
Behandling med manligt könshormon-vad är evidensen?


Thord Rosén
Endokrinsektionen, Sahlgrenska

4 februari 2021


Vem är jag?

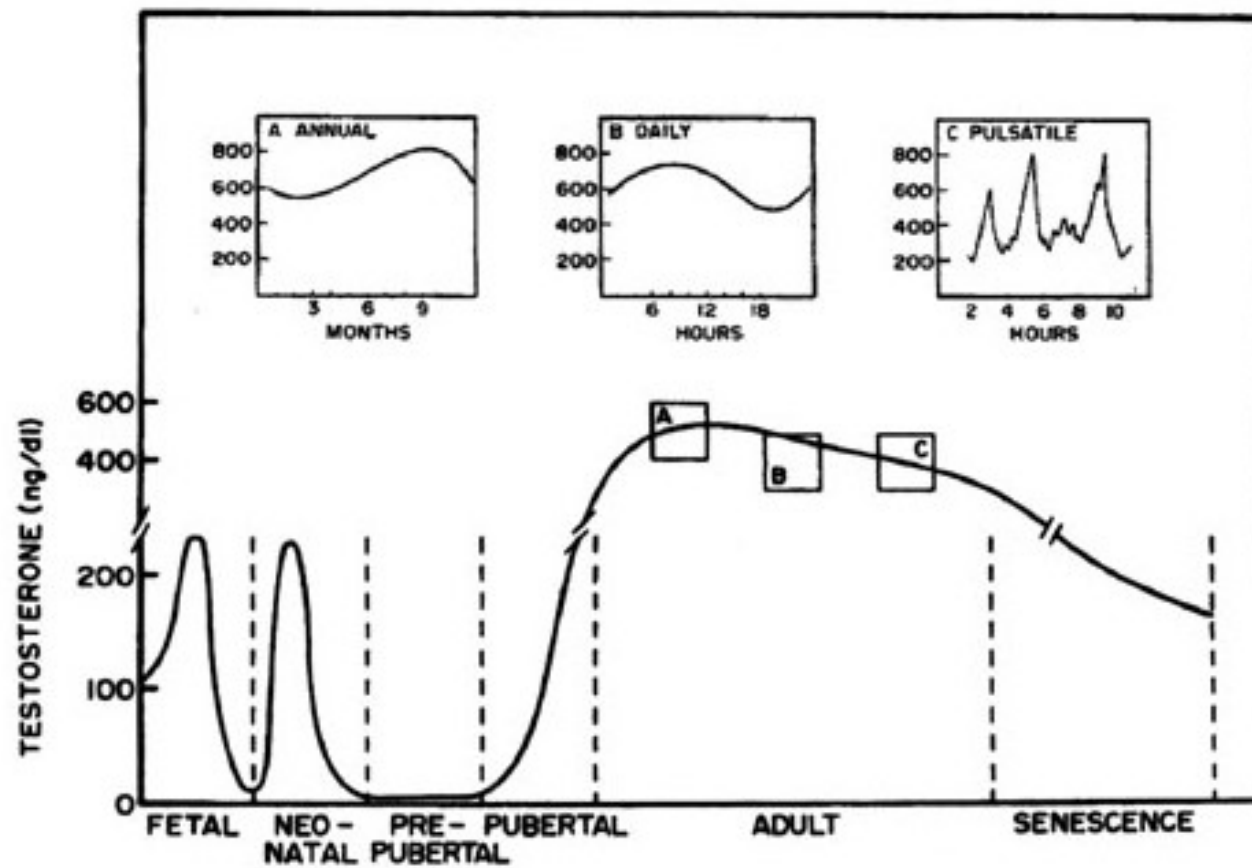
- Docent, överläkare endokrin SS/SU
- Terapigrupp Hormoner
- Resurscentrum för hormonmissbrukare SS
- Nationell Dopingmottagning i Örebro
- Metadonmottagning SS
- Studerar skalltrauma och hypofyspåverkan (TBI-projektet)
- Stort idrottsintresse



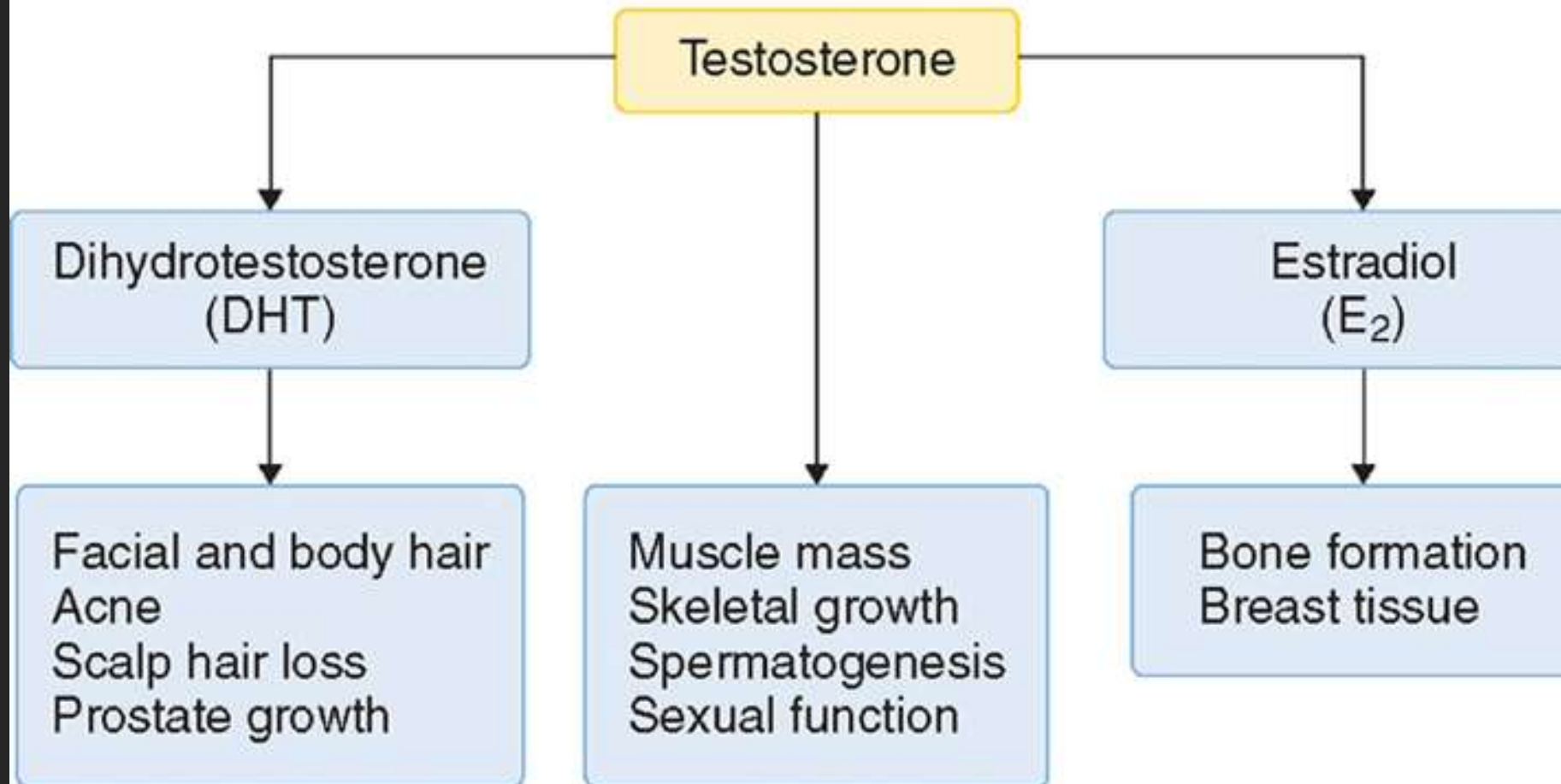


Stor skillnad män och kvinnor


- **Kvinnor:** Äggstockarna med sin östrogenproduktion, har sin begränsade tid (13-55 år). Ej naturligt att fortsätta ge östrogener efter menopaus? Bröstcancerproppbildning etc. Bildar 0,7 mg testo/dag.
 - **Män:** Testosteronproduktionen fortsätter hela livet. 80% av männen har T-nivåer inom normalområdet hela livet, särskilt normalviktiga män. Högst vid 25 år. Tappar 1,5%/år från 40 år. Bildar 7 mg testosteron/dag.
 - Ingen manlig andropaus eller klimakterium föreligger.
- 



Effects of Testosterone and its Metabolites in Men



Testosteron-effekter



Nya kunskaper om
vad
testosteronbrist
kan ge upphov till.

- Ökad risk CVD.
- Prematur mortalitet.
- Nedsatt sexuellfunktion-sterilitet.
- Nedsatt insulinkänslighet-diabetes.
- Ökad benomsättning-nedsatt bentäthet.
- Ökad risk reumatiska besvär.
- Minskat psykiskt driv-trötthet.



Symtom-starkt kopplade hypogonadism

- Utebliven pubertet
- Minskad sexlust och förmåga
- Nedsatt förekomst spontana erektioner
- Förstorade bröstkörtlar
- Kroppsbehåring och rakning ned
- Minskad testikelstorlek
- Svårt få barn
- Nedsatt benmassa
- Nedsatt muskelmassa/muskelstyrka
- Blodvallningar/svettningar



Symtom som skall
föreligga för
provtagning/terapi.

- Klassiska symtom enligt listan, oftast smygande.
- *Erektile dysfunktion (ED), utan klinisk hypogonadism, egentligen ej indikation att testa T-nivån.*
- T-terapi har oftast ingen effekt på sexuell funktion. Dock en mycket vanlig patientgrupp på mottagningarna.



Vad är manlig hypogonadism?

- Man med symptom/kliniska tecken på testosteronbrist, och med låga testosteronnivåer.
- .

+

•

○

Varför hittar vi inte alla med hypogonadism?

- 1) Pat drar sig för att berätta om nedsatt sex.funktion-hör till normalt åldrande?
- Naturliga funktioner: Aptit-vikt, Vattenkastning, avföring, sex.funktion.
- 2) Oro-depression sekundärt till sex.problem inom äktenskapet missuppfattas.
- 3) Symtomen kan vara svårbedömda (ospecifika).
- 4) Lab.testerna ibland svårtolkade.
- 5) Missad testikelpalpation.



Vad mäter vi?

- S-testosteron (total)
- S-SHBG (Sex hormone-binding globulin)
- S-LH
- S-FSH
- S-prolaktin
- S-estradiol
- S-ferritin



Symtom-där hypogonadism kan misstänkas

- Minskad energi, motivation, initiativ
- Nedstämdhet, depression
- Nedsatt koncentration, minne
- Sömnstörningar
- Blodbrist
- Bukfetma
- Övervikt (högt BMI)
- Minskad arbetskapacitet

S-SHBG

- Glycoprotein 80-100 kDa. Stark affinitet för testo och estradiol, samt DHT.
- Ökar:
 - Estrogener
 - Tyroxin
 - Trijodtyronin
 - Ålder (>60 år)
 - Leverskada
 - Malnutrition
- Minskar:
 - Övervikt (BMI)
 - Androgener
 - Glukokortikoid
 - GH
 - Insulin
 - IGF-1
- SHBG kan ha egeneffekt och korrelerar ensamt till typ II diab-risk?



Optimal provtagning

- Komma fastande kl 07-10, efter en god natts sömn, stress-och rökfri, utan föregående fysisk- eller sexuell aktivitet.
- Två provtillfällen.

Testosteronnivåer

TABELL I. Testosteronnivåer hos män.

Testosteronkoncentration	Tolkning
>12 nmol/l	Sannolikt normalt
8–12 nmol/l	Gråzon, kan vara förenligt med både normalvärde och brist
<8 nmol/l	Sannolikt brist

Lab.mässig hypogonadism

- Total-testosteron (med normalt SHBG):
 - <6-8 nmol/L
 - 8-10 nmol/L (testa 3-6 månader)
 - >12 nmol/L (ej terapi)

- Total-testosteron (med högt/lågt SHBG):
 - Testosterone/SHBG-kvot.




Man, 45 år.

Ensamstående. Inga barn.

Alltid överviktig, aktuell vikt 145 kg.

Frisk fram till för 1 månad sedan. Ökad andfåddhet-pleuritsmärta. Vä-sidig lungemboli konstateras. Waranterapi.

Efter 2 veckor plötslig huvudvärk, CT visar stor hypofystumör med susp blödning. Till endokrin. Mår väl. S-testo 1,9. LH-FSH låga.



Man, 45 år
forts.

- Planerar kontakt Neurokir för ang ev op.
- Då anländer s-prolaktin: 350 ng/l (<27).
- Ej op. Hemgår med T Cabaser (kabergolin / D2-agonist). 0,5 mg x2 (per vecka).
- Hypogonadism + övervikt ger lungemboli?
- AK-terapi ger blödning i tidigare okänt prolaktinom.



Man, 32 år.

- Sammanboende, arbetslös. Inga barn.
- Etyl- och heroinmissbruk sedan sena tonåren.
- Metadonprogrammet avd 369 PS sedan 5 år.
- Nu heroinfri på Metadon 120 mg/dag.
- Klagar över fysisk-psykisk trötthet, ökad infektionstendens. Sexfunktionen 0.
- S-testosteron 2,3. LH-FSH låga. S-kortisol 130.
- På Nebido-(testosteron-)inj samt T Hydrokortison har pat fått "ett nytt liv".



Slutord Endocrine Society, San Diego 2010.

Hot topics!

- Prof Watz, London:
- Bästa Endokrinologer!
- Åk nu hem och hitta alla patienter på Metadon/Subutex och starka opioider, och utred och behandla deras endokrina insufficienser.
- Vi endokrinologer från Göteborg tittade förvånat på varandra.
- En sådan mottagning hade vi redan sedan 1-2 år tillbaka.

Take home message gällande opioider:

- Tänk på möjligheten av hormonsvikt vid kronisk tung opioidterapi, ssk om samtidigt Metadon. Särskilt vid intag 100-200 mg/dag. Hämmar LH-insöndringen.
- Uppdatera LAROS och Metadonmottagningar!
- Gäller särskilt påverkan av gonad- och kortisolaxeln.
- Någon gång koll GH-axeln, för GH-terapi vid flerårig kronisk smärta.
 - S-testosteron (fastande 07-10)
 - S-kortisol (kl 08)
- Hormonterapi utsättes då Metadon/Opioidbehandlingen avslutas.

- Pat blir kliniskt bättre med åtgärdad hormonsvikt, ssk testosteron och hydrokortison.
- Troligen bättre även i sin smärtbild, med reduktion av analgetikados etc.
- Patienterna spontant mycket tacksamma. Något händer i ibland upplevd fastlåst situation.



Man, 28 år.

- Gift IT-konsult. 2 barn.
- Frisk fram till svår T-olycka 2 år tidigare, med allvarlig skallskada, vårdad NIVA, sedan rehabvård. Ej orkat arbeta.
- Hjärntrötthet. AE-syndrom. Sexfunktion dålig.
- S-testosteron 1,4. Låga LH-FSH. Vidare GH-brist. *Ibland övergående hypogonadism.*
- Klart bättre på Nebido samt GH-terapi.

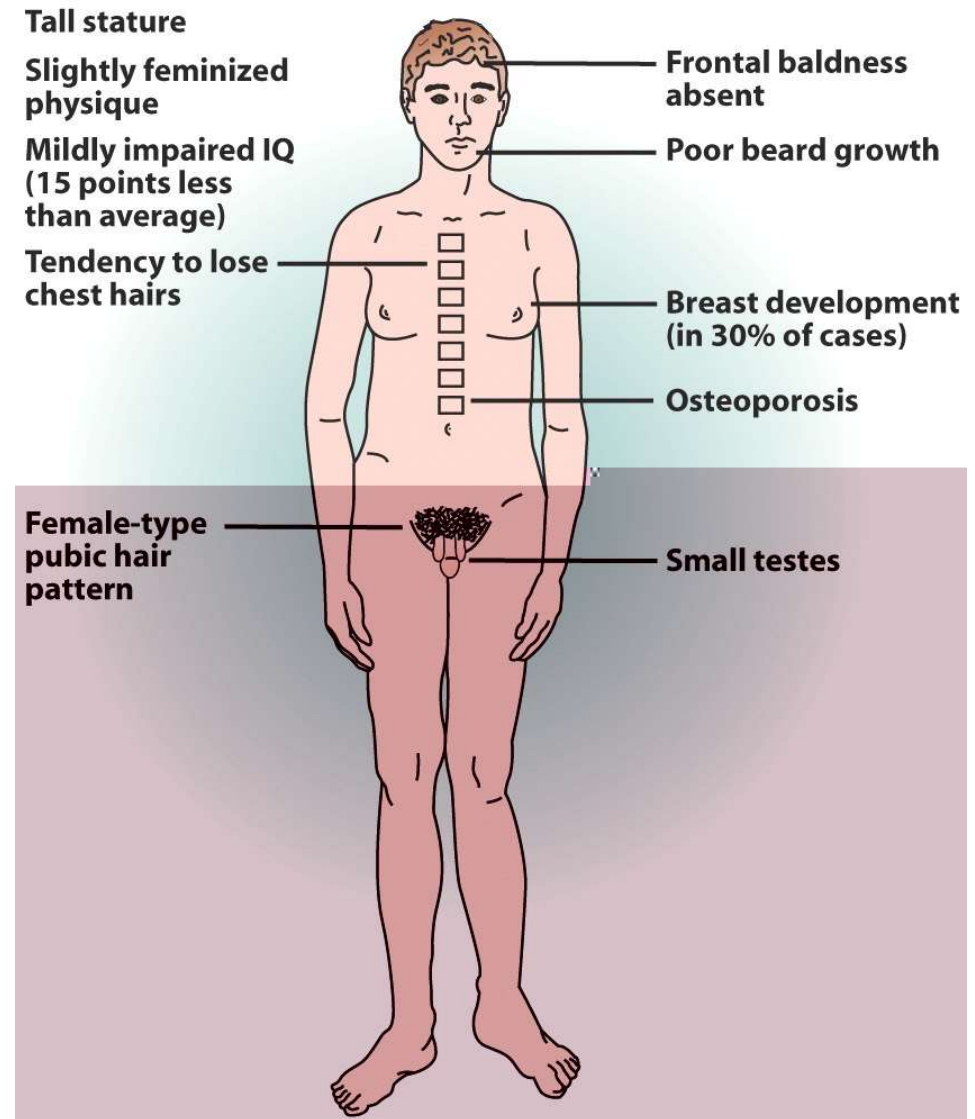


Man, 48 år.

- Ensamboende svarvare. Stökig skolgång. Dyslexi. Sen, ej fullbordad pubertet.
- Ensamliv utan kvinnor.
- Inkommer till ort.klinik pga collum femoris- fraktur. Osteoporosbild. Ser ungdomlig ut.
- Dålig behåring. Mycket små testiklar.
- S-testosteron 2,3. LH-FSH mkt höga.
- XXY enligt kromosomanalys.
- Nebido-terapi för sin Mb Klinefelter.
- Flickvän efter 5 mån terapi.

Klinefelters syndrom (XXY)

- 1/660. Enbart 25% hittas.
- Olika grad av hypogonadism.
- Upptäcks oftast pga infertilitet.
- Mkt små testiklar.





Man, 26 år.

- Nygift gyminstruktör. Inga barn.
- Frisk idrottskille. Gymträning 5 pass/v sedan 17 års ålder.
- Inga barn trots 1-2 års försök. Gynekolog friar hustrun. Pat kräver stundtals Viagra, och erkänner nedsatt sexfunktion.
- S-testosteron 3,4. LH-FSH i nedre spannet. Dåligt spermaprov. Prolaktin ua. Pat erkänner flerårigt tungt AAS-(Anabola Androgena Steroider) bruk, slut sedan 1,5 år. Arimidex (Anastrozol, aromatashämmare) kan startas.



Man, 58 år.

- Gift egen företagare. 2 barn. Röker. Etyl främst helger. Ingen motion.
- Hypertoni och typ 2 diabetes. Hyperlipemi. BMI 32.
- Nu nedsatt sexfunktion inkl ED. Viagra måttlig effekt.
- S-testo 6,8. LH-FSH uva.
- Livsstilsförändringar. Justerar medlistan. Småningom Nebido-terapi, blir piggare.

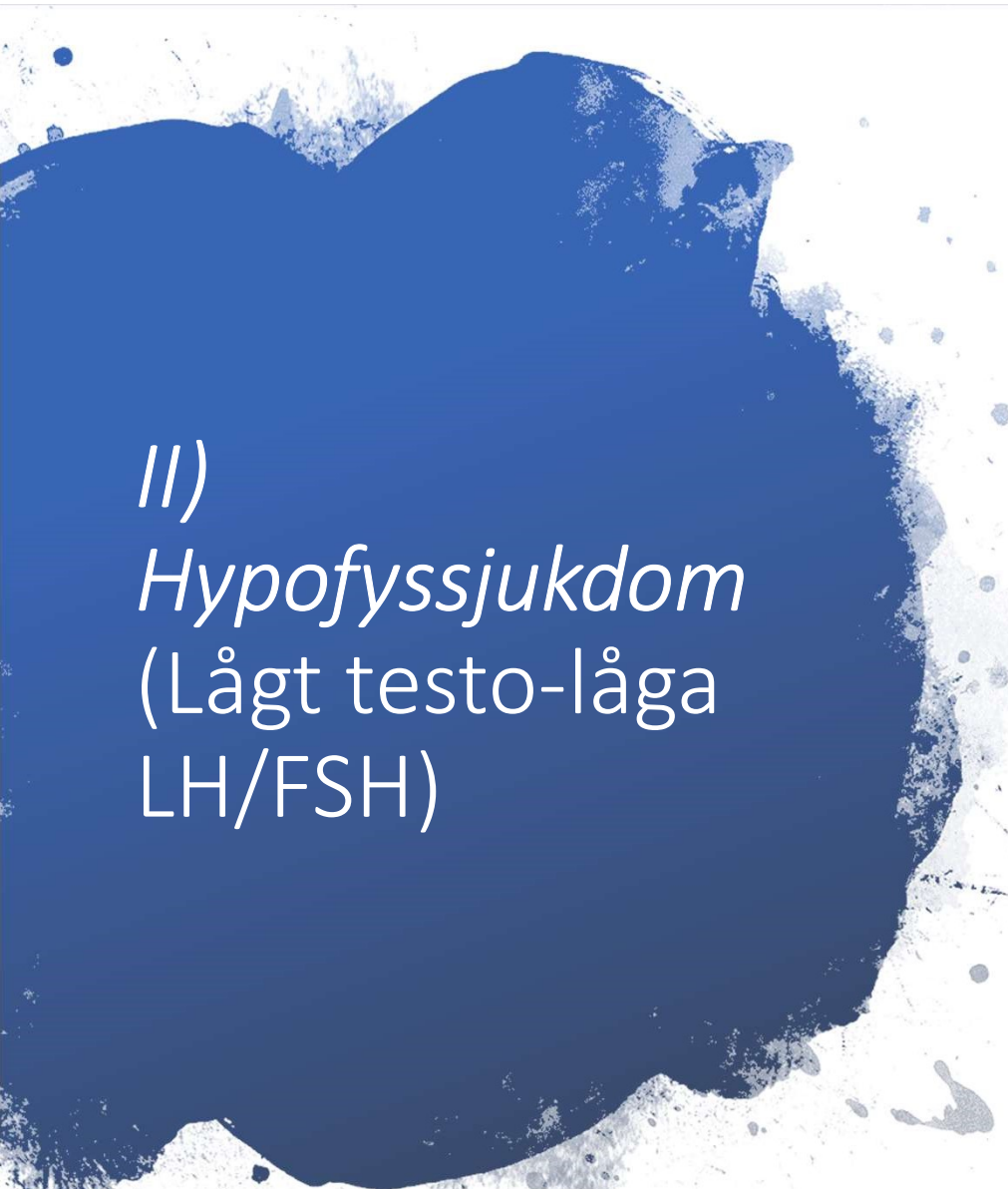


Sammanfattning

- Hypofystumör (prolaktinom)
- Metadon-opiater
- TBI (Traumatisk Brain Injury)
- Mb Klinefelter
- AAS-missbruk
- Icke-klassisk hypogonadism

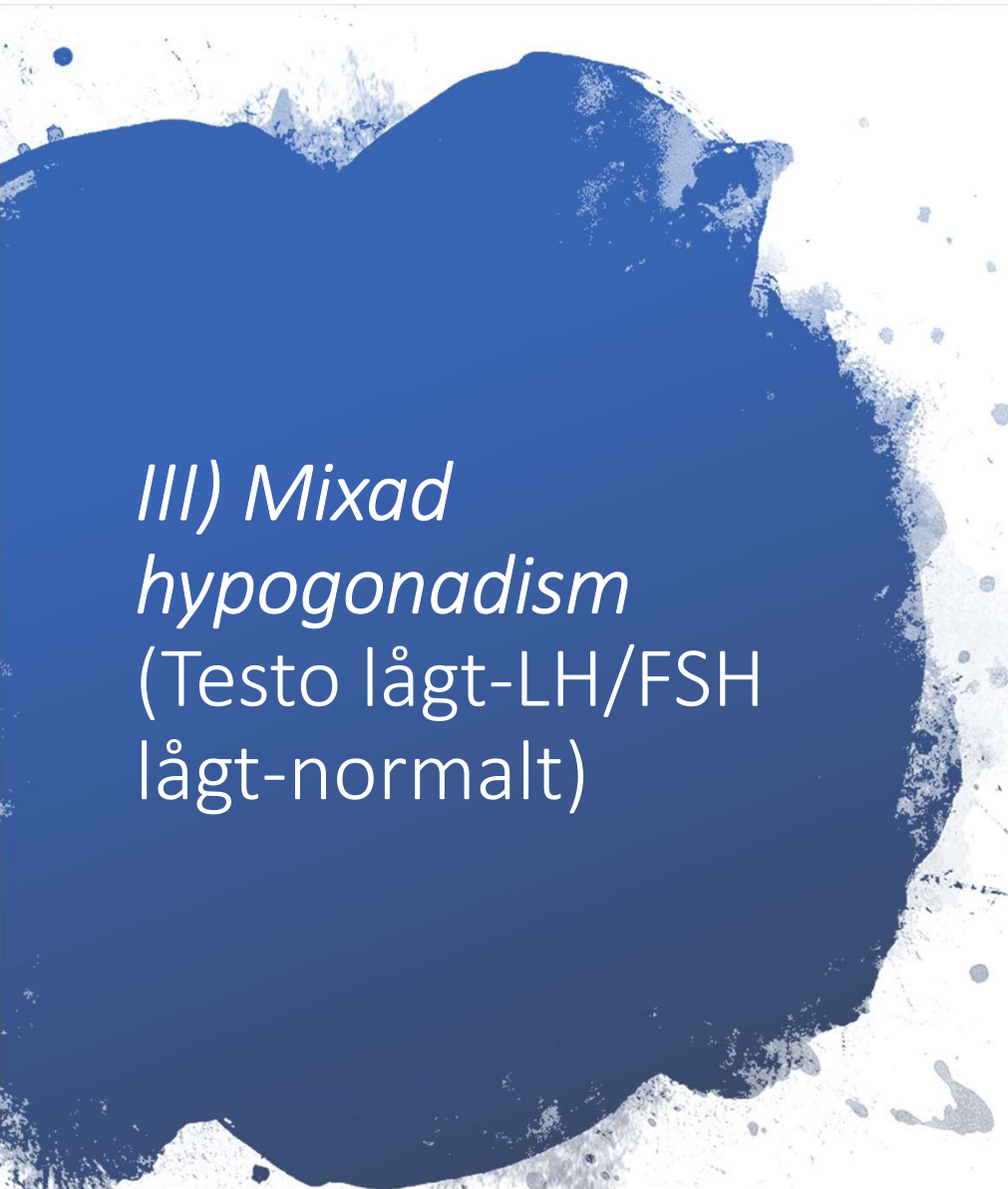
Vilka grupper hittar vi?

- **I) Testikelsjukdom**
 - T lågt, LH högt
- **II) Hypofyssjukdom**
 - T lågt, LH lågt
- **III) Allvarliga övriga sjukdomar (system)**
 - T lågt, LH normal/lågt
- **IV) Icke-klassisk hypogonadism**
 - T lågt, LH normalt/lågt




II)
Hypofyssidjukdom
(Lågt testo-låga
LH/FSH)

- Hypofyssidukör (spontan-efter op)
- Strålning mot hypofysen
- Skalltrauma (TBI-projekt)
- Kallmans syndrom (nedsatt luktsinne)
- Inlagringssjukdomar



*III) Mixad
hypogonadism*
(Testo lågt-LH/FSH
lågt-normalt)

- Kronisk Obstruktiv Lungsjukdom (KOL)
- Leversjukdom
- Kronisk njursvikt
- Spridd cancersjukdom
- HIV/AIDS
- Allvarlig lungsjukdom (respiratorisk svikt)
- Reumatiska sjukdomar
- Metabolt syndrom/ Diabetes/Övervikt
- (Depression)

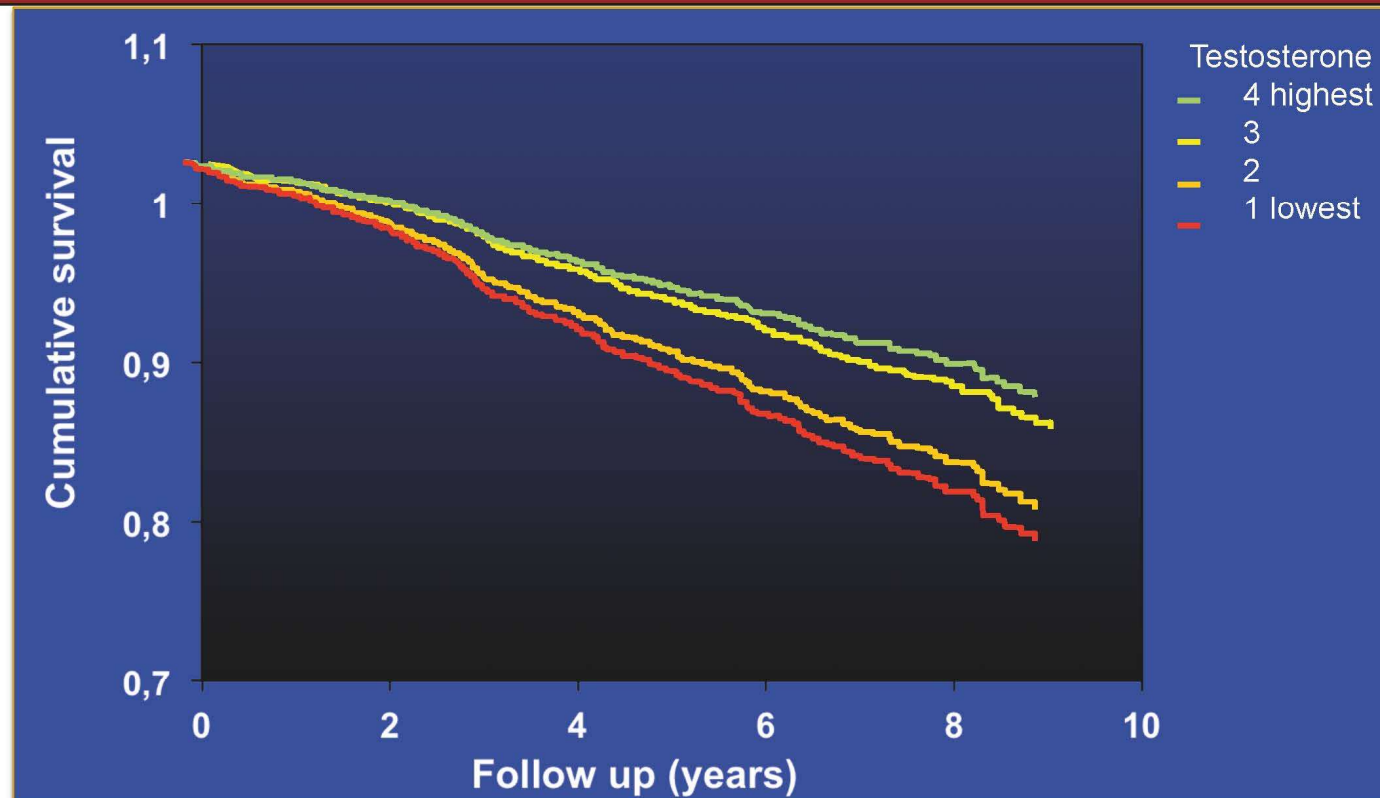


Fördelar-risker
med
behandling/icke-
behandling.

- Ja, terapi:
- Ta bort-reducera de symtom/kliniska tecken på hypogonadism, som för pat till sjukvården. (Psykisk-fysisk energi, kroppssammansättning inkl övervikt, osteoporos).
- Förhindra prematur dödlighet.
- Nej, tveksamhet till terapi:
- Kortsiktiga risker direkt kopplade till terapi.
- Ökad risk prematur dödlighet?

Cardiovascular mortality by testosterone

From the EPIC-Norfolk study 1993 - 2003



(Khaw et al Circulation 2007; 116: 2694)

ORIGINAL ARTICLE

Endocrine Care

Testosterone Treatment and Mortality in Men with Low Testosterone Levels

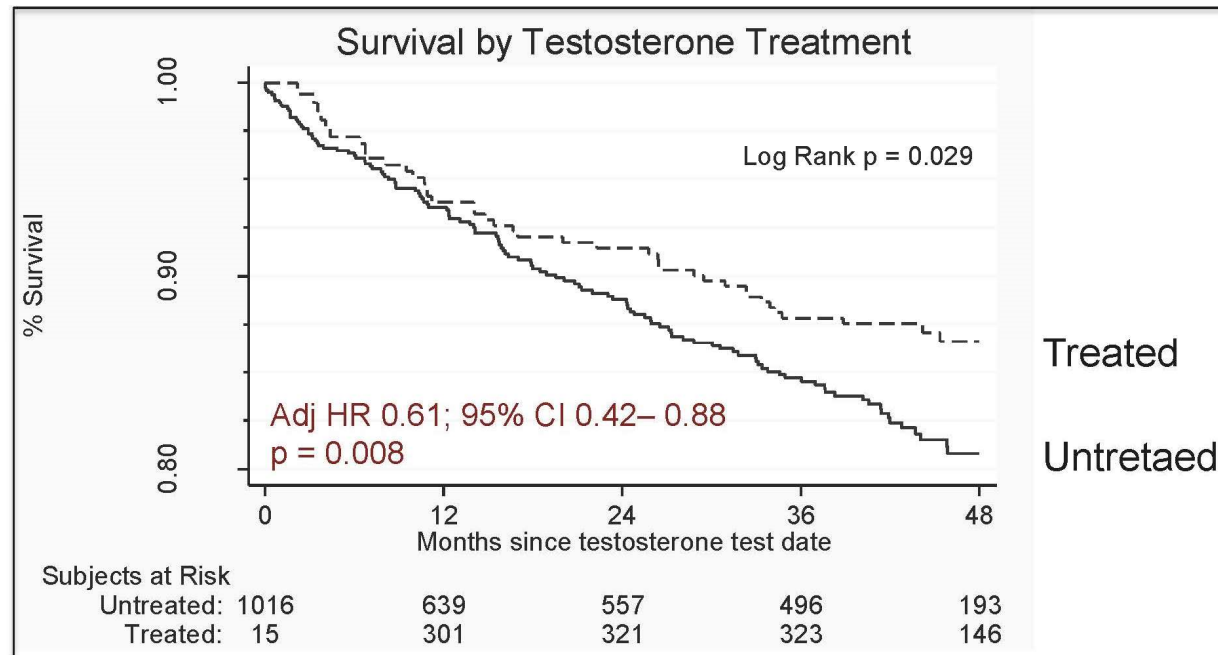
Molly M. Shores, Nicholas L. Smith, Christopher W. Forsberg, Bradley D. Anawalt, and Alvin M. Matsumoto

Study design	Retrospective, observational
Database	Northwest VA
Patients - male veterans	n= 1 031
Age (years)	>40
Testosterone	≤250 ng/dl (8.7 nmol/l)
Follow up (years)	3.4
Endpoint	Mortality
Treated no (%)	398 (39)

(Shores et al. J Clin Endocrin Metab 2012; 97: 2050)

Testosterone Treatment and Mortality in Men with Low Testosterone Levels

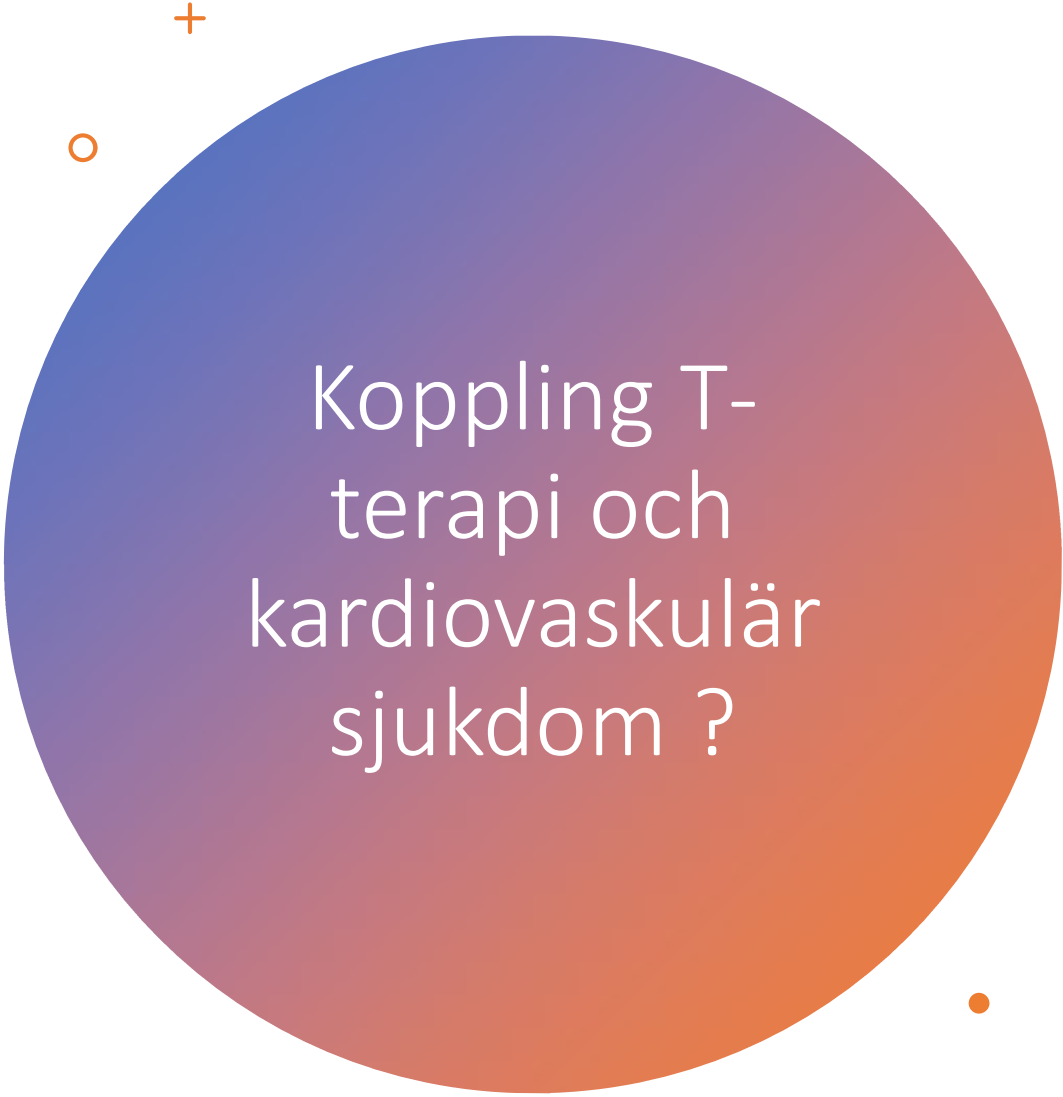
Molly M. Shores, Nicholas L. Smith, Christopher W. Forsberg, Bradley D. Anawalt, and Alvin M. Matsumoto





Men hösten 2013...

- Association of Testosterone Therapy With Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke in Men With Low Testosterone Levels
- Rebecca Vigen *et al.*
- JAMA.



Koppling T- terapi och kardiovaskulär sjukdom ?

- Basaria, 2010.
 - Design för muskelfunktion.
- JAMA, 2013.
 - Statistik undermålig.
- PLoSOne , 2014.
 - 55,000 män. Följes 90 dgr. Ökad risk non-fatal
 - Hjärtinfarkt vid T-terapi.
- Low T Center, 2014
 - 40.000 patienter. 2009-2104. Lägre risk hjärtinfarkt och stroke.
- Fler randomiserade studier med tillräcklig styrka krävs.

Nya studier mortalitet.

- Meyer & Wittert, 2018.
- Metaanalys av 12 observationsstudier fann allmänt samband mellan låga endogena T-nivåer och allmän mortalitet, dock heterogenitet. Låg T-nivå funktion av dålig hälsolivå?
- Pye et al. 2014.
- 2599 män, 40-79 år, uppföljning 4,3 år. LOH-pat mortalitet 30,9% vs 5,7%. Svår LOH visade 5 ggr ökad allmän mortalitet och 8 ggr ökad kardiovaskulär mortalitet.

Hypogonadism och metabola syndromet.

- Corona et al. 2016.
- 32/824 artiklar av män med T-brist; 52 år. Uppföljning 2 år.
- T-terapi gav tidsberoende reduktion i kroppsvikt (3,5 kg) och midjeomfång (6,2 cm).
- Vidare minskning av fettmassa och ökad lean body mass samt reduktion i fasteblodsocker och insulinresistens samt förbättrat lipidstatus och blodtryck.

Hypogonadism och depression.

- Walther A et al. Association of testosterone treatment with alleviation of depressive symptoms in men. A systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry. Nov 2018.
- 27/7690 papers, (n=1890).
- T-terapi gav jmför placebo:
- Reduktion i depressions symtom (BDI-II ner 2,2).
- Efficacy Odds ratio 2,30.
- Hög acceptans
- Bättre effekt på högre dos, dock ej skillnad på duration.

NIH Testosterone Trials.

- 790/51 085 (1,5%) män > 65 år samt s-testosteron <9,5 nmol/l samt symtom på testosteronbrist, såsom minskad fysisk prestationsförmåga, sexuell funktion eller vitalitet. Prostatacancer och svår hjärtsvikt var exklusionskriterier.
- Dubbelblind, placebokontrollerad, behandlingstid 12 mån.
- 72 år, majoriteten BMI>31, 36% diabetes, 70% hypertoni, 20% sömnapné.

Testosterone Trials: Effekter.

Positiv

Anemi

Benmassan

Sexuell funktion

Tveksam/Negativ

Plack i koronarkärl

Kardiovaskulär risk?

Kognition

Fysisk funktion-vitalitet

Risker T-terapi: kort sikt.

- Sekundär polyglobuli
 - HB/EVF-stegring. (EVF>0,53). Justera dos, intervall, venesection. Lägre risk tromboembolism än vid PCV.
- Prostatacancer
 - Koll ärftlighet, risk tillväxt av redan föreliggande ca in situ. Följ PSA. Annars ingen tillväxt av prostatatillväxt, ej förvärrad prostatism.
- Sömnapné
 - Särskilt vid sekundär erytropoes. Uteslut före start.
- Instabil hjärtsvikt
 - Ssk hos män 65-70 år.

- Europeiska läkemedelsmyndighetens säkerhetskommitté+LMV
- *Fördelarna överväger riskerna med T-terapi.*
- *Ge enbart till patienter med klinisk och labbmässig hypogonadism.
Försiktighet hos äldre män (>65 år)
med samtidig hjärt-lever-och njursjukdom.*

Terapiråd Vgregionen

- Testosteronsubstitution till män med klar hypofysär och testikulär hypogonadism ges i form av injektioner eller geler. Dessa patienter bör behandlas av endokrinolog. S-testosteron mäts på morgonen. Ett lågt värde bör omkontrolleras och kompletteras med FSH, LH och SHBG. EVF och PSA analyseras före terapistart. Behandlingseffekten bör utvärderas efter 3-6 månader med observans på signifikanta EVF-stegringar som kan kräva dosreduktion och/eller venesection. Risk för överföring av testosteron till barn via hudkontakt vid gelterapi bör beaktas.
- Testosteronbehandling av män med mer subtila symtom och ett S-testosteron i nedre gränsområdet, utan klar orsak, är kontroversiell. Då kunskapsläget fortfarande är oklart vad gäller eventuell nytta och risk, rekommenderas inte substitution till dessa patienter i nuläget.
-

Uteslut före terapistart.

- Prostatacancer (palpation samt PSA/s)
- Bröstcancer
- Polyglobuli (HB-EVF) (EVF>0,53)
- Sömnapné (med/utan övervikt)
- Instabil hjärtsvikt
- Svåra miktionsproblem (relativ)
- AAS-missbruk

Kolla upp om barnönskan.

- Spermaprov.
- Bättre transdermal än depå; snabbare återkomst av spermatogenesisen.
- Pregnyl (LH) och Gonal-F (FSH), oftast minst 3 månader.

Behandling

- Transdermalt ex.vis Tostrex
6-8 pumpar/dag ger 3-4 g gel. 10% upptag.
- Injektioner Nebido (T-undecanoat)
1000mg var 8 – 14:e vecka (4mL im)



Monitorering under terapi


- Var 3:e månad första året, därefter årligen:
- Testo SHBG PSA HB-EVF
- Lägg s-testosteron i intervallet 15-20 nmol/L.
- Blodtryck samt b-glukos kan förbättras.
- Om osteoporos följ DEXA (bentäthetsmätning) vartannat år.

Manipulation till låga T- värden?

- Troligen inget stort problem, men teoretiskt möjligt.
- Intag av testosteroone propionat 100 mg, med snabb nedbrytning, kan ge kortvarig testosteronhöjning, och några dagar senare en LH-påverkan med lägre T-värden. Krävs ju dock två prover för diagnos.
- Extrem ansträngning dagarna före samt medveten sömnbrist kan också sänka värdena, liksom sen provtagning (efter klockan 10) och ej svältande.

Off-label use/på nätet/illegal användning?

- Troligen inget stort problem, då det är tämligen lätt att få bedömning inkluderande provtagning och recept via offentliga sjukvården.
- Avsevärd skillnad jämfört bruk av Anabola Androgena Steroider (AAS), som ju ges i suprafysiologiska doser och är olagligt.




Vem skall göra vad?

- Central medicinsk/endokrin enhet:
- Hypofysär hypogonadism och Mb Klinefelter. Infertilitet.
- AAS- och opioidorsakad hypogonadism, i samarbete med PS-enhet. Icke-klassisk hypogonad.
- Primärvården:
- AAS- och opioidorsakad hypogonadism, i samarbete med PS-enhet och central medicinsk enhet vb.
- Icke-klassisk hypogonadism.



Sammanfattning

- Hypogonadism hos män är ett kliniskt tillstånd, som orsakas av symptomgivande effekter av för låga testosteronnivåer.
 - Påverkar kroppssammansättning, benvävnad, psykfunktioner utöver sexuell funktion.
 - Data ger koppling till kardiovaskulär sjuklighet och metabola syndromet.
 - Om klar-sannolik diagnos utan kontraindikationer, är behandling indicerad.
- 



Läsförslag- referenser.

- Andrologi. Studentlitteratur 2017. Redaktörer Stefan Arver, Jan-Erik Damber och Aleksander Giwercman.
- Testosterone Deficiency in Men. T. Hugh Jones. Oxford Endocrinology Library 2008.
- Snyder PJ et al. Testosterone Trials Investigators. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. N Engl J Med. 2016 Feb 18, 374 (7):611-24. PubMed.
- Cunningham GR et al. Testosterone treatment and Sexual Function in Older Men With Low Testosterone Levels. J Clin Endocrinol Metab 2016, 101 (8).

Tack för
mig!

Frågor på
detta?

Jäv.

- Undertecknad meddelar att jag tidigare fått föreläsningens arvoden via Bayer AB.