

Semptomatik androjen yetmezliğinde testosteroon alternatif tedaviler

Dr. Şerife Mehlika Işıldak¹, Uzm. Dr. Ege Can Serefoglu²

¹Başkent Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, ²S.B. Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Giriş

Erkeklerdeki semptomatik androjen yetmezliği, özellikle yaşlı nüfusun fazla olduğu toplumlarda her geçen gün daha fazla önemi artan bir klinik durumdur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 30-79 yaş arası erkeklerdeki semptomatik androjen yetmezliği sıklığı %5,6 olarak hesaplanmış, bu prevalansın yaş artışına paralel olarak yükseldiği kaydedilmiştir (1). Hipogonadizmi olan bu erkek hastaların temel başvuru nedenleri arasında cinsel fonksiyon bozuklukları, jinekomasti, vücut kılırlarında azalma, kas gücü kaybı veya infertilite sayılabilir (2). Bununla birlikte hipogonadizm, kemik mineral yoğunluğunda azalmaya (3), anemiye (4), kardiyovasküler risk faktörlerinin artışına (5), bilişsel işlevlerin kötüleşmesine (6) ve depresyona (7) yol açabilen çok yönlü bir sağlık sorunudur. Yaşam kalitesini bozmasının yanı sıra, metabolik parametreler üzerine olan olumsuz etkileri nedeniyle bu hastalığın, herhangi bir kontrendikasyonu olmayan yaşlı hastalarda tedavi edilmesi önerilmektedir (8).

Hipogonadizm tedavisinde en çok tercih edilen yöntem testosteroon replasmanıdır (9). Testosteroonun oral, intramusküler ya da jel formları kullanılmaktadır (10). Fakat testosteroon replasmanı her hasta için uygun yöntem olmayabilir. Testosteroon tedavisi prostat ve meme kanseri hastalarında kontrendikedir. Testosteroon; altta yatan benign prostat hiperplazisi, kalp yetmezliği ya da uyku apnesi sendromu olan hastalarda klinik tabloyu kötüleştirebilir (8). Eksojen testosteroon tedavisi alan hastalarda jinekomasti ve meme başında hassasiyet gibi yakınmalar gözlenebilir (11). Jel formunu kullanan hastalarda jel kalıntısının, hastanın temasta bulunduğu kişilere bulaşarak, o kişilerde virilizasyona yol açtığı bildirilmiştir (12). Testosteroonla tedavi, hipofiz üzerinde negatif "feed-back" etkisi yaparak, spermatogenezin bozulmasına ve testislerde atrofiye yol açabilir. Bu nedenle özellikle fertilitasını koru-

mak isteyen genç hipogonadizm hastalarında, testosteroon dışındaki tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır (13).

Amerikan Üroloji Cemiyetinin (AUA) 400'e yakın ürolog üzerinde yaptığı bir çalışmada, katılımcılara idiyopatik erkek infertilitesinde önerdikleri tedaviler sorulmuştur. Katılımcıların cevaplarına göre klomifen sitrat (CC), insan koryonik gonadotropini (hCG) ve anastrozol erkek infertilitesi için en çok tercih edilen ilaçlardır. Ancak araştırmaya katılan doktorların %25'i, aslında kontraseptif özellikleri bilinen testosteroon idiyopatik erkek infertilitesi tedavisinde kullandıklarını belirtmişlerdir (14). Bu araştırma testosteroon alternatif tedaviler hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulduğunu açıkça göstermektedir.

Bu derlemede, hipogonadizm tedavisinde testosteroon alternatif olarak kullanılacak ilaçlar, mevcut klinik araştırmalar ışığında tartışılacaktır.

Klomifen Sitrat

Bir selektif östrojen reseptör modülatörü olan klomifen sitrat (CC), uzun yıllardır kadınlarda ovulasyon bozukluklarının tedavisinde kullanılmıştır. Testosteroonun hipotalamo-hipofizer aks üzerindeki negatif "feed-back" etkisini azaltan CC'nin, bu mekanizma ile erkekte gonadotropin düzeylerinin normale dönmesini sağladığı düşünülmektedir (15). Klinik çalışmalarda CC'nin testosteroon/estradiol oranını da artırdığı saptanmıştır (16). CC'nin hipogonadizm belirtilerini iyileştirmedeki etkinliği gösterilmiştir. Yaşları 22-37 arasında değişen 89 hipogonadal erkeğe CC tedavisi verilmiş ve hastalara tedavi öncesi ve sonrası ADAM (Androgen Deficiency in Aging Men) anketi uygulanmıştır. On dokuz aylık izlem süresi sonunda hastaların yarısından çoğunda, en az üç belirtide iyileşme görüldüğü kaydedilmiştir (17). Bu çalışma CC'nin uzun dönemde güvenilir ve etkili bir seçenek olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Ancak, sekonder hipogonadizm hastalarında CC'nin etkisiyle ilgili çelişkili sonuçlar vardır. İşlevsiz hipofiz adenomu nedeniyle izlenen ve hipogonadizmi olan 9 hastaya CC tedavisi verilmiş ve bu hastalardan yalnız bir tanesinde erektil disfonksiyonda iyileşme ve testosteronda artış gözlenmiştir (18). Bu durum, adenomun gonadotropolar üzerindeki kitle etkisinin sonucu olabilir. Bir başka çalışmada ise sekonder hipogonadizmi olan 14 hiperprolaktinemi hastasına 12 hafta boyunca CC tedavisi uygulanmış, bu hastaların 10'unda tedavi ile testosteron düzeyleri artmıştır. Bu hastaların hiçbirinde FSH, LH ve estradiol düzeylerinde anlamlı artış gözlenmediyse de, astenospermisi olan 6 hastanın tamamında CC tedavisini takiben sperm motilitesinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu bildirilmiştir (19). Sekonder hipogonadizm tedavisinde CC tedavisinin etkinliğine ilişkin daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Tedavi maliyeti açısından bakıldığında da CC uygulaması hipogonadizm tedavisinde avantajlı bir yöntemdir. Bu konuda yapılmış bir araştırmada CC tedavisi ile testosteron jel uygulaması, maliyet ve etkinlik bakımından karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 104 hipogonad erkek alınmıştır. Bunların 65'i (ortalama yaş 42) CC tedavisi (50 mg po gūnaşırı), 39'u ise (ortalama yaş 57) testosteron jel (5gr) kullanmıştır. CC alan gruptaki testosteron düzeylerinin, testosteron jel grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmada kullanılan iki farklı testosteron jel preparatının aylık tedavi maliyeti 265-270\$ iken, CC tedavisinin aylık maliyeti 83\$ olarak hesaplanmıştır (20).

Sonuç olarak; oral yoldan kullanım kolaylığı, yan etkilerinin azlığı ve maliyetinin düşüklüğü dikkate alındığında, hipogonadizm tedavisinde CC kullanımı hem belirtileri gidermede hem de fertilitte isteğini karşılamada uygun bir tedavi seçeneği olabilir. Özellikle çocuk sahibi olmak isteyen genç hipogonadizm hastalarında CC tedavisi öncelikli olarak başvurulması gereken tedavi alternatifidir.

Anastrozol

Anastrozol steroid olmayan bir aromataz inhibitörüdür. Testosteronun estradiole dönüşümünü engelleyerek, estradiolün hipofizdeki gonadrop hücreleri üzerindeki negatif "feed-back" etkisinin kalkmasına yol açar. Yarı ömrünün 24 saatten uzun oluşu günde tek doz verilmesi-

ne imkân sağlamaktadır (21).

İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmi ve prematür ejakülasyonu olan 10 erkeğe 2 hafta anastrozol tedavisinin verildiği bir çalışmada, bu uygulamanın hastalardaki testosteron, LH ve estradiol düzeylerini normale döndürdüğü gözlenmiştir. Ancak bu tedavinin olgulardaki prematür ejakülasyon yakınması üzerine herhangi bir etkisi olmamıştır (22).

Hipogonadizmin sık görüldüğü özel bir alt grup olan epilepsi hastalarında, anastrozol tedavisi ile kombine testosteron (T-A) ve testosteron-plasebo (T-P) tedavisi randomize kontrollü bir çalışma ile karşılaştırılmıştır. Cinsel fonksiyonun normale dönme oranı T-P grubunda %47,4' de kalırken, T-A grubunda %72,2 olmuştur. T-A grubunda estradiol düzeylerinde düşme ve trigliserid düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Her iki grupta da nöbet sıklığı belirgin şekilde azalmıştır (23).

Bununla birlikte, anastrozol tedavisinin etkinliği yaşla birlikte azalmaktadır. Yapılan bir çalışmada yaşları 62-74 arasında değişen ve hafif hipogonadizmi (testosteron < 350mg/ml) olan 37 hasta üç gruba ayrılmıştır. Gruplara anastrozol 1mg/gün, anastrozol 1mg haftada iki kez ya da plasebo verilmiştir. On iki hafta sonunda tedavi alan gruplarda testosteron düzeyi anlamlı olarak artmış ve estradiol düzeyi anlamlı olarak düşmüştür. Fakat tedavi sonrası hastaların erektil disfonksiyon şikayetlerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu çalışmada anastrozolün lipid profili ve insülin duyarlılığı üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (24). Aynı araştırmacılar başka bir çalışmada anastrozol tedavisinin kardiyovasküler riskle ilişkili olan IL-6, CRP, ICAM-1, VCAM-1 gibi inflamatuvar belirteçleri artırmadığını bildirmişlerdir (25).

Anastrozolün kemik sağlığı üzerine etkileri tartışmalıdır. Hafif hipogonadizmi olan ileri yaş erkeklerde 12 haftalık anastrozol tedavisi ile serum ve idrarda ölçülen kemik yapım ve yıkım belirteçlerinde (serum N-telopeptid, idrar deoksipiridinolin, serum osteroprotegerin) bir fark saptanmamıştır (26). Düşük testosteron düzeyi olan yaşlı erkeklerde aromataz inhibisyonunun kemik üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise, 69 hastaya bir yıl süreyle 1 mg anastrozol ya da plasebo tedavisi uygulanmıştır. Anastrozol alan grupta testosteron düzeyi artarken, kemik döngü belirteçlerinde bir değişim izlenmemiş ve spinal kemik yoğunluğunda plasebo grubuna kıyasla azalma tespit edilmiştir (27).

Anastrozol tedavisi hipogonadizmi olan hastalarda testosteron düzeylerini artırsa da, cinsel fonksiyon üzerindeki etkisi henüz tam olarak değerlendirilememiştir. Testosteron tedavisiyle birlikte verildiğinde bu tedavinin etkinliğini artıran anastrozol, hipogonadizm tedavisinde testosteron ile kombinasyon şeklinde uygulanabilir. Anastrozolün kemik ve kalp sağlığı üzerine etkilerini net olarak ortaya koyacak uzun vadeli araştırmalar gerekmektedir.

Enklomifen

Enklomifen (Androxal) klomifenin trans-stereoisomeridir. Steroid olmayan bir östrojen reseptör antagonisti olan bu ajan testislerden gonadotropin bağımlı testosteron salınımını artırmaktadır. Bu ajan testis hacmi ve olasılıkla spermatogenez üzerinde herhangi bir olumsuz etki göstermemektedir (28).

Yapılan faz II çalışmalarında, enklomifenin testosteron jele denk bir güvenilirlik profiline sahip olmasının yanı sıra, bazı metabolik avantajlar sağladığı da gözlenmiştir. Düşük testosteron seviyeleriyle metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi ortaya koyan araştırmalarla uyumlu olarak, enklomifen kullananlarda açlık kan şekerinde düşme saptanmıştır (29).

Enklomifen erkek hipogonadizmi tedavisinde yeni denenen bir ajandır. Faz III randomize kontrollü klinik araştırmaların sonuçları, enklomifen tedavisinin infertilite ve metabolik sendrom üzerine etkisini anlamakta yardımcı olacaktır.

hCG

İnsan koryonik gonadotropini (hCG) ile LH yapısal ola-

rak çok benzerdir ve Leydig hücresi üzerinde aynı reseptörde etki ederler. Bu etki hCG'yi, özellikle sekonder hipogonadizmi olan hastaların infertilite tedavisinde önemli bir konuma taşımıştır (9).

Yakın zamanda idiyopatik ya da edinsel hipogonadotropik hipogonadizmi olan 100 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalara 3-6 ay boyunca hCG verilmiş ve hastaların 81'inde testosteron düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (30).

Testosteron düzeyini yükseltmekte etkili olan hCG uygulamasının hipogonadizm tedavisinde testosterona alternatif olarak değerlendirildiği çalışma sayısı yetersiz olduğundan bu tedavinin etkinliğinin değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Hipogonadizm tedavisinde en sık başvurulan ilaç testosterondur. Testosteron tedavisinin, yan etkileri, maliyeti ve spermatogenez üzerine olası olumsuz etkileri nedeniyle uygun hastalarda östrojen reseptör modülatörleri, aromataz inhibitörleri ve gonadotropinler diğer tedavi seçenekleri olarak düşünülmelidir. Mevcut klinik araştırmalara göre CC, testosterona alternatif olarak umut verici bir ajandır. Anastrozol ile biyokimyasal yanıt gözlenirse de bu ajanın cinsel fonksiyon, kalp hastalıkları ve kemik döngüsü üzerindeki etkilerinin aydınlatılmasına ihtiyaç vardır. Enklomifen bu alanda yeni geliştirilmiş bir ilaçtır ve hipogonadizm tedavisindeki yerine ilişkin çalışmalar devam etmektedir. hCG'nin testosterona bir alternatif olup olmayacağını söylemek için de yeni çalışmalar gerekmektedir. Hipogonadal erkeklerde testosterona alternatif ajanlarla yapılacak kapsamlı klinik çalışmalar, erkek üreme sağlığı ile ilgilenen hekimlere ışık tutacaktır.

Kaynaklar:

1. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4241-7.
2. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):1995-2010
3. Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman AM. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study. *Am J Med Sci.* 1992 Jul;304(1):4-8.
4. Yin A, Swerdloff R. Treating hypogonadism in younger males. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Jun;11(9):1529-40.
5. Simon D, Charles MA, Nahoul K, et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Feb;82(2):682-5.
6. Jenkins VA, Bloomfield DJ, Shilling VM, Edginton TL. Does neoadjuvant hormone therapy for early prostate cancer affect cognition? Results from a pilot study. *BJU Int.* 2005 Jul;96(1):48-53.
7. Shores MM, Sloan KL, Matsumoto AM, Moceri VM, Felker B, Kivlahan DR. Increased incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal older men. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Feb;61(2):162-7.
8. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2536-59.
9. Zitzmann M, Nieschlag E. Hormone substitution in male hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol.* 2000 Mar;161(1-2):73-88.
10. Bhasin S, Basaria S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;25(2):251-70.

11. Calof OM, Singh AB, Lee ML, 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 Nov;60(11):1451-7.
12. Rolf C, Knie U, Lemnitz G, Nieschlag E. Interpersonal testosterone transfer after topical application of a newly developed testosterone gel preparation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 May;56(5):637-41.
13. Han TS, Bouloux PM. What is the optimal therapy for young males with hypogonadotropic hypogonadism? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Jun;72(6):731-7.
14. Ko EY, Siddiqi K, Brannigan RE, Sabanegh ES Jr. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. *J Urol*. 2012 Mar;187(3):973-8.
15. Ioannidou-Kadis S, Wright PJ, Neely RD, Quinton R. Complete reversal of adult-onset isolated hypogonadotropic hypogonadism with clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5):1513.
16. Shabsigh A, Kang Y, Shabsigh R, et al. Clomiphene citrate effects on testosterone/estrogen ratio in male hypogonadism. *J Sex Med*. 2005 Sep;2(5):716-21.
17. Katz DJ, Nabulsi O, Tal R, Mulhall JP. Outcomes of clomiphene citrate treatment in young hypogonadal men. *BJU Int*. 2011 Aug;110(4):573-8.
18. Ribeiro RS, Abucham J. Clomiphene fails to revert hypogonadism in most male patients with conventionally treated nonfunctioning pituitary adenomas. *Arch Bras Endocrinol Metab*. 2011 Jun;55(4):266-71.
19. Ribeiro RS, Abucham J. Recovery of persistent hypogonadism by clomiphene in males with prolactinomas under dopamine agonist treatment. *Eur J Endocrinol*. 2009 Jul;161(1):163-9.
20. Taylor F, Levine L. Clomiphene citrate and testosterone gel replacement therapy for male hypogonadism: efficacy and treatment cost. *J Sex Med*. 2010 Jan;7(1):269-76.
21. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol*. 2002 Feb;167(2):624-9.
22. Holbrook JM, Cohen PG. Aromatase inhibition for the treatment of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in men with premature ejaculation. *South Med J*. 2003 Jun;96(6):544-7.
23. Herzog AG, Farina EL, Drislane FW, et al. A comparison of anastrozole and testosterone versus placebo and testosterone for treatment of sexual dysfunction in men with epilepsy and hypogonadism. *Epilepsy Behav*. 2010 Feb;17(2):264-71.
24. Leder BZ, Rohrer JL, Rubin SD, Gallo J, Longcope C. Effects of aromatase inhibition in elderly men with low or borderline-low serum testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Mar;89(3):1174-80.
25. Dougherty RH, Rohrer JL, Hayden D, Rubin SD, Leder BZ. Effect of aromatase inhibition on lipids and inflammatory markers of cardiovascular disease in elderly men with low testosterone levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Feb;62(2):228-35.
26. Leder BZ, Finkelstein JS. Effect of aromatase inhibition on bone metabolism in elderly hypogonadal men. *Osteoporos Int*. 2005 Dec;16(12):1487-94.
27. Burnett-Bowie SA, Roupenian KC, Dere ME, Lee H, Leder BZ. Effects of aromatase inhibition in hypogonadal older men: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jan;70(1):116-23.
28. Kaminetsky J, Hemani ML. Clomiphene citrate and enclomiphene for the treatment of hypogonadal androgen deficiency. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009 Dec;18(12):1947-55.
29. Hill S, Arutchelvam V, Quinton R. Enclomiphene, an estrogen receptor antagonist for the treatment of testosterone deficiency in men. *IDrugs*. 2009 Feb;12(2):109-19.
30. Warne DW, Decosterd G, Okada H, Yano Y, Koide N, Howles CM. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*. 2009 Aug;92(2):594-604.