



Wanneer en hoe testosteron toedienen ?

Dr Inge Gies

Dr David Unuane



Universitair Ziekenhuis Brussel

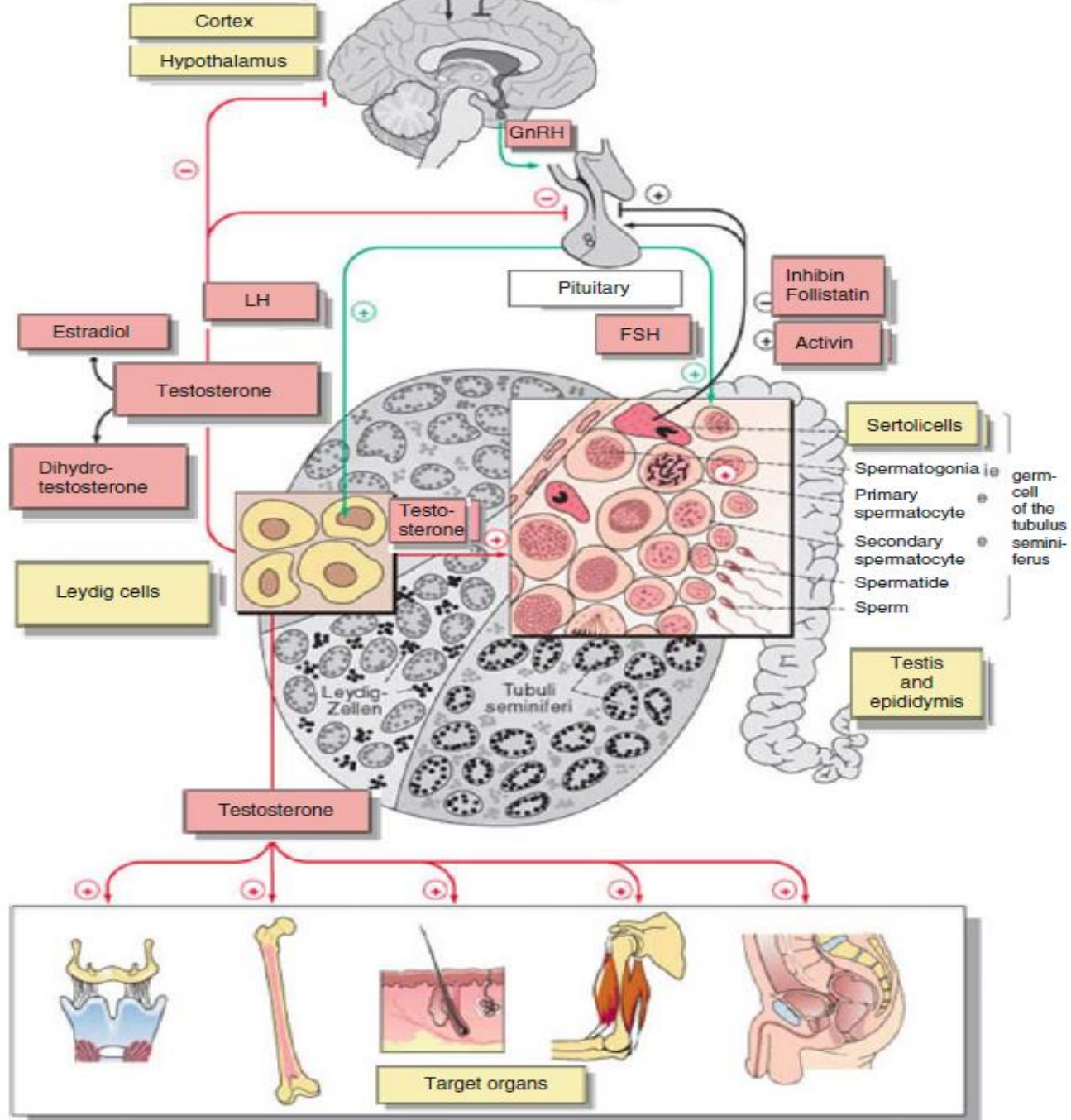


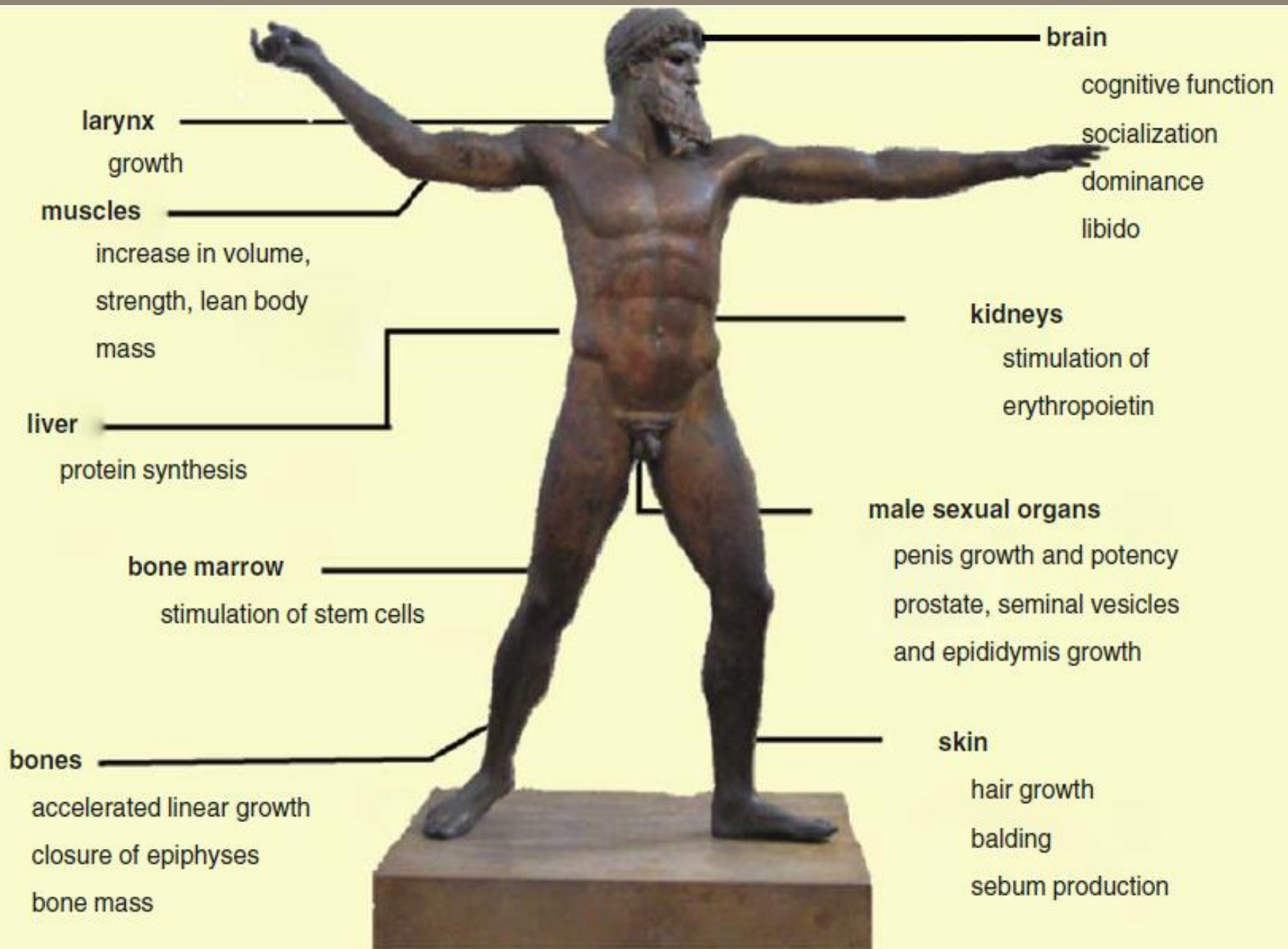
Vrije Universiteit Brussel

KLINIEFELTER
KLINIEK 

Overzicht

- **Fysiologie:**
 - Aanmaak van testosteron
 - Effecten van testosteron
- **Testosteron op kinderleeftijd**
 - Normale productie
 - Gegevens bij Klinefelter syndroom
 - Indicaties behandeling
- **Testosteron op volwassen leeftijd**
 - Wanneer behandelen
 - Bijwerkingen
 - Toedieningsvormen





Wanneer wordt testosteron aangemaakt op kinderleeftijd ?



Rol ontwikkeling
externe genitalia



Groei externe genitalia



Ontwikkeling van
secundaire geslachts-
kenmerken

Foetale testosteron bij KS



Rol ontwikkeling externe genitalia

- Etiogenesis cryptorchidie
- Etiogenesis micropenis

Foetale testosteron bij KS



Table 1 Cryptorchidism in Klinefelter syndrome

Author (ref no)	Age group	Frequency
Bastida et al. (13)	0.8–12.6 years with KS	11/16 referrals

4,5 – 60% van KS heeft cryptorchidie

Sasagawa et al. (16)	Prepubertal boys with KS	1/20 (5%)
----------------------	--------------------------	-----------

KS, Klinefelter syndrome.

Foetale testosteron bij KS



Table 2 Microphallus in Klinefelter syndrome (KS)

Author (ref no)	Age group	Characteristic	Frequency
Bastida et al. (16)	0.8–12.6 years	Small genitalia	2/16 referrals

**Gemiddelde penislengte - 0,9 SD
neonataal (-2,0 - +1,0 SD)**

Robinson et al. (18)	2–16 years of age	Less than Prader mean for age	15/16 (94%)
-------------------------	-------------------	----------------------------------	-------------

Neonatale testosteron bij KS

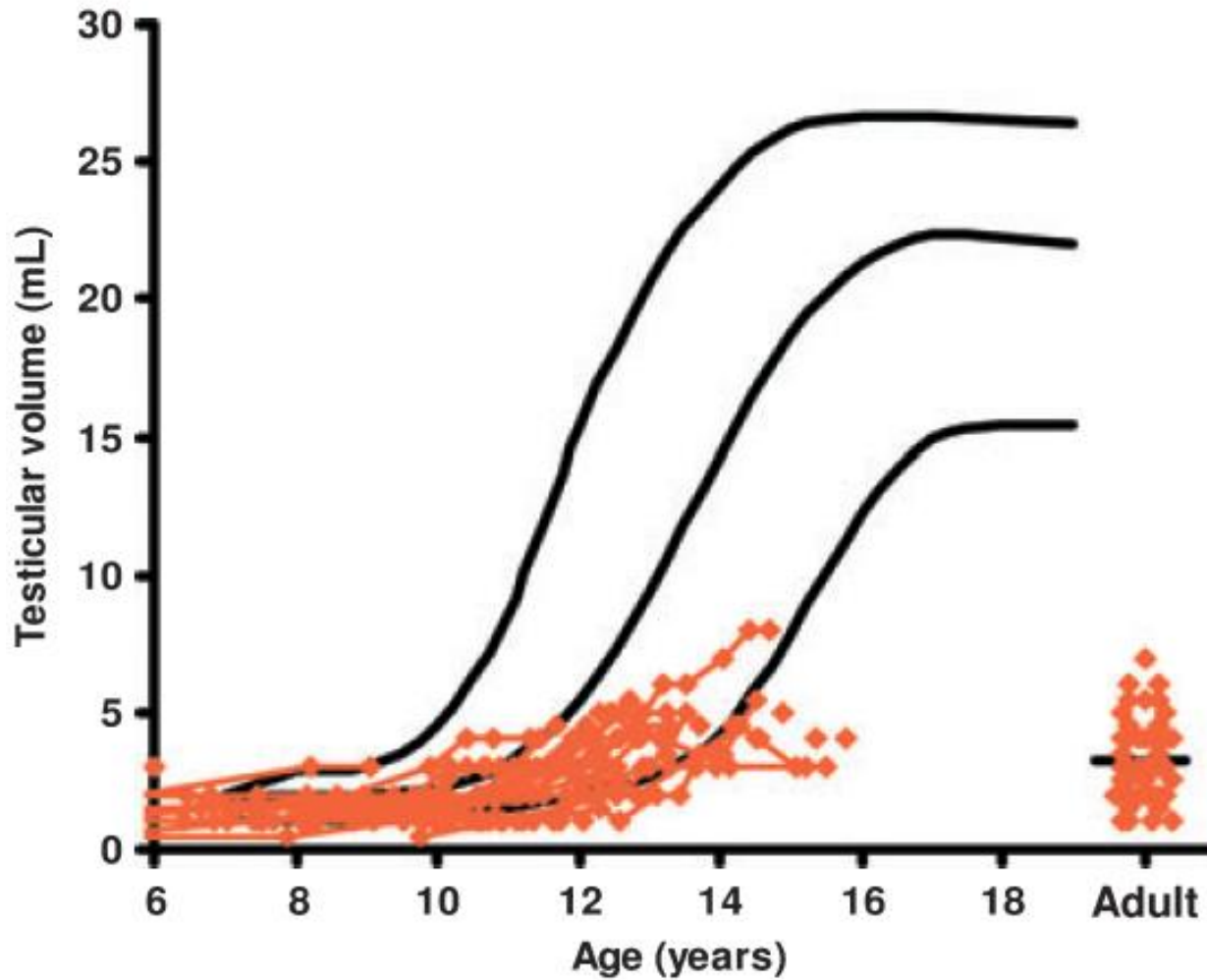


Table 3 Testosterone values in neonates with KS during neonatal surge

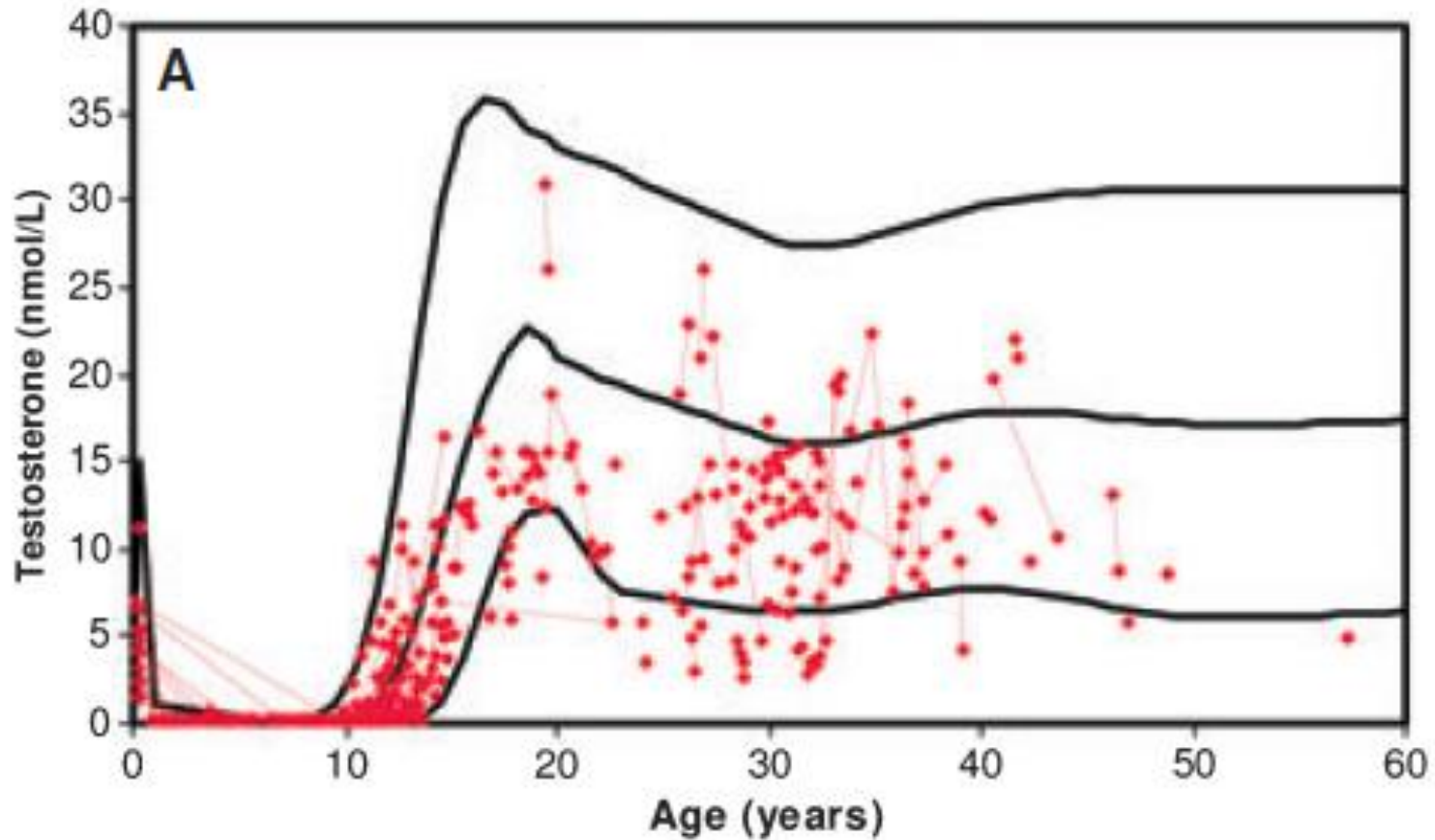
Author (ref no)	Age KS infants (N)	Value KS infants (as listed in paper)	Value KS converted nmol/L	Value normal reference (as listed)	Value normal reference converted nmol/L	Age normal reference (N)
Lahlo et al.						(N = 215)
Aksgren et al.						(N = 613)
		= 2.2–11.2 nmol/L				
Ross et al. (12)	1.5–3 m (N = 8)	110.43 ± 46.08 ng/dL* (X ± SEM) Range = 2–447 ng/dL	3.83 ± 1.6	0.07–15.51	120–580 ng/dL	4.16–20.13 Upper and lower limits of neonatal surge

Normale 'mini-puberteit' bij KS

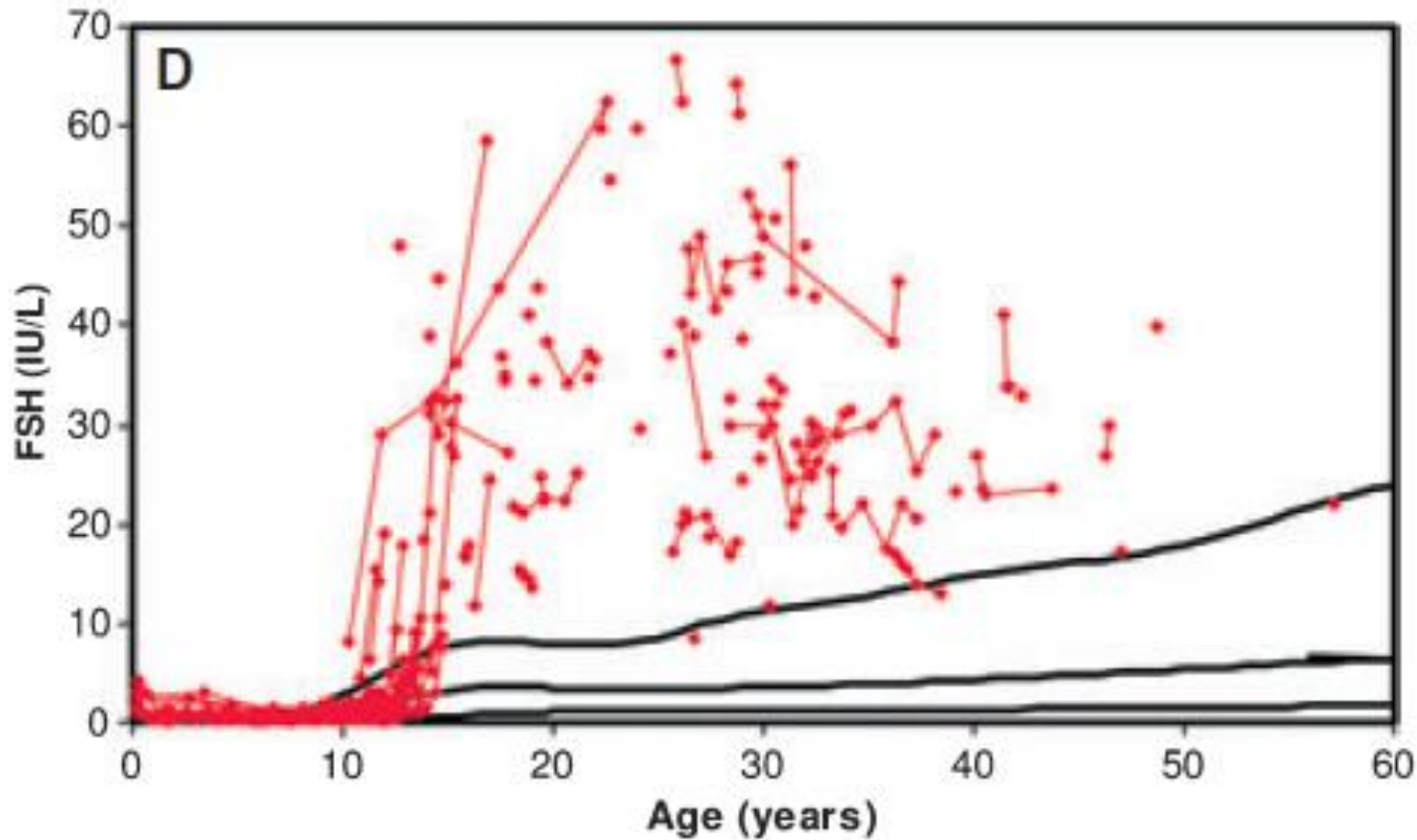
Puberteit



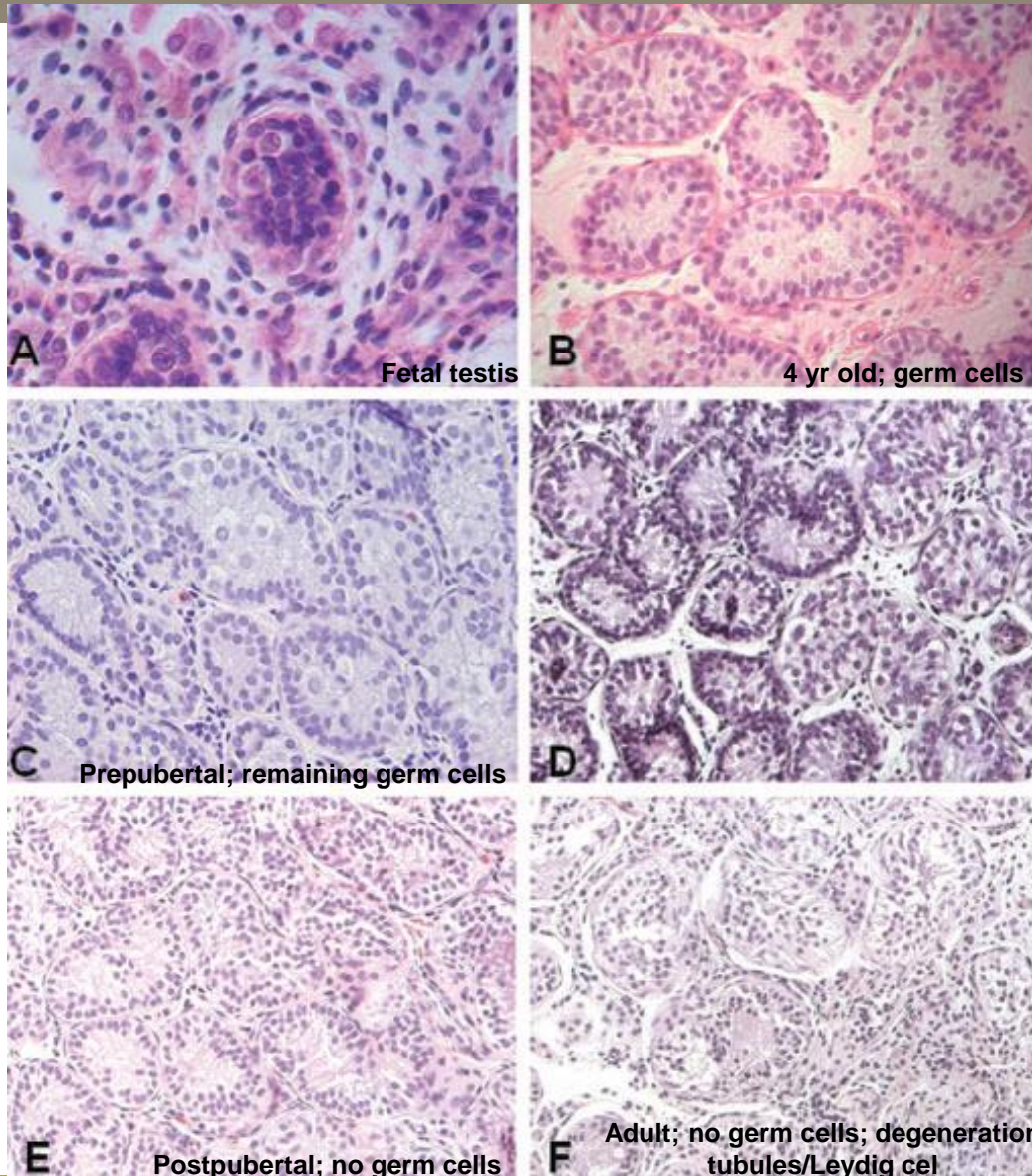
Puberteit



Puberteit



Histologische veranderingen



Doel testosteroone behandeling

- Puberteit:

- Ontwikkeling secundaire geslachtskenmerken
- Vermijden psychologisch ongemak
- Vermijden complicaties twa testosteroone tekort:
 - Abdominale vetopstapeling
 - Verminderde spierkracht
 - Osteoporose
 - Gynaecomastie

Effect testosteron behandeling bij KS jongeren: resultaten literatuur

- Toename in energie, betere concentratie en humeur
- Minder psychosociale problemen
- Toename in vetmassa, spiermassa, spierkracht, sexuele activiteit

Invloed op fertiliteit

Patient no.	Testosterone replacement	Duration (yr)	Duration off testosterone prior to TESE (months)	Age at TESE (yr)	TESE outcome
1	Testosterone enanthate	12	6	32	No sperm
2	Testosterone enanthate	2	12	52	No sperm
3	Testosterone enanthate, testosterone gel	14	23	38	No sperm
4	Testosterone enanthate	2	12	44	Sperm
5	Testosterone enanthate, testosterone gel	2	34	38	No sperm



- Testosteron veroorzaakt inhibitie van spermatogoniale maturatie tijdens spermatogenese
- Reversibiliteit hiervan bij KS ?

Conclusie testosteron op kinderleeftijd

- Neonataal
 - Kinderleeftijd
- } Testosterone is géén standaardbehandeling
- Puberteit
 - Testosterone substitutie therapie op te starten
 - Altijd bespreking fertiliteitspreserverende mogelijkheden alvorens behandeling op te starten

Overzicht

- *Fysiologie:*
 - *Aanmaak van testosteron*
 - *Effecten van testosteron*
- *Testosteron op kinderleeftijd*
 - *Normale productie*
 - *Gegevens bij Klinefelter syndroom*
 - *Indicaties behandeling*
- **Testosteron op volwassen leeftijd**
 - **Waarom behandelen**
 - **Wanneer behandelen**
 - **Bijwerkingen**
 - **Toedieningsvormen**

Waarom behandelen ?

- Verminderen vetmassa en toename spiermassa.
 - Daling risico obesitas, GGT en diabetes.
- Verbetering botdichtheid.
 - Daling risico osteoporose.
- Verbetering libido en seksuele activiteit.

- Bhasin et al J Clin Endocrinol Metab 1997
- Behre et al J Clin Endocrinol Metab 1997

Waarom behandelen ?

- Minder irritabiliteit.
- Verbetering gemoedstoestand.
- Meer energie en minder vermoeid.
- Meer kracht en uithouding.
- Verbetering concentratie.

- Nielsen et al. Clin Genet 1988
- Wang et al. J Clin Endocrinol Metab 2000
- Cherrier et al. Neurology 2001
- Simm et al. J Pediatr Endocrinol Metab 2006

Waarom behandelen ?

- Geen invloed op infertiliteit, gynaecomastie of testisvolume.

Wanneer behandelen ?

- Begin stadium puberteit (stijging gonadotrofine LH,FSH).
- Eventueel uitstel indien spermaextractie (cryopreservatie) voorzien is.

Hoe lang?

- Levenslang om complicaties ten gevolge van hypogonadisme te voorkomen:
 - Bv; osteoporose, obesitas, diabetes (of metabool syndroom).

Hoeveel?

- **Doel:**
 - Normale LH, FSH en testosteron concentratie.
 - Verder afhankelijk van kliniek.
- **Opvolging:**
 - Initieel na **3 en 6-12** maanden na opstarten therapie.
 - Indien goede klinische respons en geen significante bijwerkingen **jaarlijks**.

Bijwerkingen?

- Puberteit gerelateerd:
 - Acne.
 - Verbale of fysieke agressie.
 - Vroegtijdige sluiting epifyse (bij overbehandeling).

Bijwerkingen?

- **Prostaat gerelateerd:**
 - Exacerbatie benigne prostaat hypertrofie vooral bij mannen boven 50 jaar.
 - Geen significante toename in incidentie prostaatkanker of toename PSA.

Fernandez-Balsells et al. J Clin Endocrinol Metab. 2010

Bijwerkingen?

- Slaap apneu.
- Erythrocytosis:
- Huidirritaties.
- Secundaire blootstelling (gel).

Bijwerkingen?

- Opvolging mogelijke bijwerking:
→ Klinisch (multidisciplinair).

Bijwerkingen?

- Transrectale prostaat onderzoek (eventueel echografisch) + PSA (afhankelijk van leeftijd):
 - **voor** opstarten therapie.
 - **3 maanden na** opstarten therapie.
 - nadien **jaarlijks**.

Bijwerkingen?

- **Hematologie:**

- Doel: hematocriet, RBC, Hb: binnen normale limieten houden

- Controle:

- **voor** opstarten therapie.
- **3 maanden na** opstarten therapie.
- nadien **jaarlijks**.

- Zitzmann et al J Clin Endocrinol Metab 2004
- Wang et al. Int J Androl 2009

Welk type TRT?

- **Transdermaal:**
 - Androstanolon (andractim®).
 - Testosteron (androgel®, itnogen®, testim®).
- **Intramusculair:**
 - Testosteron undecanoaat (nebido®)
 - Testosteron deconaat (sustanon®)
- **Oraal:**
 - Mesterolone (proviron®)
 - Testosteron undecanoaat (testocaps®)

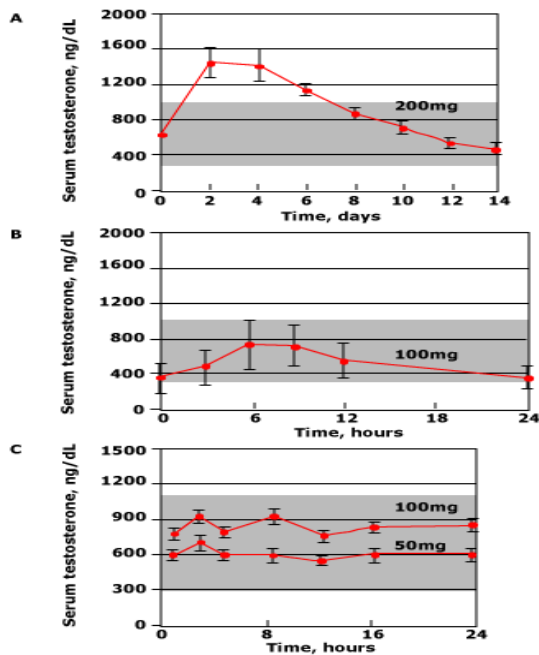
TABLE 2. Testosterone preparations available and suggested dosages for adults

Substance	Brand name (manufacturer)	Format	Route of administration	Suggested dose
Testosterone undecanoate	Andriol (Organon, Oss, The Netherlands)	40-mg capsule	Oral	120–160 mg/d
Testosterone undecanoate	Nebido (Schering, Berlin, Germany)	1000-mg injection	Intramuscular	1000 mg every 9–16 wk
Testosterone enanthate	Testoviron (Schering, Berlin, Germany)	250-mg injection	Intramuscular	250 mg every 2–4 wk
Testosterone	Testim (Ipsen, Paris, France)	Gel	Skin	50 mg/d
Testosterone	Testogel (Laboratoires Besins, Paris, France)	Gel	Skin	50 mg/d
Testosterone	Tostran (ProStrakan, Galashiels, UK)	Gel	Skin	40–60 mg/d
Testosterone	Implants (Organon, Oss, The Netherlands)	Pellets	Subcutaneous	400–800 mg every 4–6 months
Testosterone	Striant (Columbia Laboratories, Livingston, NJ)	Buccal adhesive	Buccal	60 mg/d
Testosterone	Androderm (Watson Pharma Inc., Corona, CA)	Transdermal patch	Skin	5–15 mg/d
Testosterone	Testoderm (Alza Corp., Mountain View, CA)	Transdermal patch	Scrotal skin	2.5–10.0 mg/d

For children and adolescents, lower doses should be given (118). Some preparations are not available in all countries.

Groth et al. J Clin Endocrinol Metab 2013

Serum testosterone concentrations during the course of chronic administration of three different testosterone preparations to hypogonadal men



A) During 14 days following the injection of 200 mg of testosterone enanthate. B) During the 24 hours after application of one or two testosterone patches that deliver approximately 5 mg of testosterone each. C) During the 24 hours after application of a testosterone gel containing 50 or 100 mg of testosterone.

Data from: Snyder, PJ, Lawrence, DA. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 51:1335. Dobs, AS, Meikle, AW, Arver, S, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3469. Swerdloff, RS, Wang, C, Cunningham, G, Dobs, A. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4500.

UpToDate

Besluit

- Start behandeling begin stadium puberteit; stijging gonadotrofine (LH,FSH).
- Levenslang.
- Regelmatige klinische en biologische opvolging (dosis aanpassingen?; bijwerkingen?).
- Type TRT afhankelijk van voorkeur patiënt.