijze van toediening, de farmacokinetiek en de mogelijke bijwerkingen. De keuze is een gezamenlijke beslissing van patiënt en arts [51]. Wereldwijd bestaan de volgende testosteronpreparaten:

- orale testosterontabletten;
- parenterale testosteronpreparaten;
- transdermale testosteronpreparaten;
- subdermale testosterondepots;
- buccale testosterontabletten.

Hier worden nu alleen de in Nederland beschikbare testosteronpreparaten besproken.

Orale testosterontabletten

Testosteronundecanoaat in oliezuur (andriol, capsules van 40mg) heeft als voordeel dat het eenvoudig oraal is in te nemen; het is verder niet toxisch en er bestaat uitgebreide ervaring mee. Het nadeel is de twee- tot driemaal daagse inname met een onvoorspelbare absorptie en grote fluctuaties van de T-spiegels in het serum tot gevolg. De resorptie is volledig afhankelijk van de gelijktijdige opname met een vette maaltijd, teneinde afbraak in de lever via het zogeheten *first pass*-effect te voorkomen. Overige orale middelen zijn in de meeste landen niet toegelaten wegens hepatotoxiciteit [52].

Parenterale testosteronpreparaten

Er zijn in Nederland twee injectiepreparaten beschikbaar met elk een eigen werkingsduur.

1. Een injectievloeistof in een ampul van 1 ml (250 mg/ml) bevat een mengsel van testosteronpropionaat 30 mg, -fenylpropionaat 60 mg, -isocaproaat 60 mg en -decanoaat 100 mg in olie (Sustanon®). De toediening geschiedt diep intramusculair iedere 2–3 weken één ampul van 1 ml. De nadelen zijn de grote fluctuaties van de T-serumspiegels gedurende 2–3 weken, wat onprettig voelt, met stemmingswisselingen en emotionele instabiliteit en het gevaar van erythrocytose tot 40%. Bij bepaalde risicogroepen, zoals mannen met DM2, rokers, obesitas en bij gevaar voor trombose, dient men derhalve extra voorzichtig te zijn met het voorschrijven van deze kortwerkende preparaten [53]. De farmacokinetiek is weergegeven in fig. 4. In de eerste 24–48 uur worden suprafysiologische piekconcentraties bereikt. Dit geldt ook voor de stijging van het oestradiol (E₂) tot tweemaal de bovengrens; dit is de vermoedelijke oorzaak van pijnlijke tepels en gynaecomastie. De halfwaardetijd bedraagt 4,5 dagen.
2. Een injectievloeistof in een ampul van 4 ml bevat 1.000 mg T-undecanoaat in olie (Nebido®). Dit preparaat heeft een halfwaardetijd van 33,9 dagen en heeft daardoor een aantal voordelen, zoals een fysiologische T-spiegel zonder toppen en minder vaak injecties (viermaal per jaar). Zie fig. 4 met de vergelijkende farmacokinetiek van Sustanon en Nebido. De nadelen zijn pijn ter plekke van de diepe intramusculaire intragluteale injecties en lokale bijwerkingen. Bij de injectie dient directe opname in het bloed te worden voorkomen, wegens gevaar van een pulmonale oliemicro-embolie (POME). POME komt zelden voor en is te herkennen aan onmiddellijk optredende aanvallen van hoesten, dyspneu, malaise, zweten, pijn op de borst en duizeligheid. De behandeling is symptoomgericht, bijvoorbeeld het toedienen van zuurstof. Het nadeel is verder de relatieve lange periode van *wash-out* zodra er bijwerkingen optreden [54, 55]. De kosten van Nebido worden deels vergoed; patiënten dienen een eigen bijdrage van 85,85 euro per ampul te betalen, wat nóg een nadeel is.

De aanbevolen startdosering is één ampul van 4 ml (1.000 mg). Het eerste toedieningsinterval kan voor het snel bereiken van een *steady state* worden teruggebracht naar zes weken. De streefwaarde voor het serumtestosteron ligt in het middelste/onderste derde deel van het normale bereik [56]. Uiteraard dragen de klinische symptomen bij aan een individueel injectie-intervalschema van 10–14 weken [29]. Vanwege het ontbreken van T-schommelingen is er geen speciaal tijdstip op de dag nodig voor controle van de T-spiegels in het serum.

Transdermale preparaten

De testosteron-gel (Androgel®, flacon van 88 g, sachets van 2,5 en 5 g; Tostran®, flacon van 60 g en Testavan®, flacon van 85,5 g) wordt eenmaal daags aangebracht op de onbehaarde huid, bij voorkeur 's morgens en op hetzelfde tijdstip. Het voordeel is de fysiologische serumtestosteronspiegel die door de dagelijkse toediening wordt bereikt. Het nadeel is het potentiële risico van overdracht naar vrouwen en kinderen. Ter preventie hiervan is goede voorlichting aan de patiënt noodzakelijk. De flacons met pompmechanisme hebben het voordeel van subtiële doseringsmogelijkheden met stapjes van 10 mg (Tostran®), 20,25 mg (Androgel®) en 23 mg (Testavan®) testosteronverhoging. Aandacht is nodig voor de juiste dosering teneinde te hoge spiegels te vermijden; in geval van een hoge BMI is doorgaans een hogere dosis nodig, aangezien obesitas de farmacokinetiek van deze transdermale preparaten lijkt te beïnvloeden [57].

Hypogonadisme en fertiliteit

Clomifeen

Er bestaat een toenemende interesse voor het gebruik van enclomifeencitraat voor de behandeling van mannelijk hypogonadisme en infertiliteit. Clomifeen is een selectieve oestrogenreceptormodulator (SERM), die de feedbackinhibitie van oestradiol op het niveau van de hypothalamus blokkeert. Dit leidt tot een stijging van de LH- en FSH-productie door de hypofyse, met vervolgens een stijging van de serumtestosteronspiegels en een stimulatie van de spermatogenese [58]. Clomifeen heeft een moleculaire structuur die lijkt op die van TT en oestradiol. Door zijn werkingsmechanisme kan clomifeen een oplossing bieden voor hypogonadale mannen met een kinderwens bij wie testosterontherapie gecontra-indiceerd is, omdat hierbij de spermatogenese wordt geremd. Clomifeen is vooralsnog uitsluitend geregistreerd voor ovulatoire disfunctie, in de praktijk wordt het evenwel al jaren toegepast voor infertiliteit en bij secundair hypogonadisme bij de man. Bij primair, hypergonadotroop hypogonadisme heeft clomifeen uiteraard geen zin.

In een studie over clomifeetherapie bij mannelijk hypogonadisme werd een gemiddelde stijging van het TT van 210% gezien [59]. De respons is het grootst bij hypogonadale mannen onder de 55 jaar met een door angst en werkstress veroorzaakte stijging van het cortisol. Een overmaat aan cortisol onderdrukt de HHG-as waardoor een daling van het LH en het TT optreedt [60]. Clomifeen kan dit tegengaan. De aanbevolen dosering is 50 mg om de dag of 25 mg per dag.



HCG-therapie

HCG-therapie gaat gepaard met hogere kosten dan testosterontherapie. Er bestaat onvoldoende kennis over de therapeutische effecten en bijwerkingen van deze behandeling op de lange termijn. Daarom kan de HCG-therapie niet worden aanbevolen voor langetermijnbehandeling bij mannelijk hypogonadisme, tenzij het doel is de fertiliteit te verbeteren [1].

Risicofactoren bij testosterontherapie

Artsen zijn vaak terughoudend in het aanbieden van testosterontherapie, met name bij oudere mannen, vanwege mogelijke risico's van deze behandeling. De meeste twijfel bestaat over de mogelijke gevolgen voor de prostaat en voor hart- en vaatziekten (HVZ). Eerder zijn de contra-indicaties reeds vermeld.

Risico op prostaatkarcinoom

RCT's met een korte follow-up ondersteunen de hypothese dat testosterontherapie niet leidt tot veranderingen in de histologie van de prostaat [61]. Observatieve studies laten zien dat de behandeling het risico op prostaatkarcinoom niet verhoogt en ook niet resulteert in agressievere prostaattumoren [61, 62]. In een recente meta-analyse werd geen stijging van de *International Prostate Symptom Score* (IPSS) gezien, geen stijging van abnormale PSA-waarden en geen toename van prostaatkarcinoom [63]. Symptomatische hypogonadale mannen die curatief zijn behandeld, hetzij operatief dan wel door brachytherapie of uitwendige bestraling, komen onder voorwaarden in aanmerking voor testosterontherapie: er moet sprake zijn van een laag risico op prostaatkarcinoomrecidief, geen meetbaar PSA sinds een jaar na behandeling, geen vermoeden van een lokaal recidief of metastasering [64, 65]. Langetermijndata hieromtrent zijn nog niet beschikbaar via RPCT's.

Hart- en vaatziekten (HVZ)

Zowel ED als een laag TT zijn beide een onafhankelijke biomarker voor cardiovasculaire ziekten; hetzelfde geldt voor cardiovasculaire mortaliteit en voor mortaliteit in het algemeen [66]. Een laag TT is dus een marker voor een slechte algemene gezondheidsstatus. Mid-normale endogene TT-spiegels zijn gecorreleerd met de laagste mortaliteit [67]. Een zeer recent onderzoek toonde een significant verhoogde mortaliteit bij mannen met een laag TT en het metabool syndroom [68]. Er bestaat enige controverse over cardiovasculaire bijwerkingen van testosterontherapie. Een recente zeer uitgebreide meta-analyse van 93 RCT's

toonde geen causaal verband tussen testosterontherapie en cardiovasculaire bijwerkingen [69]. Hetzelfde geldt voor de relatie tussen testosterontherapie en veneus trombo-embolisme [70]. Een recente langetermijnstudie met een follow-up van 6,5 jaar liet een significante verbetering zien van de cardiovasculaire risicofactoren en een daling van de cardiovasculaire mortaliteit [71]. Langetermijnstudies zijn nodig voor het definitieve antwoord. Ter voorkoming van cardiovasculaire bijwerkingen is het van belang een juiste diagnose te stellen, mid-normale en geen hoog-normale T-spiegels te bereiken en een hematocriet > 0,54 te vermijden. De *European Medicines Agency* (EMA) heeft in consensus verklaard dat er geen consistent bewijs is voor een toegenomen risico voor cardiovasculaire bijwerkingen door testosterontherapie [1].

Er zijn wel subgroepen van mannen die een verhoogd risico op HVZ laten zien, namelijk broze mannen ouder dan 65 jaar, mannen die reeds cardiovasculair belast zijn en mannen met een te hoog gedoseerde testosterontherapie [69]. Het is wel belangrijk dat in geval van een risicogroep testosterontherapie pas kan starten na advies van een cardioloog.

Obstructieve slaapapneu (OSA)

Er is geen consistent bewijs voor een relatie tussen testosterontherapie en OSA. Er is ook geen bewijs dat testosterontherapie kan leiden tot het begin of verergering van OSA [72]. Verdere studies zijn wel noodzakelijk.

Het monitoren van de behandeling

Het doel van het monitoren van testosterontherapie is het zorgvuldig volgen van veranderingen van de symptomen en het tijdig herkennen van eventuele bijwerkingen. Er zijn onvoldoende data voor het vaststellen van de optimale serumtestosteronspiegel. Volgens de *expert opinion* dient de behandeling de mid-normale serumtestosteronwaarde te bereiken voor de specifieke leeftijdsgroep, maar die is dus niet bekend. Het optimale schema voor monitoring is afhankelijk van het gebruikte preparaat; in het algemeen dient de respons op de behandeling te worden onderzocht na 3, 6 en 12 maanden na start van de behandeling en daarna jaarlijks. Verbetering van het seksuele verlangen, klachten van moeheid en een sombere stemming treden vaak binnen vier weken op; verbetering van de erectiele functie kan wel zes maanden op zich laten wachten [36]. Bij ontbreken van respons is stoppen van de behandeling en heroverwegen van de diagnose raadzaam. Specifiek komen de volgende aspecten aan de orde, zie ook de contra-indicaties:



- *De hematocriet (Ht)* Een verhoogde Ht is de meest frequente bijwerking; de klinische betekenis is nog onduidelijk, maar zou kunnen leiden tot trombose [73]. Het effect van erytropoëse wordt zichtbaar na drie maanden en piekt bij 12 maanden. Bij een Ht > 0,54 dient de testosterontherapie te worden verlaagd of gestaakt. Soms is tevens een aderlating van 500 ml bloed noodzakelijk. De bloedafname ter bepaling van de Ht dient zonder veneuze stuwung plaats te vinden [74].
- *Prostaatonderzoek* Testosterontherapie leidt tot een marginale stijging van het PSA en prostaatvolume met een plateau na 6–12 maanden [36]. Talrijke meta-analyses laten geen verhoogd risico op prostaatcarcinoom zien [1]. Toch zijn er onvoldoende data uit langetermijnonderzoek om de ontwikkeling van prostaatcarcinoom door testosterontherapie volledig uit te sluiten. Derhalve is monitoring van de prostaat noodzakelijk en zonodig nader onderzoek.
- *Cardiovasculaire status* Bij mannen met reeds bestaande HVZ is een zorgvuldige overweging vereist bij het starten van de testosterontherapie, die bestaat uit onder meer het vaststellen van cardiovasculaire symptomen. Bij chronisch hartfalen kan een exacerbatie optreden met vochtretentie [75].
- *Botdichtheid* De botdichtheid behoeft alleen gecontroleerd te worden indien deze al voor de behandeling abnormaal was. Een toename is al na zes maanden zichtbaar, met een verdere toename gedurende drie jaar [36].

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Literatuur

1. Dohle GR, Arver S, Bettocchie C, Kliesch S, Punab MRW de. Male hypogonadism. EAU Guideline, band 2018. European Association of Urology; 2018.
2. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Impot Res.* 2009;21(1):1–8.
3. Khera M, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, et al. Diagnosis and treatment of testosterone deficiency: recommendations from the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med.* 2016;13(12):1787–804.
4. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2005;26(6):833–76.
5. Wu F, Tajar A, Pye S. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2737–45.
6. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, Travison TG, Clark RV, Williams RE, et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3870–7.
7. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):724–31.
8. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(2):622–6.
9. Pitteloud N, Durrani S, Raivio T, Sykiotis GP. Complex genetics in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Front Horm Res.* 2010;39:142–53.
10. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros J-J, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol.* 2005;48(1):1–4.
11. Zitzmann M. Mechanisms of disease: pharmacogenetics of testosterone therapy in hypogonadal men. *Nat Clin Pract Urol.* 2007;4(3):161–6.
12. Canale D, Caglieresi C, Moschini C, Liberati CD, Macchia E, Pinchera A, et al. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. *Clin Endocrinol (oxf).* 2005;63(3):356–61.
13. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2536–59.
14. Wang C, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):534–43.
15. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010;363(2):123–35.
16. Caronia LM, Dwyer AA, Hayden D, Amati F, Pitteloud N, Hayes FJ. Abrupt decrease in serum testosterone levels after an oral glucose load in men: implications for screening for hypogonadism. *Clin Endocrinol (oxf).* 2013;78(2):291–6.
17. Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM, Vora JP, Fraser WD. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol (oxf).* 2003;58(6):710–7.
18. Buvat J, Maggi M, Gooren L, Guay AT, Kaufman J, Morgentaler A, et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med.* 2010;7(4 Pt 2):1627–56.
19. Earle CM, Stuckey BGA. Biochemical screening in the assessment of erectile dysfunction: what tests decide future therapy? *Urology.* 2003;62(4):727–31.
20. Hackett G, Kirby M, Edwards D, Jones TH, Wylie K, Osseigening N, et al. British society for sexual medicine guidelines on adult testosterone deficiency, with statements for UK practice. *J Sex Med.* 2017;14(12):1504–23.
21. Corona G, Rastrelli G, Forti G, Maggi M. Update in testosterone therapy for men. *J Sex Med.* 2011;8(3):639–54. quiz 655.
22. Lelifeld HHJ. Late-onset hypogonadisme, een nieuwe ziekte? Een monografie. Den Haag: Academic Pharmaceutical Productions; 2013.
23. Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med.* 2013;10(1):245–84.
24. Rosner W, Auchus R, Azziz R. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *Clin Endocrinol.* 2007;92(2):405–13.



25. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3666–72.
26. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, Travison TG, Coviello A, Orwoll E, et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2430–9.
27. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male.* 2015;18(1):5–15.
28. Yeap BB, Grossmann M, McLachlan RI, Handelsman DJ, Wittert GA, Conway AJ, et al. Endocrine Society of Australia position statement on male hypogonadism (part 1): assessment and indications for testosterone therapy. *Med J Aust.* 2016;205(4):173–8.
29. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4335–43.
30. Berglund LH, Prytz HS, Perski A, Svartberg J. Testosterone levels and psychological health status in men from a general population: the Tromsø study. *Aging Male.* 2011;14(1):37–41.
31. Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ. Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3813–7.
32. Schneider G, Nienhaus K, Gromoll J, Heuft G, Nieschlag E, Zitzmann M. Aging males' symptoms in relation to the genetically determined androgen receptor CAG polymorphism, sex hormone levels and sample membership. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35(4):578–87.
33. Vermeulen A. Androgen replacement therapy in the aging male - a critical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2380–90.
34. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(3):445–55.
35. Eriksson J, Haring R, Grarup N, Vandenput L, Wallaschowski H, Lorentzen E, et al. Causal relationship between obesity and serum testosterone status in men: A bi-directional mendelian randomization analysis. *PLoS ONE.* 2017;12(4):e176277.
36. Saad F, Aversa A, Isidori AM, Zafalon L, Zitzmann M, Gooren L. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(5):675–85.
37. Storer TW, Woodhouse L, Magliano L, Singh AB, Dzekov C, Dzekov J, et al. Changes in muscle mass, muscle strength, and power but not physical function are related to testosterone dose in healthy older men. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(11):1991–9.
38. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (oxf).* 2005;63(3):280–93.
39. Shanbhogue VV, Hansen S, Jørgensen NR, Brixen K, Gravholt CH. Bone geometry, volumetric density, microarchitecture, and estimated bone strength assessed by HR-pQCT in Klinefelter syndrome. *J Bone Miner Res.* 2014;29(11):2474–82.
40. Saad F, Haider A, Doros G, Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity (Silver Spring);* 2013 Oct; 21(10):1975–81.
41. Zitzmann M, Mattern A, Hanisch J, Gooren L, Jones H, Maggi M. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men. *J Sex Med.* 2013;10(2):579–88.
42. Isidori AM, Buvat J, Corona G, Goldstein I, Jannini EA, Lenzi A, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment - a systematic review. *Eur Urol.* 2014;65(1):99–112.
43. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Cauley JA, et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med.* 2016;374(7):611–24.
44. Brock G, Heiselman D, Maggi M, Kim SW, Rodríguez Vallejo JM, Behre HM, et al. Effect of testosterone solution 2% on testosterone concentration, sex drive and energy in hypogonadal men: results of a placebo controlled study. *J Urol.* 2016;195(3):699–705.
45. Hackett G, Cole N, Bhartia M, Kennedy D, Raju J, Wilkinson P. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone Undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. Placebo in a population of men with type 2 diabetes. *J Sex Med.* 2013;10(6):1612–27.
46. Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Meta-analysis of results of testosterone therapy on sexual function based on international index of erectile function scores. *Eur Urol.* 2017;72(6):1000–11.
47. Spitzer M, Bhasin S, Travison TG, Davda MN, Stroh H, Basaria S. Sildenafil increases serum testosterone levels by a direct action on the testes. *Andrology.* 2013;1(6):913–8.
48. Giltay EJ, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJG, Saad F, Kalinchenko SY. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J Sex Med.* 2010;7(7):2572–82.
49. Amanatkar HR, Chibnall JT, Seo B-W, Manepalli JN, Grossberg GT. Impact of exogenous testosterone on mood: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ann Clin Psychiatry.* 2014;26(1):19–32.
50. Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Ellenberg SS, Gill TM, Shumaker SA, et al. Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. *JAMA.* 2017;317(7):717–27.
51. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60(11):1451–7.
52. Nieschlag E. Is methyltestosterone no longer used therapeutically? *Dtsch Med Wochenschr.* 1981;106(36):1123–5.
53. Ohlander SJ, Varghese B, Pastuszak AW. Erythrocytosis following testosterone therapy. *Sex Med Rev.* 2018;6(1):77–85.
54. Wang C, Harnett M, Dobs AS, Swerdloff RS. Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial. *J Androl.* 2010;31(5):457–65.
55. Cantrill JA, Dewis P, Large DM, Newman M, Anderson DC. Which testosterone replacement therapy? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1984;21(2):97–107.
56. Morales A, Nieschlag E, Schubert M, Yassin AA, Zitzmann M, Oettel M. Clinical experience with the new long-acting injectable testosterone undecanoate. Report on the educational symposium on the occasion of the 5th World Congress on the Aging Male, 9–12 February 2006, Salzburg, Austria. *Aging Male.* 2006;9(4):221–7.
57. Dobs A, Norwood P, Potts S, Gould E, Chitra S. Testosterone 2% gel can normalize testosterone concentrations in men with low testosterone regardless of body mass index. *J Sex Med.* 2014;11(3):857–64.
58. Ramasamy R, Scovell JM, Kovac JR, Lipshultz LI. Testosterone supplementation versus clomiphene citrate for hypogonadism: an age matched comparison of satisfaction and efficacy. *J Urol.* 2014;192(3):875–9.

59. Taylor F, Levine L. Clomiphene citrate and testosterone gel replacement therapy for male hypogonadism: efficacy and treatment cost. *J Sex Med.* 2010;7(1 Pt 1):269–76.
60. Guay AT, Jacobson J, Perez JB, Hodge MB, Velasquez E. Clomiphene increases free testosterone levels in men with both secondary hypogonadism and erectile dysfunction: who does and does not benefit? *Int J Impot Res.* 2003;15(3):156–65.
61. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(19):2351–61.
62. Baillargeon J, Kuo Y-F, Fang X, Shahinian VB. Long-term exposure to testosterone therapy and the risk of high grade prostate cancer. *J Urol.* 2015;194(6):1612–6.
63. Corona G, Sforza A, Maggi M. Testosterone replacement therapy: long-term safety and efficacy. *World J Mens Health.* 2017;35(2):65–76.
64. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol.* 2004;172(3):920–2.
65. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer.* 2007;109(3):536–41.
66. Muraleedharan V, Jones TH. Testosterone and mortality. *Clin Endocrinol (oxf).* 2014;81(4):477–87.
67. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SAP, Handelsman DJ, Hankey GJ, Almeida OP, et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):E9–E18.
68. Laouali N, Brailly-Tabard S, Helmer C, Ancelin M-L, Tzourio C, Singh-Manoux A, et al. Testosterone and all-cause mortality in older men: the role of metabolic syndrome. *J Endocr Soc.* 2018;2(4):322–35.
69. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Testosterone and cardiovascular risk: meta-analysis of interventional studies. *J Sex Med.* 2018;15(6):820–38.
70. Corona G, Dicuio M, Rastrelli G, Maseroli E, Lotti F, Sforza A, et al. Testosterone treatment and cardiovascular and venous thromboembolism risk: what is 'new'? *J Investig Med.* 2017;65(6):964–73.
71. Traish AM, Haider A, Haider KS, Doros G, Saad F. Long-term testosterone therapy improves cardiometabolic function and reduces risk of cardiovascular disease in men with hypogonadism. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017;22(5):414–33.
72. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med.* 2007;4(5):1241–6.
73. Holmegard HN, Nordestgaard BG, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. *J Thromb Haemost.* 2014;12(3):297–305.
74. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, Green AR, Harrison C, Hunt B, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol.* 2005;130(2):174–95.
75. Pugh PJ, Jones RD, West JN, Jones TH, Channer KS. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart.* 2004;90(4):446–7.

Hermanus H.J. Leliefeld uroloog-androloog

Gert R. Dohle uroloog, hoofd sector Andrologie

