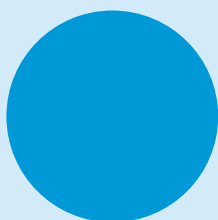


Testosteronbrist

Vårdprogram och behandlings-
rekommendationer



**Bakom utarbetandet av dessa
behandlingsrekommendationer
står följande:**

Leif Abramsson, Umeå

Stefan Arver, Stockholm

Jan-Erik Damber, Göteborg

Urban Ekström, Stockholm

Aleksander Giwercman, Malmö

Mikael Lehtihet, Stockholm

Katarina Link, Malmö

Jörgen Nilsson, Umeå

Ralph Peeker, Göteborg

Åke Pousette, Stockholm

Thord Rosen, Göteborg

Peter Ströberg, Jönköping

Ronnie Willenheimer, Malmö

Testosteronbrist eller hypogonadism är ett kliniskt tillstånd som orsakas av symtomskapande effekter av för låga nivåer av testosteron hos män. Förutom effekter på psykiska funktioner inkluderande stämningsläge, psykisk energi och sexuell funktion påverkar testosteronbrist såväl kroppssammansättning (relationen muskler/fett) som benvävnad och hud. En serie intressanta observationer pekar på en ökad risk för kardiovaskulär sjuklighet och typ 2-diabetes (metabolt syndrom) vid låga testosteronnivåer. Differentialdiagnoser skall uteslutas och kontraindikationer bedömas. Om diagnosen hypogonadism är fastställd eller bedöms sannolik är behandling indicerad och bör erbjudas om det inte föreligger kontraindikationer.

Utredning och diagnos av testosteronbrist

Testosteronbrist kan uppstå under hela livscykeln och beror vanligen på någon sjukdom som direkt eller indirekt påverkar testiklarnas hormonproduktion. Hos den vuxne mannen bildas i genomsnitt 5–10 mg testosteron per dygn, varav huvuddelen (95%) i testiklarna där den lokala koncentrationen blir hög. Diagnosen hypogonadism kan inte ställas enbart la-

borativt genom mätning av testosteronkoncentrationen i blodet utan det måste också finnas symtom, som är förenliga med detta tillstånd. Dessa symtom är relaterade till testosteronbristen per se, men sviktande gonadotropininsöndring leder också till störd spermatogenes och nedsatt fertilitet.

Symtom som är relaterade till och förekommer vid testosteronbrist

- Utebliven pubertetsutveckling
- Minskad eller avsaknad av libido
- Minskad förekomst av spontana erektioner
- Gynekomasti
- Minskad sekundärbehåring och minskat behov av rakning
- Små, mjuka testiklar (volym < 5 ml)
- Nedsatt fertilitet
- Osteopeni/osteoporos
- Minskad muskelmassa och muskelstyrka
- Blodvallningar och svettningar

Mera subtila symtom som kan vara relaterade till hypogonadism hos vuxna män är:

- Minskad energi och motivation
- Koncentrationssvårigheter
- Ökad aggressivitet
- Dystymi/depression
- Normokrom normocytär anemi (Hb inom normalområdet för kvinnor)
- Ökad uppbyggnad av subkutant och intraabdominellt fett
- Minskad arbetskapacitet, både fysisk och psykisk
- Ökat sömnbehov och sömnproblem
- Ökad BMI

Laboratorieprover vid klinisk misstanke på hypogonadism

- S-testosteron
- S-SHBG (Sex Hormone Binding Globulin)
- S-LH

Före behandlingsstart

- B-EVF
- B-Hb
- S-PSA (särskilt män > 45 år) om behandling med testosteron övervägs. S-FSH (särskilt vid utredning av män med fertilitetsfrågeställning). Förhöjt LH och eller FSH med lågt S-testosteron indikerar primär hypogonadism – d.v.s. att problemet ligger i testiklarna, inte i hypotalamus/hypofys.

Tolkningshjälp testosteronmätning

Testosteron-koncentration	Tolkning
> 12 nmol/L	Sannolikt normalt
8–12 nmol/L	Gråzon, kan vara förenliga med både normalvärde och brist
< 8 nmol/L	Sannolikt brist

Testosteronnivåerna hos män är normalt 10–30 nmol/L och provet skall tas fastande på morgonen mellan kl 07–10.00 efter en normal nattvila.

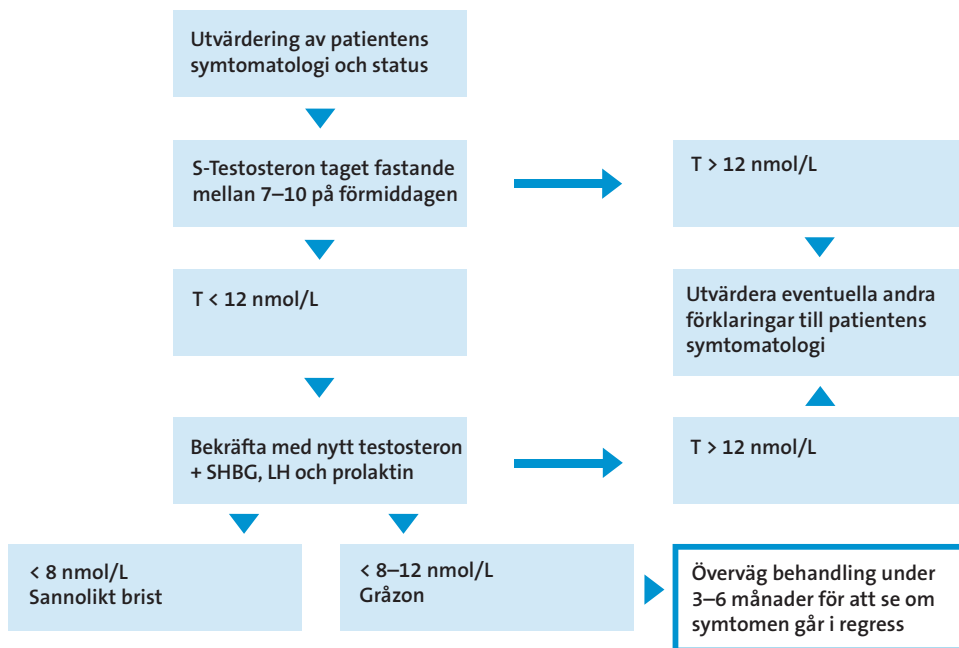
När ska man misstänka hypofystumör vid hypogonadism?

Den vanligaste orsaken till låga testosteronnivåer är övervikt och förekomst av annan sjukdom. Hypofys- eller hypotalamussjukdomar är ovanliga sjukdomar. Dessa skall dock inte missas då det är behandlingsbara åkommor som obehandlade kan leda till svåra konsekvenser.

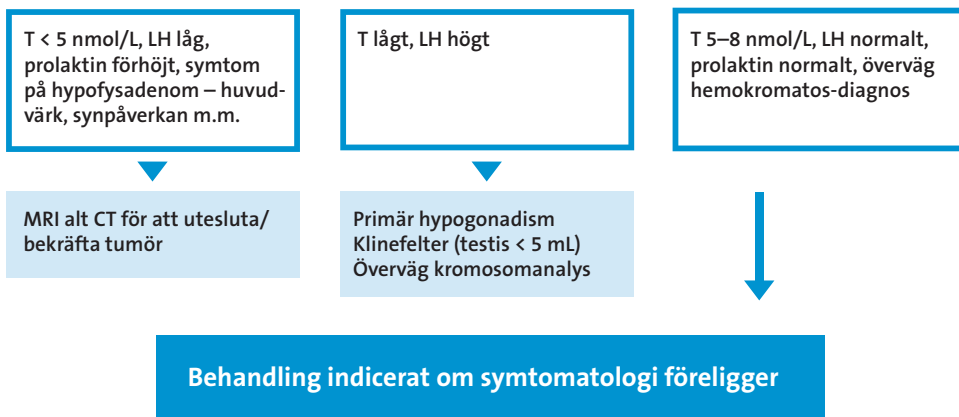
Vid hypofyspåverkan är gonadotropinnivåerna låga och laboratorieresultaten visar således lågt testosteron och lågt LH. Tecken på hypofystumör är huvudvärk och synpåverkan (synfältsdefekter) men dessa kommer sent i sjukdomsutvecklingen. Utöver detta tecken på annan hypofysär svikt (GH, TSH, ACTH). Komplettera i första hand laborativvärden med FSH, TSH, T4, prolaktin, IGF-1, ACTH

och cortisol samt verifiera det låga testosteron- och LH-värdet. Om LH (och FSH) ligger inom övre hälften av referensområdet är sannolikheten för hypofystumör mycket liten men kan inte helt avskrivas. Vid någon kvarstående misstanke om hypofystumör görs en MR-undersökning av hypofys och hypotalamus med frågeställning tumör eller annan avvikelse. Prolaktin kan vara lätt förhöjt vid annan hypofystumör och vid prolaktinom kraftigt ökat. Remittera till endokrinolog om det finns oklarheter eller för att genomföra hypofysutredning. Som framgår av algoritmen till höger finns flera differentialdiagnoser att ta hänsyn till vid sekundär hypogonadism.

Algoritm för utredning av hypogonadism



Uteslut felkällor till lågt testosteron
 Överväg beräkning av fritt T om SHBG är högt eller lågt
 hos typ 2 diabetiker och i fall med stark symtomatologi
 LH > refintervall = primär: LH normalt eller lågt = sekundär eller mixad



Andra medfödda/förvärvade tillstånd med sekundär hypogonadism

Nedsatt kapacitet att bilda och utsöndra gonadotropin frisättande hormon (GnRH eller LHRH) kan vara medfött men kan uppstå senare i livet p.g.a. autoimmunitet, skalltrauma, sen-effekter av strålbehandling och ibland utan påvisbar orsak. Kallmans syndrom är en kongenital sjukdom där såväl hypothalamus GnRH-producerande neuron och luktnerverna inte utvecklats. Detta leder till avsaknad av

luktsinne och sekundär hypogonadism. En variant av detta är medfödd Idiopatisk Hypogonadotrop Hypogonadism där endast GnRH-funktionen saknas. Mutationer i vissa identifierade gener lokaliserade på X-kromosomen kan ibland påvisas. Vid kongenital sjukdom diagnosticeras det vanligen på grund av försenad pubertet. Kallmans syndrom kan vara förenat med medellinjedefekter som läpp-gom spalt.

Hypogonadism hos äldre män och vid samtidig annan sjukdom

Ett från tid till annan omdiskuterat ämne är förekomst av ett manligt klimakterium. Epidemiologiska studier har visat en varierande grad av genomsnittlig minskning av testosteronnivåer med stigande ålder. Vid närmare analys av detta framgår att ökat BMI och förekomst av samtidig sjukdom i högre grad än ålder förklarar minskade testosteronnivåer. Vidare framgår att de flesta män (> 80%) bibehåller testosteronnivåer inom normalområdet genom hela livet. Dessa observationer leder till frågeställning om testosteronbristen vid olika sjukdomstillstånd ger symtom som endast beror på testosteronbrist och inte är direkt relaterade till grundsjukdomen. Vidare har frågan också aktualiserat om testosteronbrist har betydelse för utveckling av sekundär sjukdom eller påverkar sjukdomsförloppet.

Metabolt syndrom och typ 2-diabetes

Metabolt syndrom och typ 2-diabetes är förenade med hög prevalens av subnor-

mala testosteronnivåer (ca 30%) och är för närvarande föremål för ett antal interventionsstudier. Epidemiologiska data visar att lågt testosteron ökar risken för utveckling av typ 2-diabetes och hypotesgenererande studier visar att normalisering av testosteronnivåer vid metabolt syndrom eller typ 2-diabetes reducerar insulinresistens och synes förbättra både blodglukos-kontroll och dyslipidemi.

Kardiovaskulär sjukdom

Vid kardiovaskulär sjukdom är också prevalensen av låga testosteronnivåer hög och observationsstudier visar en riskökning för utveckling av arterioskleros (intima media-förtjockning) både i tvärsnitts- och longitudinella studier. Underlag för specifika behandlingsrekommendationer vid dessa komorbiditeter saknas och förekomsten av hypogonadism får bedömas separat. Av vikt är att de interventionsstudier med testosteron som gjorts på män med koronarkärslsjukdom och hjärtsvikt visar att det inte förelåg

någon risk för försämring av sjukdomssituationen med testosteronsubstitution och att denna snarare förbättrar den fysiska funktionen. Den sjukdom där intervention med testosteron studerats mest är HIV-infektion. Dessa studier vidimerar kliniskt signifikanta positiva effekter av testosteronbehandling på såväl muskelstyrka som fysisk och psykisk funktion. Någon anledning att screena män för tes-

tosteronbrist finns inte, däremot kan ökad lyhördhet för tecken på testosteronbrist och mätning av testosteronnivåer hos män med sjukdomar med hög prevalens av testosteronbrist vara motiverat. Ålder är ingen kontraindikation för behandling med testosteron och den anabola effekten av testosteron ses i lika hög grad hos äldre som hos yngre.

Kontraindikationer

Prostatacancer är en absolut kontraindikation och vid metastaserad prostatacancer är det sedan länge känt att man kan få symtomprogress vid ökning av testosteronnivåerna. Det är dock information som genererats från endast ett par patienter och härstammar från 1940-talet. Senare studier har faktiskt gjorts där en mer nyanserad bild erhållits. Före start av testosteronbehandling av vuxna män görs en prostatapalpation och S-PSA bestämning. Om PSA är > 3 pg/L skall prostata utredas vidare. Ett kontrollprov skall tas före initiering av prostatacancerutredning då PSA-nivåerna kan påverkas av flera faktorer. Bröstcancer utgör också en absolut kontraindikation. Höga Hb-värden med EVF $> 53\%$ utgör en relativ kontraindikation och bör utredas och behandlas innan behandling påbörjas. I denna situation bör sömnapné uteslutas då detta tillstånd är en relativt vanlig orsak till polyglobuli hos män med eller utan övervikt med odiagnostiserat sömnapné syndrom. Testosteronbrist kan då maskera den hema-

topoesstimulerande effekten av nattliga hypoxier. De män som utvecklar polyglobuli med EVF $> 53\%$ under behandlingen har i större utsträckning visat sig ha androgenreceptorgen med kort kedja av CAG-upprepningar d.v.s. mer känslig receptor. Vid polyglobuli reduceras i första hand dosen av testosteron; vid injektionsbehandling genom att glesa ut injektionsintervallet. Den lägsta dos som ger symtomlindring eftersträvas och om inte det räcker och mannen inte tolererar dosreduktion kan venesection vara indicerat. Vid venesection är en tappningsgräns på EVF 48% lämplig. Behandling med lågdos ASA bör ordinerats tills EVF normaliserats. Män med hjärtsvikt skall ha stabil behandling av hjärtat innan testosterontillförsel påbörjas då vätskeretention som i värsta fall kan förvärra hjärtsvikten kan uppstå. Svåra miktionsproblem utgör också en relativ kontraindikation och behandlas enligt gängse rutiner. Någon försämring av miktionsproblemen är inte att förvänta vid testosteronbehandling.

Behandlingsalternativ

I Sverige finns för närvarande tre alternativa administrationsformer med testosteron; depåinjektioner, transdermala geler och en buccal tablett (marknadsförs inte för närvarande). Samtliga behandlingsformer ger normalisering av S-testosteron och valet beror i huvudsak på patientens preferenser. Finns barnönskan inom en relativt snar framtid kan det vara bättre med kortvariga testosteronberedningar med kort halveringstid för att snabbt kunna byta till gonadotropinbehandling när mannen vill ha spermieproduktion. Om diagnosen hypogonadism är oklar, d.v.s. det finns en serie symtom som kan vara testosteronberoende och testosteronnivåerna är låga, kan behandling med

adekvata substitutionsdoser provas under tre månader och sedan utvärderas. Klinisk behandlingseffekt styrker diagnosen. Vid avsaknad av effekt avbryts behandlingen. Den endogena testosteronproduktionen återkommer inom någon vecka efter avslutad behandling och återgår till den nivå som fanns före insättande av behandling. Vid injektionsbehandling kan testosteronnivåerna utvärderas efter 3–4 injektioner, vid transdermal eller buccal behandling, en till två veckor efter behandlingsstart. Målsättningen med behandlingen hos de hypogonada männen är att uppnå testosteronvärden i mitten av referensvärdet (20 nmol/L) och normalisering av de hypogonada symtomen.

Testosteronberedningar

De optimala beredningsformerna av testosteron för behandling av hypogonadism bör bestå av beredningar som normaliserar testosteronvärdet men också ger upphov till fysiologiska nivåer av de två aktiva metaboliterna av testosteron; östradiol och dihydrotestosteron (DHT). Trots ihärdiga försök att framställa mer farmakologiskt potenta syntetiska testosteronliknande beredningar är naturligt testosteron fortfarande det mest optimala ur fysiologisk synpunkt. Syntetiska anabola steroider har (per mg) kraftigare anabol effekt än naturligt testosteron men många negativa bieffekter, som gör att de saknar plats i behandlingsarsenalen av manlig hypogonadism. Via modi-

fiering av testosteronmolekylen är det möjligt att både förstärka den androgena effekten, undvika första passageeffekten i levern samt att förlänga effekten. Vilken betydelse det har att testosteronnivåerna också efterliknar den dygnsvariation som uppnås med transdermala beredningar är inte klarlagt.

I Sverige finns följande preparat registrerade: ►

● **Depåinjektioner:** Nebido® (testosteronundekanoat). Initialt ges två injektioner med 6 veckors intervall för att fort uppnå adekvata testosteronnivåer, därefter är standarddosen 1000 mg var 12:e vecka. Utvärdering kan ske före administrering av den fjärde injektionen. Nivåerna bör då ligga inom referensintervallet. Ligger de lägre kan injektionsintervallet förkortas, är värdena höga bör injektionerna glesas ut, alternativt kan den administrerade mängden reduceras. Injektionsintervallet varierar ofta mellan 8–14 veckor. Denna beredning är löst i oljeemulsion och ska ges djupt intramuskulärt. Alltför snabb injektion kan förutom smärta även ge hostretning eller kortvarig dyspne. Sannolikt beror detta på intravasal tillförsel med mikroembolier.

● **Transdermala geler:** Testogel® och Testim® 1 % gel 50–100 mg/dygn. Motsvarande 1–2 doskuddar; Tostrex 2 % gel, startdos: 6 pumpningar gel = 3 g/dygn vilket ger en tillförd dos av 60 mg/dygn. Dessa geler ska appliceras på ren, torr hud på armar, buk, skuldror eller lår. Gelen skall spridas tunt över huden för att ge bästa upptag. Med gelformuleringarna får man ca 10 % upptag av den mängd testosteron som applicerats på huden. Detta betyder att 5 mg testosteron tillförs vid applikation av 50 mg testosteron i den 1 % gelen (Testogel en doskudde) och 6 mg tillförs vid applikation av 3 g 2 % testosterongel (Tostrex). Gelerna kan appliceras på armar, buk eller lår. Applikation på morgonen på ren torr hud efter dusch rekommenderas. Direkt hudkontakt med kvinnor och barn skall undvikas de närmsta två timmarna efter applicering för att

minska risken för direkt överföring av testosteron. När gelen torkat (d.v.s. när alkoholen har dunstat) är risken för överföring av testosteron mycket liten eftersom alkohol behövs för transdermal passage. Vattenaktiviteter och kraftig svettning bör undvikas ett par timmar efter applicering. Kontaktdermatiter är ovanliga. Vid monitorering av S-testosteron erhålls ibland höga testosteronvärden beroende på kvarvarande testosteron i huden från tidigare applikation. Vid mätning av testosteronniåver under behandling kan denna göras antingen före applicering för att få fram steady-state-nivån eller ca två timmar efter applikation för mätning av toppnivåer.

● **Buccal beredning:** Striant® 30 mg, appliceras under överläppen 2 ggr per dygn. Beredningen vidhäftas till tandköttet. Ca 80 % av patienterna når fysiologisk testosteronnivå med denna dosering. Munirritation tillhör den vanligaste biverkan. Ännu saknas studier som visar hur effekten är vid alkoholförtäring, tandborstning, munsköljning o. dyl.

● **Oral beredning:** Undestor® 40 mg (testosteronundekanoat). Ingår ej i läkemedelsförmånen och har liten roll i terapin då biotillgängligheten är liten och starkt varierande. Den orala tillförselvägen ger upphov till ökad konvertering av testosteron till DHT (sannolikt i tarmvägg och möjligen lungvävnad). Den låga biologiska tillgängligheten och korta halveringstiden nödvändiggör dosering tre gånger per dag och skall tas tillsammans med fet föda. Dosering för adekvat substitutionen är ofta 6 kapslar per dygn.

Monitorering vid testosteronbehandling

Efter behandlingsstart kontrolleras PSA, testosteron, Hb och EVF regelbundet var tredje månad det första året, därefter årlig kontroll. Prostatapalpation skall göras årligen.

Hos patienter med antihypertensiv behandling kan testosteronbehandlingen göra att behovet av antihypertensiva läke-

medel minskar. Även hos patienter med tablettbehandlad eller insulinbehandlad diabetes kan insulinbehovet minska och regelbunden kontroll av B-glukos rekommenderas. Fortsatta kontroller kan därefter ske med årsintervall. Hos män med konstaterad osteoporos bör benmineralstatus följas vartannat år.

Sammanfattning

Hypogonadism hos män orsakat av klassiska endokrina sjukdomar är mindre vanligt än hypogonadism som del av andra sjukdomar och som en konsekvens av övervikt. Vid viktreduktion minskar hämningen av testosteronproduktionen och nivåerna kan således normaliseras vid framgångsrik viktreduktion. I denna situation kan temporär testosteronbehandling fungera som adjuvant till diet och ökad fysisk aktivitet.

Diagnosen hypogonadism baseras på mätning av testosteron och kliniska symptom relaterade till bristande androgen-effekt.

Referensvärdena för S-testosteron är desamma för vuxna män oavsett ålder och de flesta män bibehåller normala testosteronnivåer hela livet.

Det finns inte en nivå av testosteron som definierar skillnaden mellan normal

och subnormal nivå då sambandet mellan S-testosteron och effekt på cellnivå påverkas av flera faktorer, från graden av bindning till SHBG till skillnad i receptorkänslighet. Ett enkelt rättesnöre är att S-testosteron > 12 nmol/L sannolikt är normalt och värden < 8 nmol/L sannolikt indikerar en brist. Nivåer mellan 8–12 nmol/L är en gråzon där klinisk utvärdering av behandlingseffekt kan vara av värde.

Det finns ingen grund för screening av testosteron hos män över en viss ålder. Däremot är låga testosteronnivåer vanligt i vissa diagnosgrupper t.ex. typ 2-diabetes, KOL, kronisk njurinsufficiens och kardiovaskulär sjukdom.

Låga testosteronnivåer är statistiskt kopplade till ökad risk för utveckling av metabolt syndrom, typ 2-diabetes, kardiovaskulär sjukdom.

Framtiden Av vår sammanställning ovan framgår ett stort behov av fortsatt forskning. Vi behöver mer studier kring de sjukdomar som är kopplade till låga testosteronnivåer, för att veta vilken betydelse de låga testosteronnivåerna har för patientens symtom och eventuell påverkan på sjukdomsförloppet i sig. Vi behöver fortsatt monitorering av testosteronsubstitution för att samla mer kunskap kring långtidseffekter vid behandling och även utebliven behandling.

Ett sätt skulle kunna vara att etablera ett **NATIONELLT REGISTER** för dessa patienter och vi har därför samlat en arbetsgrupp för fortsatta diskussioner, under ledning av Stefan Arver. Omfattning och inriktning (metabola parametrar, livskvalité, etc.) är ej fastställda. Intresserade är välkomna med synpunkter och idéer.



Dessa behandlingsriktlinjer har arbetats fram med hjälp av ett obundet ekonomiskt stöd från Bayer AB, Bayer Schering Pharma.