Hypogonadisme en een kinderwens, hebben we opties om te behandelen?

H. M. K. (Jetske) van Breda · Vincent F. de Kemp

Geaccepteerd op: 11 januari 2022 / Published online: 4 februari 2022
 © The Author(s) 2022

Samenvatting Hypogonadisme bij mannen is een klinisch én biochemisch syndroom met een negatieve invloed op de kwaliteit van leven en op meerdere orgaansystemen. De gouden standaard is testosterontherapie. Exogeen testosteron heeft een negatieve invloed op de endogene testosteronproductie en spermatogenese, met subfertiliteit of onvruchtbaarheid tot gevolg. Na staken kan het 1–2 jaar duren tot de fertiliteit hersteld is; bij 10% van de patiënten herstelt deze zich niet. Behandelaars en patiënten zoeken naar een alternatieve behandeling. Momenteel is alleen humaan chorion gonadotrofine (HCG) hiervoor geregistreerd. Naast leefstijladviezen worden offlabel ook selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren (SERM's) en aromataseremmers (AI's) gebruikt. Clomifeencitraat, een SERM, is potentieel een alternatief voor testosterontherapie bij mannen die vruchtbaar willen blijven. Het middel leidt tot een verhoging van de testosteronspiegel en heeft geen negatieve invloed op de spermatogenese.

Trefwoorden hypogonadisme · spermatogenese · kinderwens

Hypogonadism and a wish to conceive, do we have options to treat?

Abstract Male hypogonadism is a clinical and biochemical testosterone insufficiency syndrome, caused by low testosterone and corresponding symptoms. Hypogonadism affects various organ functions and quality of life. Patients and clinicians struggle to treat hypogonadal males with an active or future wish to conceive. The use of exogenous testosterone therapy

has serious disadvantages. It has a negative impact on the endogenous testosterone production and spermatogenesis which results in sub- or infertility during therapy and 1–2 years onwards after discontinuation. In 10% spermatogenesis will not recover at all. Nowadays human chorionic gonadotropin (HCG) is the only registered medication for this indication. Besides lifestyle changes, off-label selective estrogen receptor modulators (SERMS) and aromatase inhibitors (AIs) are being used. Clomiphene citrate, a selective estrogen receptor modulator, seems to be the most promising. It increases the testosterone level, seems to have a positive effect on bone health and, most important, does not affect spermatogenesis.

Keywords hypogonadism · spermatogenesis · wish to conceive

Introductie

Steeds vaker zien we in de praktijk mannen met hypogonadisme en een kinderwens. Dit heeft te maken met de toenemende leeftijd waarop mannen vader worden [1] en het toenemende aantal hypogonadale mannen. In studies worden wisselende percentages van hypogonadisme bij mannen tussen de 40 en 59 jaar gevonden van 4,1–7,1% [2] en in sommige grotere studies loopt dit percentage zelfs op tot 34% [3]. De verhoogde incidentie is mede toe te schrijven aan de toename van comorbiditeit die kans op hypogonadisme verhoogt, zoals diabetes mellitus type 2, metabool syndroom, obesitas, cardiovasculaire ziekten, nierziekten, COPD, steroïden en opioïdengebruik [4].

Hypogonadisme bij mannen is een klinisch én biochemisch syndroom, dat wordt veroorzaakt door testosterondeficiëntie in combinatie met symptomen van testosteron gebrek, zoals verminderd(e) libido en erecties, verlies van spiermassa en kracht, moeheid,

dr. H. M. K. (J.) van Breda (✉) · drs. V. F. de Kemp
 Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, Nederland
h.m.k.vanbreda@umcutrecht.nl

depressieve stemming, osteoporose en een veranderd metabolisme. Op den duur kunnen daarbij ook verminderde kwaliteit van leven en schadelijke gevolgen voor multiple orgaansystemen optreden [5].

Hypogonadisme komt voor in drie verschillende vormen.

- Primair hypogonadisme. Deze vorm wordt veroorzaakt door testiculaire disfunctie. De hypofyse probeert deze testiculaire disfunctie te compenseren door meer luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH) uit te scheiden. Deze vorm wordt ook wel hypergonadotroop hypogonadisme genoemd.
- Secundair hypogonadisme. De oorzaak hiervan ligt bij de centrale aansturing. De testes worden niet adequaat gestimuleerd, wat resulteert in een hypogonadotroop hypogonadisme. Hierbij ziet men lage of laag-normale LH/FSH.
- Hypogonadisme door androgeenreceptordefecten. Dit is een zeer zeldzame variant.

Een andere steeds vaker gebruikte indeling is organisch hypogonadisme en functioneel hypogonadisme. De eerste wordt veroorzaakt door irreversibele schade aan de hersenenstructuren of de testes. Functioneel hypogonadisme is een mogelijk omkeerbare vorm van hypogonadisme die is toe te schrijven aan comorbiditeit en metabole veranderingen, zoals obesitas en diabetes mellitus type 2 en [6].

De gouden standaard voor behandeling van hypogonadisme is testosterontherapie. De afgelopen jaren zien we een toename in testosterongebruik onder mannen en ook onder jongere mannen in de fertile leeftijd [7]. Deze toename is niet alleen toe te schrijven aan de toegenomen incidentie van hypogonadisme, maar ook aan testosteronmisbruik. Helaas zien we bij mannen met exogeen testosterongebruik een daling van de spermakwaliteit tot, in de meeste gevallen, een azoöspermie. Uit onderzoek naar testosteron als anti-conceptie bleek dat bij 98% ($n=349$) van bewezen fertile mannen in deze studie na toediening van testosteron (wekelijks intramusculaire injectie T enanthate (200 mg 0,8 ml van Testoviron®-Depot 250)) de spermac concentratie daalde tot beneden de afkapwaarde van 3×10^6 /ml; 2% bleef daarboven. Bij 77% van de mannen die beneden de afkapwaarde kwamen, werd azoöspermie bereikt na 91–112 dagen gebruik. Bij 10% van deze mannen werd oligospermie gezien en bij 13% wisselden oligospermie en azoöspermie elkaar af. Na het stoppen van de testosteronsuppletie herstelde de spermatogenese zich na 6–18 maanden [8]. Omdat deze studie opgezet werd om azoöspermie te bereiken als anticonceptie en verricht werd bij mannen die bewezen vruchtbaar waren zonder hypogonadisme, zijn deze resultaten niet direct te extrapoleren naar mannen die wel hypogonadisme hebben.

Een andere studie naar mannen die azoöspermie hadden bij exogeen testosterongebruik, liet zien dat maar 65% van deze mannen een semenanalyse van

$>5 \times 10^6$ /ml had na zes maanden stoppen en dat bij 10% van de mannen een persisterende azoöspermie werd gezien na twee jaar. Bij deze 10% was dus geen sprake van herstel van spermatogenese. De richtlijn van de *American Urological Association* (AUA) beveelt dan ook aan om niet over te gaan tot testosterontherapie bij mannen met (toekomstige) kinderwens, alvorens de mogelijkheid van azoöspermie, reversibel dan wel persisterend, te bespreken [9].

De fysiologie van testosteronproductie

Endogene testosteronproductie wordt aangestuurd door de hypothalamus-hypofysaire-gonadale as (HHG-as) (fig. 1).

De hypothalamus geeft pulsatief gonadotrofine-releasing hormoon (GnRH) af en stimuleert daarmee de hypofysevoorkwab om de gonadotrofinen LH en FSH af te geven. LH stimuleert de Leydig-cellen in de testis om testosteron aan te maken. Testosteron wordt uitgescheiden in de systemische circulatie en verspreidt zich in de testikel. In de testis is de concentratie testosteron 50–100× hoger dan in het serum. Deze hoge intratesticulaire concentratie is nodig voor de spermatogenese. Als de serum-testosteronspiegel stijgt, heeft testosteron op zijn beurt weer een remmende werking (er is sprake van negatieve feedback) op zowel de hypothalamus als de hypofyse waardoor de afgifte van GnRH, LH en FSH geremd wordt.

FSH stimuleert de Sertoli-cellen. Deze cellen begeleiden de kiemcellen tijdens het proces van spermatogenese en scheiden ook *anti-Müllerian hormone* (AMH) en inhibine B uit. Inhibine B en AMH hebben weer een remmende werking op de uitscheiding van FSH door de hypofyse [10].

De invloed van exogeen testosteron

Als exogeen testosteron toegediend wordt, stijgt het testosterongehalte in het serum en treedt er dus een remming op van zowel hypothalamus als hypofyse, wat resulteert in een remmend effect op de endogene aanmaak van testosteron en de spermatogenese (fig. 1). Dat deze fysiologie en de remmende werking van exogeen testosteron op de spermatogenese niet bij iedere uroloog bekend is, blijkt uit een onderzoek van de AUA. Dit onderzoek toonde aan dat 24,4% van de respondenten testosteron voorgeschreven krijgt om de fertiliteit te verbeteren [11].

Hypogonadisme behandelen zonder negatieve invloed op de fertiliteit

Leefstijladviezen

Met name bij obese mannen kan afvallen, dieetaanpassingen zoals een laag calorisch dieet en meer bewegen een positief effect hebben op de testosteronspiegel. Het is echter bekend dat veranderingen in le-

Figuur 1 Hypothalame-hypofysaire-gonadale as (HHG-as)

vensstijl en gewichtsreductie voor veel mensen moeilijk vol te houden zijn. Bariatrische chirurgie geeft grotere kans op blijvend en ook meer gewichtsverlies en lijkt een groter positief effect te hebben op het testosterongehalte [4].

Medicamenteus

Ook medicamenteus kan de HHG-as positief beïnvloed worden. Dit leidt tot een verhoging van het testosteron mits de testes nog de capaciteit hebben om meer testosteron te produceren. Heeft een patiënt beiderzijds een orchidectomie of een verworven atrofie van beide testes dan is dit niet mogelijk. Met betrekking tot het medicamenteus beïnvloeden van de HHG-as voor de behandeling van mannen met hypogonadisme is *human chorionic gonadotrophine* (HCG) het enige middel dat goedgekeurd is door de *Food and Drug Administration* (FDA) en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). Anti-oestrogenen en aromataseremmers worden genoemd als mogelijke offlabel-behandeling in richtlijnen van zowel de *European Association of Urology* (EAU) als de *American Urological Association* (AUA) en in endocrinologische richtlijnen.

In het verleden is onderzoek gedaan naar het gebruik van pulsatiele GnRH-behandeling. Omdat GnRH pulsatieel wordt uitgescheiden, leidt het gebruik van continue toediening van GnRH tot desensitisatie van de hypofyse met een daling van de LH- en FSH-uitscheiding. Pulsatiele GnRH-therapie kan goed werken. Deze behandeling is echter duur en kan alleen

toegediend worden met een speciale pulsatiele pomp. Om deze reden wordt pulsatiele behandeling niet langer routinematig gebruikt in de klinische praktijk [12].

Human chorionic gonadotrophine

HCG imiteert de werking van LH. Met de toediening van HCG worden de testes gestimuleerd om testosteron te maken. HCG moet 2–3 per week geïnjecteerd worden met een dosis van 1.000–2.000 IU per keer. Een meta-analyse van de gepubliceerde studies toont aan dat het tegelijkertijd toedienen van een recombinant FSH leidt tot een betere spermakwaliteit [4]. De in Nederland beschikbare vorm PREGNYL®, wordt eind 2021 niet meer geproduceerd. Dit betekent dat er andere merken, zoals BREVACTID®, geïmporteerd moeten worden, wat hoge kosten met zich meebrengt.

Er zijn ook studies gedaan naar het gebruik van een lage dosis HCG tijdens exogene testosteronsuppletie. In een van die studies kregen 26 mannen om de dag exogene testosterontherapie in de vorm van injecties of gel in combinatie met een lage dosis HCG (500 IU). Bij deze mannen werd er geen achteruitgang in de spermakwaliteit gezien gedurende de follow-up van ruim een jaar [6]. Betere en grotere studies zijn nodig om de langetermijneffecten te evalueren.

HCG-injecties hebben niet veel bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerking is gynaecomastie. Deze wordt veroorzaakt door de verhoging van de oestradiolspiegels. Een andere minder vaak genoemde bijwerking is een stijging van het hematocriet, wat

mogelijk gepaard gaat met een verhoogd risico op trombose. Het is raadzaam deze mogelijke bijwerkingen tijdens de behandeling te monitoren.

Selectieve oestrogenreceptormodulatoren (SERM's) en aromatase inhibitors (AI's)

De werking van SERM's en AI's is gebaseerd op het verhogen van de LH. LH stimuleert de testosteronproductie van de testes. Testosteron wordt door aromatisering omgezet in oestradiol. 10–20% van het circulerende oestradiol wordt direct geproduceerd door de Leydig-cellen in de testes. Zowel testosteron als oestradiol heeft een remmende werking op de hypothalamus en de hypofyse (fig. 2). SERM's bezetten de oestrogenreceptoren in de hypothalamus en de hypofyse, wat zorgt voor een verhoogde uitscheiding van LH en FSH en zo voor een verhoogde testosteronaanmaak. AI's remmen de omzetting van testosteron in oestradiol. Hierdoor daalt de oestradiolspiegel en wordt de remmende werking op de hypothalamus en hypofyse verminderd en stijgt de LH- en FSH-uitscheiding [13].

De bekendste SERM's zijn clomifeencitraat en tamoxifen. De meeste studies zijn verricht met clomifeencitraat. Dit middel wordt sinds 1960 gebruikt voor ovulatie-inductie bij de vrouw. Het wordt bij mannen offlabel gebruikt ter behandeling van hypogonadisme als sprake is van een kinderwens of ter behandeling van verminderde vruchtbaarheid met als doel de spermatogenese te stimuleren.

Een recente meta-analyse toont aan dat bij het gebruik van clomifeencitraat zowel het testosterongehalte als de ADAM-score verbetert. Het testosterongehalte was gedurende de behandeling gemiddeld 2,5 keer hoger dan voorafgaand aan de behandeling. De gemiddelde testosteronwaarde van 6,2–10,7 nmol/l voor aanvang van de therapie steeg na het starten met clomifeencitraat tot 16,2–23,8 nmol/l. Dit is vergelijkbaar met testosteronniveaus tijdens het gebruik van testosteronringel, waar de aanbeveling is mannen te suppleren tot de middelste tertiële van de normaalwaarden 15,6–20,8 nmol/l [9]. De ADAM-score verbeterde met gemiddeld 3 punten. Daarnaast werd er een verbetering van de spermakwaliteit gezien [14]. Bijwerkingen werden bij 10% van de mannen beschreven, alle reversibel na het stoppen van de clomifeencitraat. De meest beschreven bijwerkingen waren wazig zien, stemmingswisselingen en gevoeligheid van de tepels. Bij 1–2% van de mannen werd een tegengesteld effect gezien met een daling van de LH- en FSH-spiegels en daarop een daling van het testosterongehalte. Het is daarom raadzaam om kort na het starten van de behandeling over te gaan tot een bepaling van het LH-, FSH- en testosterongehalte. Het beste effect werd gezien bij mannen <55 jaar met een laag LH bij aanvang van gebruik.

De FDA heeft het gebruik van clomifeencitraat bij mannen niet goedgekeurd vanwege het gebrek aan adequate studies en de daarmee gepaard gaande on-

Figuur 2 Het werkingsmechanisme van SERM's en AI's

duidelijkheid over de effectiviteit op de hypogonadale klachten en onduidelijkheid over de bijwerkingen van deze behandeling. Bij de vrouw is een licht verhoogd risico op trombose bij gebruik van clomifeencitraat aangetoond. In de verschillende studies bij mannen is dit risico niet gemeld als veel voorkomende bijwerking. Tijdens het gebruik van clomifeencitraat werd er geen verslechtering van de semenparameters gezien; er werd zelfs een verbetering gezien bij semenanalyse [14]. Clomifeencitraat wordt gebruikt in tabletvorm in een dosis van 25 mg om de dag tot 50 mg per dag.

Bekende AI's zijn anastrozol en letrozol. Door hun werkingsmechanisme zijn AI's vooral geschikt voor patiënten met een verhoogd oestradiolgehalte. Bij het gebruik van aromataseremmers in studieverband wordt een significante verhoging gezien van het testosterongehalte, vergelijkbaar met testosterongehalten tijdens het gebruik van testosteronringel. Er wordt een groter effect gezien bij jonge mannen. Tijdens het gebruik van AI's trad geen verslechtering van de semenparameters op [15]. Bij het gebruik van AI's moet rekening gehouden worden met de botdichtheid, aangezien AI's de omzetting van testosteron naar oestradiol remmen en oestradiol nodig is voor een gezonde btopbouw. Het wordt daarom ook aanbevolen de oestradiolspiegels te monitoren tijdens de behandeling, zodat de oestradiolproductie niet geheel geremd wordt. In één studie wordt een kleine maar significante Hb-stijging gezien bij het gebruik van AI's

[15], in andere studies wordt dit echter niet teruggezien. Anastrozol wordt gebruikt in tabletvorm in een dosis van 1 mg per dag.

Als we de verschillende AI's vergelijken met de verschillende SERM's, lijkt clomifeencitraat een geschikt alternatief voor testosterontherapie. Clomifeencitraat geeft een verhoging van de testosteronspiegel en lijkt een positief effect te hebben op de botdichtheid, met behoud van fertiliteit. De toedieningswijze, tabletvorm, is comfortabeler in gebruik dan gel of injecties. Helaas is bij de meeste studies naar SERM's en AI's vooral gekeken naar het testosterongehalte en niet naar de verbetering van de klinische symptomen. Uitgebreider onderzoek naar het gebruik van clomifeencitraat bij mannelijk hypogonadisme is nodig.

Als clomifeencitraat een goed alternatief blijkt te zijn voor testosterontherapie, is dit ook voor de kosten van de gezondheidszorg een voordeel. Het is 13 keer goedkoper dan testosterontherapie, respectievelijk 0,13 versus 1,75 euro per dag [16].

Conclusie

Bij mannen met hypogonadisme die hun fertiliteit willen bewaren, is het belangrijk geen exogeen testosteron voor te schrijven. Exogeen testosteron veroorzaakt bij 98% van de mannen een azoöspermie. Na stoppen zien we bij 90% van de mannen herstel van de semenkwaliteit na 6–18 maanden. 10% van de mannen heeft echter een blijvende azoöspermie.

Voor hypogonadale mannen met een kinderwens is het toedienen van HCG-injecties de enige geregistreerde behandeling. Dit is echter een intensieve therapie met drie wekelijkse injecties. Uit studies blijkt dat clomifeencitraat de testosteronspiegel verhoogt tot een vergelijkbaar niveau als exogene testosterontoediening doet, echter zonder de semenkwaliteit aan te tasten. Clomifeencitraat wordt offlabel reeds gebruikt en door de EAU, de AUA en in endocrinologische richtlijnen voorgesteld als mogelijke therapie. Meer onderzoek naar het effect op de klinische symptomen van clomifeencitraat is nodig.

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. Andersen AMN, Urhoj SK. Is advanced paternal age a health risk for the offspring? *Fertil Steril*. 2017;107(2):312–8.
2. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):5920–6.
3. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract*. 2006;60(7):762–9.
4. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al. EAU Guidelines. Sexual and reproductive health. 2021. <https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/>. Geraadpleegd op: 4 okt 2021.
5. Khera M, Adaikan G, Buvat J, et al. Diagnosis and treatment of testosterone deficiency: recommendations from the fourth international consultation for sexual medicine (ICSM2015). *J Sex Med*. 2016;13(12):1787–804.
6. Corona G, Rastrelli G, Morelli A, et al. Treatment of functional hypogonadism besides pharmacological substitution. *World J Mens Health*. 2020;38(3):256–70.
7. Baillargeon J, Kuo YF, Westra JR, et al. Testosterone prescribing in the United States, 2002–2016. *JAMA*. 2018;320(2):200–2.
8. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril*. 1996;65(4):821–9.
9. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *J Urol*. 2018;200(2):423–32.
10. Neto FTL, Bach PV, Najari BB, et al. Spermatogenesis in humans and its affecting factors. *Semin Cell Dev Biol*. 2016;59:10–26.
11. Thaker H, Ko EY, Sabanegh ES, et al. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility. *FS Rep*. 2020;1(1):15–20.
12. Dwyer AA, Raivio T, Pitteloud N. Gonadotrophin replacement for induction of fertility in hypogonadal men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(1):91–103.
13. Niechlag E, Behre HM. *Andrology. Male reproductive health and dysfunction*. Dordrecht/Boston/London: Springer; 1997.
14. Huijben M, Lock T, Kemp V, et al. Clomiphene citrate for men with hypogonadism—a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2021; <https://doi.org/10.1111/andr.13146>.
15. Awouters M, Vanderschueren D, Antonio L. Aromatase inhibitors and selective estrogen receptor modulators: unconventional therapies for functional hypogonadism? *Andrology*. 2020;8(6):1590–7.
16. Zorginstituut Nederland. Medicijnkosten.nl. 2021. <https://www.medicijnkosten.nl/>. Geraadpleegd op: 4 okt 2021.

dr. H.M.K. (Jetske) van Breda, uroloog

drs. Vincent F. de Kemp, uroloog