

Ischemische hartziekten: Androgenen

7186

Gebruikte afkortingen:

MI = myocardinfarct

MACE = major adverse cardiovascular effect

NO = stikstofoxide

Datum literatuursearch: 21-02-2020

CONCLUSIE

Dit is geen contra-indicatie. Er is geen bewijs dat androgenen bestaande ischemische hartziekten verergeren. Verschillende randomised controlled trials onder patiënten met een voorgeschiedenis van ischemische hartziekten lieten geen verergering van klachten zien (English 2000, Mathur 2009, Malkin 2004, Rosano 1999, Webb 1999) Ook is er geen bewijs dat androgenen het risico op myocardinfarct of angina verhogen in patiënten zonder voorgeschiedenis van de ziekte, zoals aangetoond in twee recente meta-analyses (Alexander 2017, Kip 2019). Uit een aantal studies blijkt zelfs dat testosteron angineuze klachten kan verbeteren, mogelijk via inductie van NO.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Zeer hoge doseringen androgenen/ misbruik van anabole steroïden is geassocieerd met negatieve effecten op het cardiovasculaire systeem. (English 2000) Daarnaast is uit enkele studies gebleken dat androgenen naast een mogelijk vasodilatatief effect, ook een vasoconstrictief effect hebben, dit is mogelijk via opregulatie van de arachidonzuursynthese te verklaren [1,2] Waarschijnlijk is het in verband met tegenstrijdige gegevens, dat de SPC's van androgenen waarschuwen voor het toepassen bij patiënten die bekend zijn met ischemische hartziekten.

Alleen voor testosteron zijn relevante studies gevonden, voor de overige androgenen niet. Op basis van een groepseffect geldt dit rapport voor alle androgenen.

Voor studies die niet aan PICO voldoen zijn alleen twee systematische review's met meta-analyses meegenomen ivm de hoogste graad van bewijs. Losse studies zijn daarom niet meegenomen.

1. Kloner RA, Carson C, Dobs A, Kopecky S, Mohler ER. Testosterone and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2016, 67(5), 545-557.
2. Chistiakov DA, Myasoedova VA., Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Role of androgens in cardiovascular pathology. *Vascular health and risk management* 2018. 14, 283.

PICO

P(atient)	Ischemische hartziekte
I(ntervention)	Testosteron
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Verergering ischemische hartziekte

PUBMED

Zoekterm: ("Testosterone"[Mesh] OR "Nandrolone"[Mesh] OR "Dehydroepiandrosterone"[Mesh] OR "Methyltestosterone"[Mesh]) AND (("Myocardial Infarction"[Mesh]) OR "Angina Pectoris"[Mesh])

Filter: Abstract, Humans.

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Circulation</i> 2000. 102(16), 1906-1911.	Score 4 n = 22	Resultaten • RCT onder 64 patiënten met stabiele angina pectoris. • Patiënten werden opgedeeld in testosteron 5mg pleister groep (n=22) of in placebo groep (n=24). • Behandelingsschema: 2 weken placebo gevolgd door 12 weken ofwel testosteron ofwel placebo. • Loopband oefening werd gedaan op baseline en op week 6 en week 14. • De tijd tot myocardiale ischemie werd statistisch significant verlengd in de testosteron groep met +/- 22% tov placebo. • De frequentie van angina aanvallen bleef onveranderd in beide groepen. • Er was een significante verbetering in pijn-perceptie (p=0,026). • 1 patiënt die een wachtte op een bypass-operatie en die in de actieve groep zat, ondervond een myocardinfarct. Opmerkingen auteurs • Mechanisme is niet duidelijk, mogelijk werkt testosteron vasodilaterend al werd dat niet bevestigd in deze studie.
Mathur A, Malkin C, Saeed B, Muthusamy, R, Jones TH, Channer K. Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men. <i>European Journal of Endocrinology</i> 2009. 161(3), 443.	Score 4 N=7	Resultaten • Randomized parallel groep trial onder 13 mannen met stabiele chronische angina pectoris. • 7 werden behandeld met testosteron (testosteron 1000mg im depotpreparaat 4x per 12 maanden), 6 met placebo gedurende 12 maanden. • Tijd tot ischemie werd statistisch significant verlengd (129 +/-48 s vs 12+/-18s, p=0,02). • Er waren geen verschillen in symptoom scores tussen de groepen. (Seattle Angina Score). Opmerkingen auteurs • Mogelijk werkt testosteron op de L-type calcium kanalen en heeft daarom een vasodilaterende werking vergelijkbaar met nifedipine. Opmerking SHB • Sterk punt van deze studie is de lange doorlooptijd van 12 maanden.

Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, Kerry KE, Jones RD, Jones TH, Channer KS. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. Heart 2004. 90(8), 871-876.	Score 4	Resultaten • Randomised single blind crossover studie onder 10 patiënten met coronaire hartziekten of voorgeschiedenis van MI en met hypogonadisme. • Patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die testosteron 100mg/ml im (1x per 2 weken, gedurende een maand) kreeg en een placebo-groep. • Ze kregen een loopband test op week 0,4,8 en 12. • Tijd tot 1 mm ST-segment (symptoom angina) verlengde met 74 (54) seconden ($p = 0.002$) een maand na testosteron gebruik. • De Seattle angina score verbeterde, maar niet significant met testosteron na een maand (-3,7 (5.9) $p=0,14$). • Patiënten bleven hun anti-ischemische medicatie gebruiken tijdens de studie. Opmerkingen SHB • Er wordt niet in de studie verduidelijkt hoeveel patiënten er in de groep met testosteron zaten (N) en hoeveel in de placebogroep.
Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P, Pelliccia F, Panina G, Cerquetani E, Chierchia SL. Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. Circulation 1999. 99(13), 1666-1670.	Score 3 N=14	Resultaten • Studie onder 14 patiënten met ischemische hartziekten • Patiënten kregen 2,5mg testosteron iv (dag 1) en placebo (dag 2). • 30 minuten daarna moesten ze fysieke oefeningen uitvoeren. • Nitraten werden 1 dag voor het onderzoek gestopt, bèta-blokkers en calcium-antagonisten 4-5 dagen voor het onderzoek. • Vergeleken met placebo verlengde testosteron significant de tijd tot 1 mm ST-segment depressie (symptoom van angina). (579 +/- 204 vs 471 +/- 210 sec, $p<0,01$). • Ook de totale tijd die volhouden kon worden verbeterde significant. Andere symptomen gerelateerd aan angina verbeterden ook. Opmerkingen auteurs • Acute administratie van testosteron verbetert de myocardiale ischemische die geïnduceerd wordt door fysieke inspanning. Opmerkingen SHB • Geen langetermijneffect onderzocht.

Webb CM, Adamson DL, de Zeigler D, Collins P. Effect of acute testosterone on myocardial ischemia in men with coronary artery disease. American Journal of Cardiology 1999. 83(3), 437-439.	Score 4 N= 14	Resultaten • RCT onder 14 patiënten met stabiele angina en een positieve test voor myocardiale ischemie. • Patiënten werden gerandomiseerd in twee groepen: testosteron iv (2,3mg/ml) of placebo, daarna werd de behandeling tussen de groepen omgedraaid. • 30 minuten na toediening werd een loopband test uitgevoerd. • Alle patiënten (14/14) ontwikkelden angineuze klachten na placebo, tegen 13/14 na testosteron. • Tijd tot angina verschilde niet significant tussen de groepen. • De tijd tot tekenen van elektrocardiografische tekenen van myocardiale ischemie werd tot 20% verlengd in de testosterongroep. • Alle anti-angina medicatie werd een week voor het onderzoek gestopt, sublinguale nitroglycerine 3 uur voor het onderzoek. Opmerkingen SHB • Geen langetermijneffect onderzocht.
--	--------------------------	--

OVERIG – voldoet niet aan PICO

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Alexander GC, Iyer G, Lucas E, Lin D, Singh S. Cardiovascular risks of exogenous testosterone use among men: a systematic review and meta-analysis. <i>The American journal of medicine</i> 2017. 130(3), 293-305.	Resultaten • Systematische review van 39 RCT's en 10 observationele studies en een meta-analyse van 30 RCT's. • Studies geïnccludeerd waarin mannen van ≥ 18 jaar zijn onderzocht die gedurende ≥ 3 dagen exogeen testosteron ontvingen. • Primaire uitkomsten: overlijden, MI en beroerte. • Het risico op MI was: OR 0,87 (95% BI 0,39-1,93) op basis van 16 RCT's. • In patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekten of diabetes was het risico op één van deze uitkomsten niet verhoogd. (gepoolde OR 0,29 95% BI 0,07-1,07 $I^2=40,9\%$). Opmerkingen auteurs • I^2 was $>50\%$, wat duidt op substantiële heterogeniteit tussen de studies. Dit staat een definitieve conclusie in de weg. De auteurs beoordelen het beschikbare bewijs bovendien als laag. Opmerkingen SHB • Er is niet specifiek naar verergering/ opnieuw optreden van MI gekeken bij patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis. • Er werd geen significante associatie gevonden.

EMBASE

Zoekterm: ((angina pectoris OR heart infarction) AND androgen) AND placebo

Filter: human, controlled study, RCT, RCT (topic), systematic review, meta-analysis.

Ontkrachtend bewijs

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Cornoldi A, Caminiti G, Marazzi G, Vitale C, Patrizi R, Volterrani M, Rosano G. Effects of chronic testosterone administration on myocardial ischemia, lipid metabolism and insulin resistance in elderly male diabetic patients with coronary artery disease. <i>International journal of cardiology</i> . 2010. 142(1), 50-55.	Resultaten 87 patiënten met diabetes en aangetoonde ischemische hartziekten - Patiënten met recente (<3mnd) onstabiele angina of MI werden geëxcludeerd. - Patiënten werden gerandomiseerd naar testosteron 40mg caps 3x per dag of naar placebo gedurende 12 weken. - Het aantal angina-aanvallen/week nam met 34% in de testosterongroep af ($p < 0,05$) - Ook de 'stille' ischemische episodes en de totale ischemische last verminderden met respectievelijk 26% en 21% ($p < 0,05$). - Gedurende de studie-periode werd de medicatie ter behandeling van de ischemische hartziekte gecontinueerd. Opmerkingen auteurs - Positieve effecten op ischemische hartziekten mogelijk door vaso-actieve werking testosteron. Opmerkingen SHB - Patiënten moesten zelf het aantal angina-episodes bijhouden in een dagboek, evenals het aantal nitroglycerinetabletten dat nodig was. Dit is mogelijk minder betrouwbaar.

OVERIG – voldoet niet aan PICO

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Kip K, Duong L, Emechebe N, Mansuri F, Swanson J, Bell J. updated meta-analysis of testosterone supplementation and risk of major adverse cardiovascular events. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2019. 73(9 Supplement 1), 1795. <u>Alleen abstract beschikbaar.</u>	Resultaten - Meta-analyse van 59 RCT's die testosteron-supplementatie onderzochten en het risico op 'Major Adverse Cardiovascular Events' (MACE) waaronder vallen: overlijden, MI of beroerte. 4062 patiënten kregen testosteron en 3297 placebo. - Het relatieve risico (RR) op MACE was, afhankelijk van de analytische methode, 0,91-0,99. 95% BI lag tussen van 0,34-2,20; p waarden varieerden van 0,65-0,98. - Het subrisico (RR) op MI was 0,72-0,91, afhankelijk van de analytische methode. Opmerkingen auteurs - Er was geen bewijs dat testosteron is geassocieerd met een verhoogd risico op MACE dan wel één van de subrisico's. Opmerkingen SHB 95% BI voor het RR op MI wordt niet vermeld in het abstract.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Rutten FH, Bohnen AM, Schreuder BP, Popping MDA, Bouma M. NHG-Standaard angina pectoris (AP). Huisarts wet 2004; 47: 83-95.	Geen relevante info
Grundmeijer HGLM, Van Bentum STB, Rutten FH, Bakx JC, Hendrick JMA, Bouma M, Eizenga WH, Verduijn MM. NHG-Standaard Beleid na een doorgemaakt myocardiinfarct Huisarts Wet 2005;48(5):220-31.	Geen relevante info

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Andriol Testocaps 40mg (testosteron) 05-12-2019*	4.4 Hart-, nier- of leveraandoeningen Bij patiënten die lijden aan ernstige hart-, lever- of nierinsufficiëntie of een <u>ischemische hartziekte</u> kan behandeling met testosteron ernstige complicaties veroorzaken die gekenmerkt worden door oedeem met of zonder congestief hartfalen. In een dergelijk geval moet de behandeling onmiddellijk gestopt worden. In verband met het risico op verergering of herhaling moeten patiënten worden gecontroleerd na een <u>myocardiinfarct</u> , bij cardiale, hepatische of renale insufficiëntie, hypertensie, epilepsie of migraine. Bij verergering of herhaling van de aandoening moet de behandeling onmiddellijk worden gestopt
*vergelijkbare SPC's: Testavan gel 20mg/g (testosteron), Deca-durabolin 50mg/ml inj (nandrolon).	

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	30 maart 2020