



Veneuze trombo-embolie: testosteron

7015

Afkortingen:

Veneuze trombo-embolie (VTE)

Datum literatuursearch: 01-08-2018

CONCLUSIE

Bewaken. Hoewel er geen studies zijn die patiënten hebben geïncludeerd met een verleden van veneuze trombo-embolie acht de werkgroep het risico op het verergeren of opnieuw optreden van veneuze trombo-embolie relevant. Dit, omdat in 1 studie een significant verhoogd risico is gevonden van 1,63 in de eerste 6 maanden na gebruik van testosteron. Dit komt neer op 10 extra cases van VTE op 10.000 patiëntjaren vergeleken met het basisrisico van 15,8 (totaal 25,8). Dit risico is van voorbijgaande aard, want in dezelfde studie werd geen verhoogd risico gevonden als alle blootstellingen bij elkaar werden genomen. In dit artikel wordt genoemd dat het risico vergelijkbaar is met het risico op veneuze trombo-embolie bij oestrogenen voor post-menopauzaal gebruik. Dit wordt ook bewaakt bij SHB en KNMP. Ook het voorbijgaande karakter van het risico is vergelijkbaar met oestrogenen en VTE. Daarom toch bewaken ondanks het ontbreken van bewijs bij de doelgroep.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Mechanisme:

Er zijn verschillende mechanismen waarop testosteron mogelijk voor VTE kan zorgen. Een mogelijke verklaring is dat testosteron wordt omgezet naar estradiol waarvan bekend is dat het protrombotisch werkt. Dit verhoogt het de hematocrietwaarden en daarmee de viscositeit van het bloed. Het verhoogt ook de concentratie tromboxaan A2 in de bloedplaatjes, dat andere bloedplaatjes kan activeren.

PICO

P(atient)	Patienten met (historie van) VTE
I(ntervention)	Testosteron
C(omparison / Control)	placebo
O(utcome)	Optreden VTE

PUBMED

Zoekterm: (("Venous Thromboembolism"[Mesh]) OR "Pulmonary Embolism"[Mesh]) AND "Testosterone"[Mesh]

Geen relevante hits die aan PICO voldoen

OVERIG - voldoet niet aan PICO

Zoekterm PubMed: (("Venous Thromboembolism"[Mesh]) OR "Pulmonary Embolism"[Mesh]) AND "Testosterone"[Mesh]

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Martinez C, (2016). Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. <i>bmj</i>, 355, i5968.	Resultaten • Case control studie; 19.215 cases met VTE tov 909.503 controles uit een database van 2,2 miljoen mannen. • Rate ratio van veneuze trombo-embolie was 1.25 (BI 0,94-1.66) voor testosteron (oraal, IM, transdermaal) gebruik (niet significant) • Rate ratio in de eerste 6 maanden was 1,63 (BI 1,12-2,37), overeenkomend met 25.8 trombo-embolie cases per 10.000 personen jaren door testosteron (normaal 15,8 cases). • Rate ratio was 1,41 (CI 0,82-2,41) voor mensen met een risico factor (operaties, medische ziektes, trauma, kanker) (niet significant). Opmerkingen auteurs • 63% stijging van risico in eerste 6 maanden pleit voor waarschuwen gebruikers. Het risico is wel van voorbijgaande aard. Mogelijk door een mechanisme in het lichaam waarbij een verhoogde stolling gevolgd wordt door meer fibrinolyse, waarna het effect geneutraliseerd wordt. • Verschil in uitkomst tussen deze studie en andere studies kan zijn veroorzaakt doordat hier wel is gekeken naar de duur van de testosteron-therapie en in andere studies niet. • Absoluut risico blijft laag, vergelijkbaar met risico op VTE bij oestrogeen-gebruik bij post-menopauzale vrouwen. Opmerkingen SHB • Rate ratio van 1.63 in eerste 6 maanden is significant. • Er werden in totaal maar 69 cases gevonden die testosteron gebruikten wat een verlaagde analytische power tot gevolg had. • Voorgeschiedenis van trombo-embolie is niet meegenomen.
Sharma R et al (2016). Association between testosterone replacement therapy and the incidence of DVT and Pulmonary embolism: a retrospective cohort study of the veterans administration database. <i>Chest</i>, 150(3), 563-571.	Resultaten • Retrospectieve cohort studie • 71.407 mensen werden geïnccludeerd met lage testosteron waarden waarvan 60.553 testosteron kregen. • De incidentie van VTE was 0,5% in patiënten die testosteron kregen en normale testosteron waarden bereikten, 0,4% in patiënten die testosteron kregen en suboptimale waarden hielden, en 0,4% in controles die geen testosteron kregen. • Er werd geen statistisch significant verschil waargenomen tussen de groepen in optreden VTE. Opmerkingen auteurs • Er is geen rekening gehouden met risicofactoren zoals recente operatie en immobilisatie. Opmerkingen SHB • Voorgeschiedenis VTE niet meegenomen.

Glueck CJ et al. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. <i>Metabolism</i> 2014, 63(8), 989-994.	Resultaten • 42 patiënten die testosteron therapie kregen met als gevolg een trombotische gebeurtenis zijn onderzocht. • De trombotische gebeurtenissen (diep veneuze trombose, osteonecrose, trombose van bloedvat in retina) ontstonden gemiddeld 5 maanden na starten. • Van de 42 patiënten hadden bleken 39 niet-gediagnostiseerd trombofilie-hypofibrinolyse te hebben. Opmerkingen auteurs • Patiënten zouden voor testosteron therapie gescreend moeten worden op trombofilie-hypofibrinolyse Opmerkingen SHB • Familiäre trombofilie-hypofibrinolyse is een risico factor voor VTE dus mogelijk is er een verband. • Er is geen subanalyse gedaan naar de voorvallen om te kijken of deze meer optraden bij de patiënten met hypofibrinolyse.
---	---

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Zoekterm Embase: 'testosterone':ab,ti AND ('venous thromboembolism':ab,ti OR 'lung embolism':ab,ti)

Chang S et al. Testosterone treatment in klinefelter syndrome and thrombosis risk: A Danish national registry study. <i>Endocrine Reviews</i> 2018 39:2 Supplement 1	Resultaten Alleen abstract beschikbaar • 1215 patiënten met Syndroom van klinefelter (SvK) werden vergeleken met 121500 controles. • 48,5% van de patiënten kreeg testosteron. • SvK was geassocieerd met hazard ratio van 4.55 (3.36-6.15) op VTE. • Testosteron gebruik had geen effect op risico VTE: Hazard ratio 0,87 (0,43-1,74) Opmerkingen auteurs • Optreden van VTE was verhoogd in SvK, maar dit werd niet geassocieerd met een effect van testosteron.
Baillargeon J et al. Risk of venous thromboembolism in men receiving testosterone therapy. In <i>Mayo Clinic Proceedings</i> 2015 (Vol. 90, No. 8, pp. 1038-1045). Elsevier.	Resultaten • 7643 patiënten die een VTE hebben ondergaan en daarvoor anticoagulantia krijgen werden vergeleken met 22929 controles. • Risico op een VTE was niet geassocieerd met blootstelling aan testosteron in 15 dagen voorafgaand het optreden van VTE (adjusted OR 0,90 (0,73-1,12)). • Blootstelling 30 en 60 dagen voorafgaand het optreden van VTE liet vergelijkbare waarden zie (exacte waarden niet vermeld) Opmerkingen SHB • In andere studies werd een piek gezien in VTE in eerste 6 maanden na gebruik testosteron. Mogelijk dat een te korte blootstelling in deze studie is genomen.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Richtlijn + datum -Nederlandse Klinefelter Vereniging. Leidraad klinefelter syndroom. juli 2016.	Geen vermelding
-Landelijke richtlijn diagnostiek en behandeling van kinderen met het Prader Willi syndroom. April 2013	Geen vermelding
Landelijke richtlijn antitrombotisch beleid. Laatste beoordeeld: 21-04-2016	Geen vermelding

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Testim 10mg/g [testosteron gel 10mg/g] 24-10-2016 *vergelijkbare info in de volgende SPC's: Androgel gel in sachet Tostran gel Andriol capsules 40mg Nebido inj vlstf 250mg/ml	4.4 Stollingsaandoeningen Testosteron moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met trombofilie omdat er postmarketing studies en rapportages van trombotische gebeurtenissen bekend zijn bij deze patiënten tijdens behandeling met testosteron.

RISICOFACTOREN

Risicofactoren	Trombose in de familieanamnese, trombofilie, recente tromboflebitis maligniteit, recent beentrauma, zwangerschap en kraamperiode, immobiliteit, gevorderde leeftijd, chronische ziekten (zoals nierinsufficiëntie, ziekte van Crohn, hartfalen, reumatoïde artritis), vlieguren, recente operatie, obesitas en roken. (NHG-standaard Diepe veneuze trombose en longembolie, 2017 en Scott IC et al, Drug Saf. 2018 Mar 2, doi: 10.1007/s40264-018-0651-5)
----------------	--

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	ja	ja	29-10-2018