

Margareta Brammert, docent, överläkare, endokrinologiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
(margareta.brammert@skane.se)

Bertil Ekman, med dr, överläkare, sektionen för endokrinologi & diabetologi, EM-kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Anders Karlsson, professor, överläkare, medicencentrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Tommy Olsson, professor, överläkare, medicinkliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Thord Rosén, docent, överläkare, endokrinsektionen, medicinska divisionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Marja Thorén, docent, överläkare, endokrinologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Stig Valdemarsson, docent, överläkare, endokrinsektionen, VO endokrinologi/gastroenterologi, Universitetssjukhuset i Lund

Sigbritt Werner, professor, överläkare, centrum för metabolism och endokrinologi, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm

Riktlinjer för substitutionsbehandling vid hypofyssvikt hos vuxna

■ Synen på substitutionsbehandling av hypofysinsufficiens har ändrats beroende på nya indikationer, t ex tillväxthormon (GH)-substitution till vuxna, nya vetenskapliga rön, såsom anabola effekter av dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) hos kvinnor med brist på adrenokortikotropt hormon (ACTH) och ökad risk för osteoporos vid för hög tyroxin- eller glukokortikoiddos. I det följande sammanfattas dagens syn på substitutionsbehandling av hypofysinsufficiens hos vuxna.

Introduktion

Hypofyssvikt, dvs brist på ett eller flera hypotalamus/hypofyshormon, är ett relativt ovanligt tillstånd som oftast orsakas av stora hypofystumörer eller av behandlingen av dessa (operation och/eller strålbehandling). Cirka 25 procent av alla hypofystumörer är inte hormonproducerande, medan resten är hormonproducerande.

Före behandling kan symtomatologin domineras av överproduktionen av tillväxthormon (GH), prolaktin (PRL), adrenokortikotropt hormon (ACTH) eller, sällsynt, tyreostimulerande hormon (TSH). Vid stora tumörer kan dock symptom orsakade av brist på de hormoner som hypofysen inte producerar ingå i bilden. Risk för hypofyssvikt förekommer vid flera andra tillstånd (Fakta 1).

Hypofyshormoner utövar sina effekter genom att stimulera olika målorgan: binjurebark (ACTH), sköldkörtel (TSH), gonader (FSH – follikelstimulerande hormon, LH – luteotropt hormon), mammarvävnad (PRL) och njurens samlingsrör (ADH – antidiuretiskt hormon). GH har effekter på alla kroppens organ direkt eller indirekt via IGF-I (insulin-like growth factor I). Det är viktigt att regelbundet utvärdera hypofysfunktionen anamnestic, kliniskt och laboratoriemässigt hos patienter som löper risk att utveckla hypofyssvikt (Tabell I). Symtomen på hypofyssvikt kommer i allmänhet smygande och utvecklas successivt, utom vid t ex hypofysapoplexi eller

SAMMANFATTAT

Nya indikationer för substitutionsbehandling av hypofysinsufficiens har tillkommit.

Tillväxthormon (GH) kan ges även till vuxna.

Nya rön visar anabola effekter av dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) hos kvinnor med brist på adrenokortikotropt hormon (ACTH).

Risk för osteoporos föreligger vid för hög tyroxin- eller glukokortikoiddos.

någon gång i samband med hypofyskirurgi. Vid långsam utveckling av hypofyssvikt ser man oftast förlust av GH och FSH/LH tidigt i förloppet, medan brist på ACTH och TSH utvecklas senare.

Historik

På 1920-talet visades att sköldkörteln syntetiserar och lagrar tyreoglobulin. Tyroxin och trijodtyronin bildas genom jodering av tyrosylrester i tyreoglobulinmolekylen och frisätts från tyreoglobulin under inverkan av TSH. Eftersom tyreoglobulin förblir biologiskt aktivt efter intorkning av tyreodeavävnad [1] framställdes härur tabletter som användes terapeutiskt till slutet av 1950-talet, varefter det ersattes med syntetiskt framställt tyroxin.

På 1930-talet arbetade man intensivt med att rena och kristallisera den aktiva substansen i binjurebarken. Kendall och medarbetare på Mayo-kliniken, Reichstein i Basel och Win-

II Fakta 1

Orsaker till hypofysvikt

Hypofysära

Tumörer (adenom, kraniofaryngiom, germinom, metastaser, meningeom)

Iatrogen (operation, strålning)

Infarkt/blödning (post partum-nekros/arterioskleros)

Lymfocytär hypofysit

Infektiösa granulom (tbc, lues, svampinfektioner)

Trauma

Inlagringssjukdomar (hemokromatos, sarkoidos, Wegeners granulomatos, histiocytos X)

Arteriella aneurysm

Genetiska mutationer

Idiopatisk

Hypotalamiska

Tumörer (kraniofaryngiom, metastaser, ependymom, pinealom, germinom, lymfom)

Iatrogen (strålbehandling)

Inlagringssjukdomar (sarkoidos, amyloidos, histiocytos X)

Diffus encefalopati (meningit, encefalit)

Genetiska mutationer

Idiopatisk

tersteiner och Pfiffner på Columbia University beskrev oberoende av varandra och nästan samtidigt 1936 det första betydelsefulla extraktet från binjurebarken – kortison. Samma år isolerades och renades även kortisol. Kortison förlängde överlevnaden efter adenektomi. Kortison och kortisol framställs kommersiellt från och med år 1948 respektive 1950 [2].

Könshormonernas kemiska struktur klarades i början av 1930-talet [3]. Peroralt verkande östrogen, etinylöstradiol, syntetiserades 1939 och började användas under 1950-talet. Det gav många biverkningar, då man utan kunskap om dess potens använde 10–20 gånger för hög dos. Nya och mer »naturliga« östrogenpreparat tillkom under 1960- och 1970-talen. Först sedan man fått tillgång till peroralt verksamma gestagener, som kunde ges i kombination med östrogen, fick man en terapi som var säkrare och hade färre biverkningar. Under de senaste årtiondena har östrogenpreparat för transdermal applikation utvecklats. Man undviker härigenom första passage-effekter i levern. Preparationer av testosteron för intramuskulärt bruk har använts sedan 1960-talet. Drygt tio år senare kom perorala beredningar, vilka emellertid oftast inte ger tillräcklig klinisk effekt. Under 1990-talet introducerades testosteron för transdermal applikation, vilket ger en jämnare nivå och anses bättre efterlikna normala fysiologiska förhållanden.

GH strukturbestämdes i början av 1970-talet [4]. Under arbetet med att kartlägga GH-molekylens struktur upptäcktes att GH var artspecifikt [5]. Humant GH var aktivt på såväl människa och apa som nötdjur, medan GH från apa och nötdjur var inaktivt på människa. Substitution med GH introducerades på 1960-talet – med GH framställt från humana nekrohypofyser. Eftersom tillgången var begränsad förbehölls denna behandling barn med uttalad GH-brist och tillväxtretardation. Sedan rekombinant hormon blev tillgängligt i slutet av 1980-talet har ett relativt stort antal studier genom-

Tabell I. Symtom och laboratoriediagnostik vid hypotalamiska/hypofysära svikter.

Svikt	Symtom	Laboratoriediagnostik
FSH/LH	Utebliven pubertet Menstruationsrubbingar Nedsatt libido Impotens Infertilitet	Kvinnor: FSH/LH, östradiol, PRL Män: LH/FSH, testosteron, PRL
GH	Kortvuxenhet (om brist före puberteten) Trötthet Ökat sömnbehov Nedsatt energi Hjärt-kärlsjukdom Bukfetma	Insulininducerad hypoglykemi (alternativt arginin eller GHRH + arginin), IGF-I (notera att normalt IGF-I hos vuxna inte utesluter GH-brist)
TSH	Frusenhet Trötthet Långsamhet Obstipation Torr hud/torr hår Viktökning	Fritt T4, fritt T3, T4 eller T3, TSH
PRL	Utebliven mjölkproduktion	PRL
ACTH	Trötthet Ledvärk Stelhet Blekhet Ortostatism	Kortisol kl 08–09: om <400 nmol/l görs stimulerings-test (med ACTH)
ADH	Polyuri/polydipsi	Verifiera polyuri. S-Na, S- och U-osmolalitet. Törstprov med S-osmolalitet. Efter avslutat törstprov uppföljning avseende effekten av tillfört desmopressin

förts avseende effekten av GH-substitution till vuxna. Positiva effekter noterades, vilket ledde till att GH-substitution till vuxna med hypotalamisk/hypofysär GH-brist godkändes som indikation i Sverige år 1994.

ADHs struktur och syntes beskrevs i början av 1950-talet. Initialt behandlades ADH-brist med lysin-vasopressin med nasal applikation. Nackdelen var kort halveringstid. En viss förbättring fick man med naturligt ADH (arginin-vasopressin), som även kunde ges som intramuskulär depå. På 1970-talet introducerades desmopressin (aminosyran cystein har eliminerats och L-arginin har ersatts med D-arginin), som inte bryts ned av vasopressinas, varför halveringstiden förlängs. Initialt fanns desmopressin för nasalt eller parenteralt bruk, men på 1980-talet introducerades peroral behandling.

Brist på CRH/ACTH

Vid CRH(corticotropin releasing hormone)-/ACTH-brist substituerar man med syntetiskt framställda binjurebarkhormoner: glukokortikoider och eventuellt androgener till kvinnor.

Kortisolbrist. I Sverige gavs peroralt kortisonacetat 25(–37,5) mg dagligen peroralt uppdelat på 2(–3) doser eller hydrokortison, dvs kortisol 20–30 mg/d. Kortisonacetat avregistrerades under april 2003 men kan ersättas av hydrokortison eller hydrokortison (tablett 10 och 20 mg, vilket motsvarar 13 respektive 26 mg kortisonacetat) och förskrivs som licenspreparat. Dosen justeras med ledning av allmäntillstånd, blodtryck i liggande och stående samt vätskebalans och elektrolytnivåer. Analys av kortisol och ACTH i serum eller kortisolutsöndring i urin har sällan värde för att styra doseringen. Terapisvikt kan betingas av att den för biologisk aktivitet nöd-

II Fakta 2

Glukokortikoidsubstitution vid CRH-/ACTH-svikt

Fysiologiska tillstånd

Hydrokortison (kortisol) 20–30 mg eller kortisonacetat 20(–37,5) mg fördelat på 2–3 dostillfällen.

Lättare sjukdomstillstånd

Dubblad dos i samband med feber <39°, tredubblad dos vid feber >39°. Kontakta behandlande läkare vid sjukdom längre än 3 dagar eller kräkningar/diarré. Extra tillförsel av kortison/kortisol ej nödvändig vid mindre kirurgiska ingrepp i lokalanestesi. Vid tandextraktion kan man dubblera dosen.

Måttligt svåra sjukdomstillstånd

Hydrokortison 100 mg intravenöst eller intramuskulärt alternativt per os i delade doser. Minska successivt under 1 vecka till underhållsdos beroende på allmäntillstånd, blodtryck och puls.

Svår stress/svåra sjukdomstillstånd/kirurgi

- Hydrokortison 200–300 mg per dygn i delade doser intravenöst eller som infusion. Minska successivt med ledning av klinisk förbättring.
- Vid endoskopi, röntgenundersökningar med kontrast av tarm eller angiografi ges 100 mg hydrokortison intravenöst före undersökningen.
- Vid större kirurgi ges 100 mg intravenöst före anestesi och första dygnet totalt 300 mg. Dosen minskas successivt efter patientens allmäntillstånd.

II Fakta 3

Behandling av androgenbrist hos kvinnor

Kvinnor med primär (Mb Addison) eller sekundär binjurebarksvikt (hypofysvikt) har låga nivåer av DHEAS, androstendion och testosteron. Vid hypofysvikt föreligger lägre nivåer än vid Mb Addison på grund av att även gonadernas androgenproduktion saknas.

- Peroralt DHEA 20–50 mg/dag (ex tempore-beredning) kan ha positiv effekt. DHEA omvandlas till mer potenta androgener, bl a testosteron.
- Eftersträva normalisering av DHEAS taget 24 timmar efter senaste tablettintag (åldersberoende referensområde), men inte av testosteron, vilket skulle kräva överdosering av DHEA.
- Kontrollera Hb, hematokrit, kolesterol och triglycerider. Effekter på uteruslemlhinna och mammapitel bör följas med gynekologisk undersökning och mammografi. Bestämning av kroppssammansättning och benthäthet kan vara av värde.

vändiga konverteringen av kortison till kortisol i levern är nedsatt – i sällsynta fall brist på 11 β -hydroxysteroiddehydrogenas typ 1, nedsatt absorption från mag–tarmkanalen (vid t ex celiaki) eller samtidig behandling med antiepileptika. Anledningen till att man ibland vid antiepileptikabehandling behöver öka steroiddosen är att antiepileptika kan uppreglera det leverenzym, CYP3A4, som eliminerar endogena och exogena steroider [6]. Genom att ge hydrokortison kringgår man problemet med konverteringen i levern, men man får ofta öka dostillfällena på grund av kortare halveringstid. Vid hypotalamisk/hypofysär binjurebarksvikt krävs inte tillförsel av mi-

neralkortikoid, eftersom renin–angiotensin–aldosteronsystemet är intakt.

Det är viktigt att patienten får noggrann muntlig och skriftlig information om att öka dosen vid feber, diarréer eller intensiv fysisk ansträngning. Vid hög feber och/eller illamående med kräkning bör patienten uppsöka sjukhus för parenteral tillförsel av glukokortikoider samt eventuell glukos-, vätske- och elektrolytsubstitution. Förslag till steroidsubstitution vid olika tillstånd framgår av Fakta 2. Patienten/anhörig kan också instrueras att själv injicera hydrokortison intramuskulärt. Patienten bör förses med ett kort att förvaras i plånboken där diagnos och behov av kortisolsubstitution klart framgår på svenska och engelska.

Androgenbrist hos kvinnor. Hos friska kvinnor i fertil ålder producerar binjurarna merparten av cirkulerande androgen – DHEAS (dehydroepiandrosteronsulfat, den dominerande androgenen), androstendion och testosteron – medan ovarierna bidrar med 20–40 procent [7]. Binjurarna producerar 95 procent av cirkulerande DHEA (dehydroepiandrosteron), varav en del omvandlas via ett antal enzymatiska steg till androstendion, testosteron och dihydrotestosteron samt i viss mån till östradiol, medan en del sulfateras till DHEAS. Konverteringen skiljer sig åt i olika vävnader, men kunskapen om detta är ännu ofullständig. Merparten av cirkulerande DHEAS bildas genom sulfatering av DHEA i andra vävnader än binjurarna. Ovarierna insöndrar en liten mängd DHEA, men i jämförelse med binjurarna förhållandevis mer androstendion och testosteron.

Östrogenproduktionen och merparten av androgenproduktionen sjunker snabbt efter menopaus [8]. En mindre mängd androgen, främst androstendion, produceras postmenopausalt. Androgenproduktionen från binjurarna minskar med stigande ålder och utgör vid 70 års ålder cirka en femtedel av en 20-årsnings nivå.

Endast ett kärnreceptorprotein för androgen har identifierats, och genen är belägen på X-kromosomen. Störst affinitet till receptorn har dihydrotestosteron, som bildas från testosteron genom inverkan av 5- α -reduktas. Androgenreceptorn finns i alla kroppens celler och förmedlar en allmän anabol effekt på bl a benmärg, muskulatur och benvävnad. Androgener påverkar lipidmönstren och har ett flertal centralnervösa effekter; bl a ökar välbefinnande, libido och intellektuell och motorisk aktivitet.

Kvinnor med bristande produktion av ACTH och gonadotropiner har låga nivåer av androgener. Androgenbristen kan bidra till att en del patienter har låg fysisk och psykisk kraft och nedsatt sexuell lust och energi. Försök med DHEA-behandling har nyligen genomförts med positiva resultat hos kvinnor med primär binjurebarksvikt [9, 10] liksom hos kvinnor med hypofysärt betingad binjurebarksvikt [11]. Till kvinnor med hypofys-/binjuresvikt kan substitution med DHEA övervägas (Fakta 3). Numer finns peroralt DHEA (ex tempore-beredningen Prasteron-kapslar) att tillgå. DHEA tas som engångsdos på morgonen (20–50 mg) och har visat sig kunna ha positiva effekter [9–11]. Behandlingseffekten kan följas genom att bestämma androgennivåerna i blod (DHEAS, androstendion och testosteron) 24 timmar efter senaste intag av preparatet. Man bör sträva efter en normalisering av DHEAS (referensområdet åldersberoende) men inte av testosteron, då det skulle medföra överdosering. Man kan förvänta en sänkning av total kolesterol och HDL-kolesterol samt viss stegring av hemoglobinnivån. Effekter på glukostolerans eller leverfunktion har inte påvisats [9, 11]. Gynekologisk undersökning kan vara motiverad, eftersom androgen har effekt på uteruslemlhinnan. På grund av konvertering av DHEA till östradiol kan viss stimulering av mammapitel förekomma.

Effekterna vid långtidsbehandling är hittills okända. När behandlingen inleds ses inom några dagar–veckor effekter i huden, som blir mjukare och fetare. Akne och follikuliter kan ibland uppkomma men är vanligen övergående. Sekundär behåring axillärt och genitalt kan öka respektive återkomma. Även behåringen i ansiktet och på extremiteterna kan tillta. Huvudhåret blir något fetare men tunnast inte ut. Förändringar i behåringen ses i regel inom några månader efter påbörjad androgentillförsel. Humörpåverkan, ökad aktivitet och ökad libido kan upplevas inom några månader till ett år efter behandlingsstarten.

Då substitution med DHEA nyligen har introducerats och ytterligare erfarenhet och kunskap krävs bör substitutionen inledas i samråd med endokrinolog eller annan specialintresserad läkare och följas noggrant tills större erfarenhet av långtidseffekter samlats.

Behandling med testosteronplåster och -gel testas för närvarande och kan bli ett alternativ i framtiden.

Brist på TRH/TSH

Vid svikt i hypotalamus/hypofys/sköldkörtelaxeln, s k central eller sekundär hypotyreoos, ses i tidigt skede sänkta tyroxin(T₄)-nivåer, medan TSH ligger inom nedre referensområdet eller är lätt sänkt. (TRH = tyreotropin releasing hormone.) Genom den ökade perifera konversionen av T₄ till T₃ (trijodtyronin) upprätthålls en normal eller nästan normal T₃-koncentration länge. Förhöjt TSH kombinerat med låga T₄- och T₃-nivåer kan förekomma vid central hypotyreoos beroende på frisättning av immunologiskt aktivt men biologiskt inaktivt TSH [12]. Vid förhöjt TSH är palpation av tyreoida samt analys av anti-TPO (antikroppar mot tyreoperoxidas) av särskilt värde vad gäller att bedöma om primär autoimmun hypotyreoos föreligger.

Innan substitutionsbehandling med tyroxin inleds skall eventuell CRH-/ACTH-svikt substitueras först. Tyroxinsubstitutionen inleds, liksom vid primär hypotyreoos, med en låg dos (0,025–0,05 mg/dag), som successivt trappas upp till underhållsdos. TSH kan inte användas för att styra tyroxindosen, som vid primär hypotyreoos. Dosen justeras efter framför allt anamnes och klinisk bedömning samt med hjälp av bestämning av fritt T₄ och T₃ tagna minst åtta timmar efter senaste tablettintag. Referensområdet för T₃ och framför allt T₄ är ganska brett, men den enskilde individens »referensintervall« är betydligt snävare, varför anamnesen och den kliniska bedömningen är essentiella. Upptäppningstakten justeras efter patientens symtom på hypotyreoos, ålder och kardiell status, och intervallen mellan doshöjning kan variera från en till flera veckor (Fakta 4).

Vid samtidig GH-behandling kan man se en sänkning av T₄-nivån på grund av ökad konvertering av T₄ till T₃ [13], varvid tyroxindosen kan behöva minskas. Överdoser av tyroxin kan ha ogynnsam effekt på hjärta-kärl och skelett, med ökad risk för förmaksflimmer och osteoporos.

Brist på FSH/LH

Kvinnor. Kvinnor i fertil ålder skall substitueras med östrogen/gestagen fram till normal menopausålder. Efter denna tidpunkt kan patienten jämföras med andra friska kvinnor vad gäller östrogen-/gestagentillförsel postmenopausalt [14, 15]. Adekvata östrogennivåer under fertil ålder är viktiga för att upprätthålla de kvinnliga könskaraktärerna samt behålla normal funktion i urogenitalorganen, normal sexuell aktivitet och normal anabolism i form av normal benmassa. Substitution under fertil ålder kräver medelpotenta östrogener, som även framkallar proliferation av endometriet.

Risken för tumör i livmoderslemhinnan ökar vid långvarig tillförsel av enbart östrogen. Denna riskökning elimineras

II Fakta 4

Tyroxinsubstitution vid TRH-/TSH-svikt

- Underhållsdos 0,05–0,15 mg tyroxin dagligen som engångsdos på morgonen.
- Intakt hypofys–binjureaxel säkerställs före substitutionen. Om svikt föreligger substituera kortisolbristen först.
- Dosering sker efter klinik och fritt T₄ och T₃ taget 8–24 timmar efter senaste tablettintag.
- TSH kan inte användas för terapikontroll.

II Fakta 5

Östrogensubstitution till kvinnor

Premenopaus

Kvinnor med gonadotropinbrist bör substitueras med östrogen/gestagen cykliskt (konventionella p-piller) fram till normal menopausålder. Efter denna tidpunkt kan patienten jämföras med friska kvinnor och kan göra ett individuellt val rörande fortsatt behandling.

Postmenopaus

- Gestagentillägg vid östrogensubstitution skyddar mot endometrie-cancer. Hysterektomerade kvinnor behöver sålunda inte gestagentillägg.
- Under 1–2 år efter menopaus ges gestagentillägg varje månad.
- Mer än 2 år efter menopaus ges kontinuerlig kombinationsbehandling med östrogen/gestagen, alternativt utglesat gestagentillägg, dock inte med längre intervall än 3 månader.

nästan helt om kvinnor med bibehållen uterus får gestagentillägg 10–14 dagar månatligen [16, 17]. Efter menopaus kan man minska gestagentillägget till var tredje månad.

Vid osteoporos har man god effekt på bentäthet och frakturer av östrogensubstitution även i hög ålder [17, 18], men östrogen är då tredjehandsval efter kalcium/D-vitaminpreparat och bisfosfonater. Under de senaste åren har man i stora studier inte kunnat visa att östrogen har primär [17, 19] eller sekundär [20] preventiv effekt på hjärt-kärlsjukdom. Vid substitutionsbehandling efter normal menopausålder måste den ökade risken för bröstcancer och venös tromboembolism vägas in [17, 21]. Gestagentillägget minskar inte risken för bröstcancer utan ökar den möjligen [22–25]. Östrogen plus gestagen ökar, enligt mammografi, mammarvävnadens densitet jämfört med placebo eller enbart östrogen [26].

Före behandlingsstart rekommenderas gynekologisk undersökning med cytologprov, mammarpalpation med instruktion om självundersökning, blodtryckskontroll och mammografi. Anamnesen skall penetreras avseende tromboembolisk sjukdom och bröstcancer hos patienten och anhöriga. Patienter bör följas upp efter tre månader för dosjustering och blodtryckskontroll och därefter undersökas gynekologiskt vartannat år. Om gestagentillägg endast ges var tredje månad bör patienten kontrolleras gynekologiskt årligen.

Kontraindikationer för östrogenbehandling under såväl som efter fertil ålder är bröstcancer eller hereditet för bröstcancer, tromboembolisk sjukdom, nyligen genomgången en-

dometriecancer, icke utredd blödningsrubbnings samt svåra kollagenoser.

Mest fysiologiskt är att ge sekventiell behandling med 17 β -östradiol och gestagen peroralt eller transdermalt. Plåster är betydligt dyrare än tabletter. Vid aktiv leversjukdom, epilepsibehandling eller tarmresorptionsrubbnings bör transdermal applikation vara förstahandsalternativ. Om man i undantagsfall vill behandla en patient med anamnes på tromboembolisk sjukdom bör man ge transdermal behandling. Vanliga lågdoserade p-piller kan användas men ger onödigt hög östrogendos och har nackdelen att kvinnan en vecka varje cykel är obehandlad. I alla p-piller ingår ett syntetiskt östrogen (etinylöstradiol) med onödigt kraftig leverpåverkan hos den lite äldre kvinnan.

Några år efter menopaus kan kontinuerlig behandling med 17 β -östradiol i fast kombination med gestagen ges, vilket oftast leder till blödningsfrihet. Om kvinnan inte själv önskar en menstruationsliknande blödning kan man även hos den yngre kvinnan pröva kontinuerlig kombinationsbehandling. Om patienten får genombrottsblödning föreslås återgång till sekventiell behandling efter undersökning av endometriet (Fakta 5).

Urogenitala besvär som torrhetkänsla, dyspareuni och upprepade urinvägsinfektioner kan behandlas med låg- eller medelpotent östrogen i mycket låg dos utan gestagentillägg, antingen lokalt 2 gånger per vecka (t ex kräm eller vagitorier innehållande östradiol eller östriol) eller peroralt (östriol 1–2 mg). Hos kvinnor över 80 år bör dosen minskas då man funnit ökad plasmanivåer på grund av sänkt lever- och njurclearance

Vid fertilitetsönskan hos en kvinna med hypotalamus-hypofyssjukdom finns möjlighet att behandla med gonadotropiner eller GnRH (gonadotropin releasing hormone) för att inducera ägglossning. Denna behandling handläggs av specialintresserad gynekolog.

Män. Hypogonadism bör behandlas hos alla män. Vid prostatahyperplasi eller -cancer bör urolog konsulteras. Idag används intramuskulära injektioner med testosteronenantat (250 mg/ml) 0,5–1,0 ml varannan till var fjärde vecka eller transdermala plåster 2,5–5,0 mg/24 timmar (Tabell II). Deras kliniska effekter är likvärdiga, men patienterna föredrar i allmänhet testosteronenantat. Kostnaden är dock avsevärt högre vid transdermal tillförsel.

Hos patienter över 50 år bör PSA kontrolleras före och under behandling. Oralt verksamma androgener, testosteronundekanoat och mesterolon har dålig biotillgänglighet och rekommenderas inte.

Brist på GH

Vid kliniska tecken på uttalad GH-brist, såsom bukfetma, muskelatrofi, osteoporos, trötthet, depression och initiativlöshet, samt efter det att GH-bristen bekräftats med provokationstest föreligger indikation för substitutionsbehandling (Fakta 6). Även vid avsaknad av subjektiva och kliniska tecken på GH-brist kan det vara värt att göra ett behandlingsförsök på 6–12 månader om patienten har biokemiskt uttalad GH-brist. Den kliniska effekten kommer olika snabbt. Effekter på kroppssammansättningen ses inom sex månader, medan positiva effekter på skelettet dröjer mer än ett år. Initialt ser man ofta minskad bentäthet beroende på ökat »remodelling space«. De subjektivt positiva effekterna på de psykiska funktionerna kommer inom ett par veckor upp till ett år efter behandlingsstarten.

Till skillnad från vid sviktande gonadotropin-, ACTH- och TSH-frisättning, då man ger målorganshormonet, ger man vid GH-brist det hypofysära hormonet. En lämplig begynnelse

Tabell II. Androgensubstitution till män.

Administrationssätt	Fördel	Nackdel
Intramuskulärt 150–250 mg var 2:a–4:e vecka	Väl beprövad behandling Kliniskt jämn effekt Billig	Få injicerar själva Suprafysiologiska testosteronnivåer strax efter injektions- tillfället Ingen fysiologisk dygnsrytm
Transdermalt 5 mg/24 tim	Testosteron inom fysiologiska dygnsnivåer	Dyrt Allergiska hudreaktioner
Peroralt Initialt 120–160 mg/dag under 2–3 veckor, därefter 40–120 mg/dag	Enkel att tillföra	Dålig effekt

II Fakta 6

GH-substitution

- Behandla vid kliniska tecken och biokemiskt påvisad GH-brist.
- Börja med låg dos, 0,1–0,2 mg subkutant till natten, och öka successivt. Kvinnor kräver cirka 30 procent högre dos än män.
- Dosera GH så att IGF-I kommer att ligga inom det åldersrelaterade referensområdet.
- Kvarvarande hypofystumör följs radiologiskt.

sedos är 0,1–0,2 mg subkutant till natten. Den lägre dosen ges till äldre, som normalt har lägre GH-produktion. Anledningen till att man ger GH till natten är att man försöker efterlikna den naturliga GH-insöndringen, med en topp ett par timmar efter insomningen och totalt sett störst insöndring nattetid. Beroende på IGF-I svaret efter fyra veckors behandling justeras GH-dosen så att patientens IGF-I faller inom det normala åldersrelaterade referensområdet. Kvinnor behöver i allmänhet 30–50 procent högre doser än män [27]. IGF-I är inte en optimal variabel att följa, men i dagsläget saknas bättre laboratoriemässiga indikatorer på behandlingseffekten.

Under barnåren och speciellt i puberteten krävs betydligt högre GH-doser än i vuxen ålder. Från 20 års ålder rekommenderas en successiv nedtrappning, styrd av IGF-I-nivån. Vid isolerad GH-brist hos barn bör en reevaluering av GH-reserven ske i vuxen ålder för att bedöma om GH-brist fortfarande föreligger. Det är inte ovanligt att GH-frisättningen är normal vid reevaluering i vuxen ålder. Vid graviditet fortsätter man med GH-substitution till cirka 14:e graviditetsveckan, varefter placenta börjar producera biologiskt aktivt GH [28]. I dagsläget finns ingen absolut övre åldersgräns för GH-substitution.

Hypotalamus-/hypofysregionen bör kontrolleras radiologiskt före behandlingsstart, efter två år och därefter med gleasa intervall om ingen förändring skett. Förutom IGF-I och klinisk bild bör man följa lipider årligen, kroppssammansättning med bioelektrisk impedans eller DEXA (dual X-ray absorptiometry) med 1–2 års intervall samt bentäthet initialt årligen och sedan med längre intervall. Kolhydratmetabolismen (faste B-glukos, HbA1c) bör följas var 6:e till var 12:e månad.

Diabetes mellitus är ingen kontraindikation för GH-substitution, men behovet av insulin och perorala antidiabetika

II Fakta 7

ADH-substitution

- Central ADH-brist kan vara partiell eller komplett och ibland förenad med defekt törstkänsla.
- Obehandlad kortisolbrist kan maskera diabetes insipidus.
- Syntetiskt framställt desmopressin (ADH-analog) administreras peroralt (0,1–0,2 mg × 1–3 dagligen) eller nasalt (10–20 µg × 1–3 dagligen).
- Patienter med bevarat törstsinne dricker efter törstkänslan. Patienter med defekt törstkänsla lär sig att reglera vätskeintaget.
- Dosen av desmopressin regleras efter symtom, S-Na och S-osmolalitet.

kan öka, och dessa patienter bör kontrolleras med tätare intervall efter påbörjad GH-behandling. Patienter med aktuell malignitet bör inte substitueras med GH.

Insättning av behandling med GH, som är kostsam, bör göras av läkare med goda kunskaper i området. Då erfarenheten av långtidsbehandling fortfarande är begränsad rekommenderas att dessa patienter registreras i respektive läkemedelsbolags »postmarketing surveillance«; detta för att snabbare kunna identifiera eventuellt ökade risker för uppkomst av t ex diabetes mellitus, tumörrecidiv eller utveckling av nya tumörer.

Brist på ADH

Central ADH-brist debuterar ofta tämligen akut. Brist på ADH leder till polyuri och polydipsi. Urinvolymer kan variera från 3 till mer än 10 liter per dygn, beroende på om partiell eller komplett insufficiens föreligger. Under förutsättning att patienten är vid medvetande, att törstcentrum är intakt och att patienten har fri tillgång till vätska uppvisar dessa patienter inga elektrolytrubbningar. Om en patient med central brist på ADH även har en skada på törstcentrum med defekt törstkänsla försämrar detta adekvat behandling, eftersom patienten då saknar förmåga att med hjälp av törsten styra sitt vätskeintag.

Diabetes insipidus är ovanligt vid hypofysadenom och förekommer oftare vid processer som engagerar hypofysstjälk och/eller hypothalamus. Vid hypofyskirurgi och skalltrauma kan diabetes insipidus vara övergående, permanent eller ha ett trifasiskt förlopp. Det trifasiska förloppet karakteriseras av en initial polyurisk fas under 3–4 dagar postoperativt eller efter skalltrauma och följs av en normalisering under lika lång tidsrymd innan permanent polyuri utvecklas. Kortisolbrist kan maskera diabetes insipidus, eftersom kortisol krävs för normal utsöndring av vatten i njurarna. Under graviditet sker en fysiologisk ökning av vasopressinasaktiviteten med ökad nedbrytning av vasopressin. Detta medför i sin tur polyuri/polydipsi, varför behandlingen måste justeras i relation härtill [29].

ADH-brist behandlas med en syntetisk ADH-analog, desmopressin. Preparatet tillförs peroralt eller nasalt. Administrationsvägarna bedöms som likvärdiga. Normaldoseringen för vuxna är 0,1–0,2 mg 1–3 gånger dagligen vid peroral behandling och 10–20 µg 1–3 gånger dagligen vid nasal tillförelse. Lämpligen börjar patienten med en kvällsdos för att slippa nykturi. Därefter kan man välja fasta doser under dagen – eller behovsmedicinering vid subjektiva besvär med polyuri. Patienter med bevarat törstsinne uppmanas att dricka efter sin törstkänsla. Patienter med defekt törstkänsla uppmanas att ha ett reglerat vätskeintag på 2–2,5 l dagligen och att följa sin vikt. Vätskeintaget ökas vid fysisk aktivitet och stark värme. Laboriemässigt kontrolleras S-Na och S-osmolalitet. Hy-

ponatremi är ett tecken på överdosering men utvecklas också om patienten druckit för mycket. I samband med operativa ingrepp kan man ge desmopressin parenteralt 1–4 µg 1–2 gånger dagligen (Fakta 7).

Brist på PRL

Prolaktinbrist vid hypofysinsufficiens substitueras inte. Vi vet idag inte vilka symtom som förklaras av PRL-brist. Patienter som inte kan producera PRL på grund av mutationer i PRL-genen är friska, men om de föder barn kan de inte producera bröstmjölk [30].

Konklusion

För ett halvt sekel sedan kunde endast ett fåtal hypofysvikter substitueras. Idag försöker vi ge individuellt anpassad komplett substitution, som inte bara är livsuppehållande utan också förbättrar livskvaliteten.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Margareta Brammert: forskningsbidrag Pharmacia Sverige AB. Bertil Ekman: forskningsbidrag Novo-Nordisk. För övrigt inga potentiella bindningar eller jävsförhållanden uppgivna.

Referenser

1. Harrington RC. Chemistry of thyroxine I. Isolation of thyroxine from the thyroid gland. *Biochem J* 1926;20:293-9.
2. Butenandt A. Über die chemische Untersuchung der Sexualhormone. *Zeitschr f ang Chem* 1931;44:905-8.
3. Li CH, Dixon JS. Human pituitary growth hormone XXXII. The primary structure of the hormone: Revision. *Arch Biochem Biophys* 1971;146:233-6.
4. Knobil E, Greep RO. Physiology of growth hormone with particular reference to its action in the Rhesus monkey and the 'species specificity' problem. *Recent Prog Horm Res* 1959;15:1-69.
5. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab* 1986;15:213-27.
6. Couzinet B, Meduri G, Lecce MG, Young J, Brailly S, Loosfelt H, et al. The postmenopausal ovary is not a major androgen producing gland. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5060-6.
7. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999;341:1013-20.
8. Johannsson G, Burman P, Wirén L, Edén Engström B, Nilsson AG, Ottosson M, et al. Low dose dehydroepiandrosterone affects behaviour in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2046-52.
9. Beck-Peccoz P, Amir S, Meneses-Ferraira MM, Faglia G, Weintraub BD. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in centrally hypothyroidism: effect of treatment with thyrotropin releasing hormone. *N Engl J Med* 1985;312:1085-90.
10. Wyatt DT, Gesundheit N, Sherman B. Changes in thyroid hormone levels during growth hormone therapy in initially euthyroid patients: lack of need for thyroxine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3493-7.
11. Hormonbehandling i klimakteriet. State of the Art. Socialstyrelsens fakta databas. Dokumentdatum:2002-06-04. Artikelnummer:2002-123-45.
12. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
13. Løkkegaard E, Pedersen AT, Heitmann BL, Jovanovic Z, Keiding N, Hundrup YA, et al. Relation between hormone replacement therapy and ischaemic heart disease in women: prospective observational study. *BMJ* 2003;326:426-31.
14. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
15. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of

- data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350: 1047-59.
22. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283:485-91.
26. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, Singh HR, Olsson LK, Gatewood O, et al. Effects of estrogens and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) Investigators. *Ann Intern Med* 1999;130: 262-9.
27. Burman P, Johansson A, Siegbahn A, Vessby B, Karlsson FA. Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 550-5.
28. Chellakooty M, Skipsted L, Skonby SO, Andersson AM, Petersen JH, Main KM, et al. Longitudinal study of serum placental GH in 455 normal pregnancies: correlation to gestational age, fetal gender, and weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2734-9.
29. Durr JA, Hoggard JG, Hunt JM, Schrier RW. Diabetes insipidus in pregnancy associated with abnormally high circulating vasopressinase activity. *N Engl J Med* 1987; 316:1070-4.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad