

TESTOSTERON I NYCKELROLL VID HYPOGONADISM HOS MÄN

Manlig hypogonadism kan ses vid exempelvis typ 2-diabetes, hjärt-kärlsjukdom och övervikt – således inte bara vid klassiska endokrina sjukdomar. Testosteron har en central betydelse för såväl uppkomst som behandling av tillståndet.



STEFAN ARVER, docent, överläkare, chef
 stefan.arver@karolinska.se
MIKAEL LEHTIHET, med dr, vikarierande överläkare; båda Cen-

trum för andrologi och sexualmedicin, institutionen för medicin, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

Testosteron är ett nyckelhormon under större delen av mannens liv. De flesta celler är mer eller mindre känsliga för androgener och förändras i funktion beroende på tillgång till androgener. Under olika faser av den normala utvecklingen från foster till vuxen man fluktuerar också nivåerna av testosteron. Under fosterstadiet sker en mycket viktig testosteronproduktion med start vid ca 7–8 veckor och maximum vid 12 veckors graviditet med värden motsvarande ca 50–75 procent av nivån hos friska, vuxna män. Differentiering av »urgonaden« till testikel sker i 6:e till 7:e fosterveckan, och i vecka 8 finns fullt differentierade Leydigceller (de testosteronproducerande cellerna i testikeln).

Placenta bildar under denna period stora mängder koriongonadotropin (hCG) som binder till LH (luteiniseringshormon)-receptorerna på Leydigcellerna och stimulerar testikelns produktion av testosteron. Tillsammans med anti-Müllerhormon styr sedan testosteron könsdifferentieringen till manlig fenotyp. Detta gäller såväl utveckling av manliga inre och yttre genitalia som utveckling av sexuell dimorfism i nervsystemet [1].

I takt med minskad placentär hCG-produktion sjunker testosteronnivåerna under 2:a och 3:e trimestern. Kort efter födelsen sker en övergående aktivering av testiklarnas testosteronproduktion genom hypofysärt gonadotropin (LH och FSH [follikelstimulerande hormon]). Via okända mekanismer går därefter hypofys-gonadaxeln in i en viloperiod tills puberteten startar. Hos prepubertala pojkar har man funnit att testosteronnivåerna dock är något högre i vena spermatica än i

»... ett laboratoriefynd ska i första hand kompletteras med noggrann anamnes och status ...«

perifert blod, vilket tyder på att de testosteronproducerande Leydigcellerna ändå är i »aktiv vila«.

Den fysiska utvecklingen under puberteten då testosteronkoncentrationen ökar från <0,1 nmol/l till 10–30 nmol/l illustrerar tydligt effekten av testosteron: muskeltillväxt, längdtillväxt, bredare axelkontur, potentiering av GH:s (tillväxthormon [growth hormone]) lipolytiska effekt på subkutan och abdominal fett, aktivering av apokrina körtlar, penistillväxt, pubesbehåring, axillarbehåring och begynnande skäggväxt. Ökad testikelvolym är det första kliniska pubertetstecknet och ett mått på aktivering av den gonadotropa stimuleringen från hypotalamus och hypofys. Testikeltillväxt innebär också att spermatogenesis påbörjats. Sexualiteten med könsdrift, sexuell lust och förmåga vaknar till liv.

Testosteron följer mannen genom hela vuxenlivet. Testiklarna bibehåller hos den friske mannen förmågan att bilda både testosteron och spermier under hela livet, i motsats till situationen hos kvinnor. Brist på testosteron (hypogonadism) hos den vuxne mannen kan ge upphov till en brokig symtombild, där symtomatologin hos den enskilde individen kan variera beroende på ålder, nivå av testosteron, svårighetsgrad och duration av hypogonadism. Några vanliga symtom är muskelförlust och ökad fettinlagring, nedsatt sexuell förmåga, nedsatt libido, humörförändringar och vitalitetsförlust. Vid bedömning är det därför viktigt att beakta den aktuella livssituationen.

Utredning av misstänkt hypogonadism

Testosteronbrist kan uppstå under hela livsrytmen 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, huvuddelen (95 procent) i testiklarna, där den lokala koncentrationen blir hög. Diagnosen hypogonadism kan inte ställas enbart labora-

SAMMANFATTAT

Hypogonadism hos män orsakad av klassiska endokrina sjukdomar är mindre vanligt än hypogonadism som del av andra sjukdomar och som en konsekvens av övervikt.

Diagnosen baseras på mätning av testosteron och kliniska symtom relaterade till bristande androgener.

Det finns ingen nivå av testosteron som definierar skillnaden mellan normal och subnormal nivå. Sambandet mellan S-testosteron och effekt på cellnivå påverkas av flera faktorer – från grad av bindning till SHBG (sexuallhormonbindande globulin) till skillnad i receptorkänslighet.

Ett enkelt rättesnöre är att S-testosteron >12 nmol/l san-

nolikt är normalt och värden <8 nmol/l sannolikt indikerar brist. Nivåer mellan 8 och 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, exempelvis typ 2-diabetes, KOL (kroniskt obstruktiv lungsjukdom), kronisk njurinsufficiens och kardiovaskulär sjukdom.

Låga testosteronnivåer är statistiskt kopplade till ökad risk för utveckling av metabola syndromet, typ 2-diabetes och kardiovaskulär sjukdom.

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

tivt genom att mäta testosteronkoncentrationen i blodet, det måste också finnas symtom som är förenliga med detta tillstånd. Dessa symtom kan vara relaterade till testosteronbristen per se eller till sviktande gonadotropininsöndring med störd spermatogenes som följd. Vid klinisk misstanke om testosteronbrist tas därför blodprov för analys av

- S-testosteron
- S-SHBG (sexuallhormonbindande globulin)
- S-LH
- B-Hb
- S-PSA (prostata-specifikt antigen) (särskilt män >45 år)
- S-FSH (särskilt vid utredning av män med fertilitetsfrågeställning). Förhöjt LH och/eller FSH med lågt S-testosteron indikerar primär hypogonadism – dvs att problemet ligger i testiklarna, inte i hypotalamus/hypofys.

Testosteronnivåerna hos män är normalt 10–30 nmol/l, och provet ska tas fastande på morgonen mellan kl 07 och 10 efter en normal nattvila (Tabell I).

Olika vävnader har olika trösklar för testosteronbrist

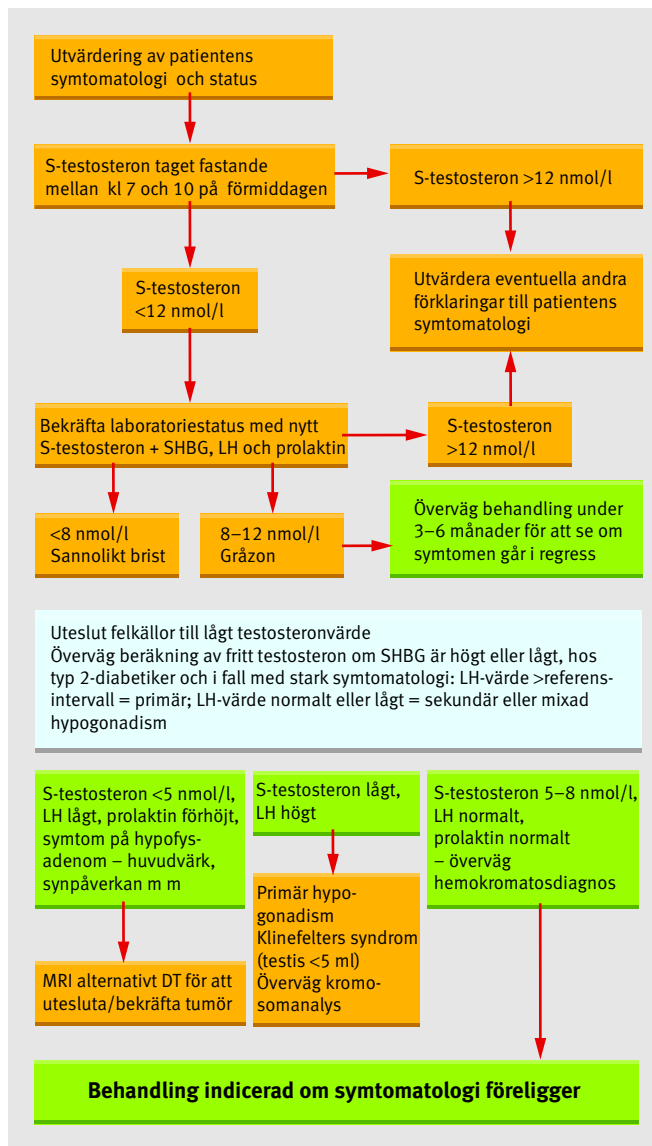
Den androgenstimulering som behövs för att upprätthålla androgenberoende funktioner är olika för olika vävnader, och även »dos-responskurvorna« ser olika ut. Tydligast ses detta på muskler och fett, där en nästan linjär, dosberoende effekt ses från låga nivåer till höga suprafysiologiska nivåer. Sexuell funktion mätt som sexuell lust, aktivitet eller förmåga har en responskurva från subnormal till låga normalnivåer, medan högre nivåer inte ger någon ytterligare påverkan. Dessutom varierar testosteronnivåerna mellan olika individer på grund av olika androgenreceptorkänslighet och postreceptormodulering av androgenreceptorn.

Antalet CAG-upprepningar som kodar för glutamin i androgenreceptorn styr också affinitetsgrad och postreceptormodulering. Generellt gäller att ju färre CAG-upprepningar i androgenreceptorns N-terminala del, desto lägre nivåer av S-testosteron krävs för effekt [2] (se vidare artikeln Androgenreceptorn och testosteronets effekter i detta tema).

Det finns således ingen tydlig gräns som definierar hypogonadism, och ett laboratoriefynd ska i första hand kompletteras med noggrann anamnes och status för att utröna om det föreligger tecken på hypogonadism. Om testosteronnivån är

FAKTA 1. Tillstånd med högt respektive lågt SHBG-värde

Högt SHBG	Lågt SHBG
Hög ålder	Fetma
Katabola tillstånd	Hyperinsulinemi
Vid användning av anti-epileptika och östrogenpreparat	Vid användning av anabolsteroider och kortikosteroider
Leversjukdom	Hypotyreoos
Hypertyreoos	Nefrotiskt syndrom
Akromegali	Vid högt intag av fett och proteiner
Vid vegetarianism	



Figur 1. Förenklad algoritm vid primärutredning av misstänkt manlig hypogonadism. SHBG = sexualhormonbindande globulin, LH = luteiniseringshormon.

låg, bör detta utredas med ytterligare ett konfirmerande prov. En förenklad algoritm för utredning av misstänkt hypogonadism kan underlätta den kliniska handläggningen (Figur 1). I de flesta fall ger mätning av totalt testosteron (testosteron förekommer i blodet såsom fritt, löst bundet till albumin och fastare bundet till SHBG) tillräcklig information.

I undantagsfall när nivåerna av SHBG är extremt låga eller höga (Fakta 1) kan man behöva komplettera utredningen med att beräkna den biologiskt tillgängliga testosteronnivån, dvs fritt och löst bundet [3]. Direkt mätning av fritt testosteron är en komplicerad analys som har en rad felkällor [4], och i nuläget görs detta på ett fåtal forskningslaboratorier i världen. Vid analys av totalt testosteron finns ett flertal felkällor som kan orsaka både alltför högt och alltför lågt testresultat. Födo-intag i anslutning till mätning av testosteronnivån har visat sig kunna ge upphov till en 30-procentig reduktion av totala halten testosteron [5], bl a beroende på en ökning av GLP-1 (glukagonlik peptid 1), som minskar den pulsatila insöndringen av testosteron [6]. Denna effekt kan kvarstå upp till 3 timmar ef-

ter födointag. Det finns också en säsongsvariabilitet med lägst värden sommartid och högst under hösten [7]. Fysisk ansträngning i relation till provtagning samt stress är två andra faktorer som kan ge falskt låga nivåer av totalt testosteron [8]; rökning och sexuell aktivitet ger temporärt en ökning av totaltestosteron [8].

Klassificering av hypogonadism

Hypogonadism kan indelas i tre huvudgrupper.

Hypergonadotrop hypogonadism, även kallad primär hypogonadism, beroende på skador i testikeln. Den hypotalamiska och hypofysära insöndringen är intakt, och beroende på inhiberad återkopplingsreglering från testosteron och andra testikulära faktorer som inhibin ökar insöndringen av LH och FSH samtidigt som patienten har ett lågt S-testosteron. Klinefelters syndrom, som ses hos ca 1/700 pojkar, är den vanligaste orsaken till denna typ av hypogonadism (Fakta 2).

Hypogonadotrop hypogonadism, även kallad sekundär hypogonadism, kan vara isolerad eller ingå som en mer omfattande påverkan på hypotalamus och hypofys. Vid låga LH- eller FSH-nivåer tillsammans med låga testosteronnivåer bör man komplettera utredningen med mätning av övriga hypofyshormoner (GH/IGF-1 [insulinliknande tillväxtfaktor 1], prolaktin, ACTH[kortikotropin]/kortisol, TSH/T4 [tyreoideastimulerande hormon/tyroxin]). Utredningsmässigt bör man också ta ställning till MRT eller DT av hypofys- och hypotalamusregionen (Fakta 2).

Övrig hypogonadism, som är en kombination av primär och sekundär hypogonadism (Fakta 2). Hos medelålders och äldre män utgör denna mixade hypogonadism den vanligaste orsaken till testosteronbrist (Tabell I). Laboratiemässigt ses ofta ett lågt testosteron med normalt till lågt LH.

Symtom med koppling till hypogonadism

Om störning i hormonpåverkan inträffar före puberteten sker ingen maskulinisering, och den förväntade pubertetsutvecklingen uteblir. Den normala slutningen av epifysplattorna uteblir, och extremiteterna fortsätter att växa mer än kotpelaren, vilket ger upphov till eunuckoida proportioner; den sexuella utvecklingen initieras inte, och patienten har aspermi, dvs kan inte producera ett ejakulat. Hos vuxna uppstår symtom som ofta är ospecifika och har annan genes. Väsentligt kan dock vara att utesluta testosteronbrist som differentialdiagnos. Ålder, grad av hypogonadism och komorbiditet är faktorer som kan vara bidragande orsaker till att hypogonadism inte misstänks. De symtom som starkt talar för hypogonadism är [9]:

- 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

FAKTA 2. Orsaker till hypogonadism

<i>Hypergonadotrop hypogonadism</i>	<i>Övrig hypogonadism (både primär och sekundär komponent)</i>
Klinefelters syndrom	Kronisk sjukdom
XX-male syndrome	Kardiovaskulär sjukdom,
Anorki	Diabetes mellitus typ 2/
Autoimmun orkit	metabola syndromet
Virusorsakad orkit	KOL (kroniskt obstruktiv
Strålbehandling	lungsjukdom)
Testikeltrauma	Reumatiska sjukdomar
Systemsjukdomar:	Kronisk njurinsufficiens
njurinsufficiens	Hemokromatos
avancerad leversjukdom	Depression
malnutrition	Alkoholöverkonsumtion
<i>Hypogonadotrop hypogonadism</i>	HIV
Kallmanns syndrom (hypogonadism förenad med an- eller hyposmi)	Läkemedel/droger
Idiopatisk, isolerad hypogonadotrop hypogonadism	Glukokortikoider
Hypofystumörer	Opiater (särskilt metadon)
Hypofysapoplexi	Ketokonazol
Optikusgliom	Cannabis
Hemokromatos	Obesitas
Talassemi	
Granulomatösa sjukdomar:	
sarkoidos	
histiocytos	

- koncentrationssvårigheter
- ökad aggressivitet
- dystymi/depression
- normokrom normocytär anemi (Hb inom normalområdet för kvinnor)
- ökad uppbyggnad av subkutant och intraabdominellt fett
- minskad arbetskapacitet, både fysiskt och psykiskt
- ökat sömnbehov
- ökat BMI.

De ovan nämnda symtomen är baserade på kliniska observationer av hypogonada män och från interventionsstudier vid testosteronbehandling av hypogonadala män. Få om än några av dessa symtom är specifika för hypogonadism, bortsett från de symtom som vi kan observera vid utebliven pubertet.

Ställningstagande inför behandling

Vid konstaterad hypogonadism är det viktigt att relatera behandlingsbehovet till patientens livssituation och möjligheter. Om infertilitet är huvudsaklig orsak till att utredning initierats, ska givetvis möjlighet att åstadkomma en normaliserad spermatogenes beaktas innan man väljer behandlingsform.

Vid hypergonadotrop hypogonadism finns en testikulär skada, som innebär upphävd eller kraftigt reducerad spermatogenes med nedsatt fertilitet som följd. Spermaprov bör dock analyseras för att utröna förekomst av spermier. Vid Klinefelters syndrom, som är den största gruppen med hypergonadotrop hypogonadism, finns möjligheten till biologiskt faderskap genom isolering av spermier via testikelbiopsi och assisterad befruktning med ICSI (intracytoplasmatisk spermieinjektion). Med noggrant utförd öppen testikelbiopsi återfinns befruktningsdugliga spermier hos upp till 60 procent av

män med Klinefelters syndrom som sökt för fertilitetsbehandling [10].

De män som har en icke-behandlingsbar testikelskada bör på ett tidigt stadium informeras om att det inte finns några medicinska möjligheter att åtgärda sterilitetsproblematiken. De kan dock erbjudas alternativa lösningar och få tillgång till uppföljning för att bearbeta den kris som ibland uppstår efter konstaterandet att det inte finns möjlighet att bli biologisk förälder.

Vid sekundär hypogonadism och samtidig barnönskan ska patienten erbjudas behandling med gonadotropiner. Det går även att behandla med hypotalamushormonet GnRH (gonadotropinfrisättande hormon), som styr hypofysens frisättning av LH och FSH. Detta är dock en mer komplicerad behandling, som inte ger bättre resultat än behandling med gonadotropiner. Normalt krävs kontinuerlig behandling i minst 3 månader innan spermatogenesis återkommer (spermatogenesis tar 3 månader från spermatogonium till mogen spermie). Till skillnad från behandling med gonadotropiner ger testosteronbehandling vid sekundär hypogonadism inte upphov till spermatogenesis, även om det ger en normaliserad sekretion från de accessoriska könskörtlarna. För att starta och driva spermiebildning behövs både LH och FSH. Initieringen av spermatogenesis är beroende av FSH-insöndringen, och genom återkopplingsreglering indikerar ett högt FSH-värde en störd spermatogenesis.

Vid testosteronbehandling erhålls via negativ återkoppling en hämning av gonadotropininsöndringen och en minskad stimulering av spermatogenesis, vilket utnyttjas i försök som syftar till utveckling av antikonceptionsmedel. Högdosbehandling med testosteron ger azoospermi hos ca 50–70 procent av de behandlade [11]. Testosteron ensamt som antikonceptionsmedel har dock visat sig vara otillräckligt, eftersom effekten varierar individuellt och inom olika etniska grupper [12].

Hypogonadism hos äldre män och vid komorbiditet

Ett från tid till annan omdiskuterat ämne är förekomst av 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 [13]. Vidare framgår att de flesta män (>80 procent) bibehåller testosteronnivåer inom normalområdet genom hela livet.

Dessa observationer har satt mer ljus på frågan om huruvida testosteronbrist vid olika sjukdomstillstånd bidrar till utveckling av symptom relaterade till testosteronbrist snarare än den sjukdom (eller övervikt) som föreligger. Vidare har frågan också aktualiserat huruvida testosteronbrist har betydelse för utveckling av sekundär sjukdom eller påverkar sjukdomsförloppet. Metabola syndromet och typ 2-diabetes är förenade med hög prevalens av subnormala testosteronnivåer (ca 30 procent) 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 metabola syndromet eller typ 2-diabetes reducerar insulinresistens och synes förbättra både blodglukoskontroll och dyslipidemi.

Också vid kardiovaskulär sjukdom är prevalensen av låga testosteronnivåer hög, och observationsstudier visar en riskökning för utveckling av arterioskleros i både tvärsnittsstudier och longitudinella studier.

Underlag för specifika behandlingsrekommendationer vid dessa komorbiditeter saknas, och förekomsten av hypogonadism får bedömas separat. Den sjukdom som studerats mest är HIV-infektion. Interventionsstudier vidimerar kliniskt

signifikanta positiva effekter av testosteronbehandling på muskelstyrka och såväl fysisk som psykisk funktion. Någon anledning att screena män för testosteronbrist finns inte, däremot kan ökad lyhörighet för tecken på testosteronbrist och mätning av testosteronnivåer hos män med sjukdomar med hög prevalens av testosteronbrist vara motiverad. 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 mot testosteronbehandling

Prostatacancer är en absolut kontraindikation mot testosteronbehandling, och vid metastaserad prostatacancer är det sedan länge känt att man får symptomprogress vid ökning av testosteronnivåerna. Före start av testosteronbehandling av vuxna män görs en prostatapalpation och S-PSA-bestämning. Bröstcancer utgör också en absolut kontraindikation. Höga Hb-värden med EVF (erytrocytvolymfraction) >53 procent utgör en relativ kontraindikation och bör utredas och behandlas innan behandling påbörjas.

En relativt vanlig orsak till polyglobuli hos män med hypogonadism med eller utan övervikt är odiagnostiserat sömnapné-syndrom [14]. De män som utvecklar polyglobuli med EVF >53 procent under behandlingen har visat sig ha androgenreceptor-gener med få CAG-upprepningar [2]. Vid polyglobuli reduceras i första hand dosen av testosteron – vid injektionsbehandling genom att glesa ut injektionsintervallet. Den lägsta dos som ger symptomlindring eftersträvas. Om det inte räcker och mannen inte tolererar dosreduktion, kan venesektion vara indicerad. En tappningsgräns på EVF 48 procent är lämplig. Behandling med lågdos ASA bör ordineras tills EVF normaliserats.

Män med hjärtsvikt ska ha stabil behandling av hjärtat innan testosterontillförsel påbörjas, eftersom vätskeretention kan uppstå, vilket i värsta fall kan förvärra hjärtsvikten.

Svåra miktionsproblem utgör också en relativ kontraindikation och behandlas enligt gängse rutiner. Någon försämring av miktionsproblemen brukar inte förekomma.

Behandlingsalternativ

I Sverige finns för närvarande tre alternativa administrationsformer med testosteron: depåinjektioner, transdermala geler och en buckaltablett. 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, dvs om det finns en serie symptom som kan vara testosteronberoende och om testosteronnivåerna är låga, kan behandling med adekvata substitutionsdoser prövas under 3 månader och 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 insättning av behandling. Vid injektionsbehandling kan testosteronnivåerna utvärderas efter 3 till 4 injektioner, vid transdermal eller buckal behandling efter 1 till 2 veckor efter behandlingsstart.

Målsättningen med behandlingen hos de hypogonadala männen är att uppnå testosteronvärdet i mitten av referensvärdet (20 nmol/l) och normalisering av de hypogonadala symptomen.

Testosteronberedningar

De optimala beredningsformerna av testosteron för behand-

ling 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 från fysiologisk synpunkt. Syntetiska anabola steroider har kraftigare anabol effekt än naturligt testosteron, men de har också bieffekter som gör att de saknar plats i behandlingsarsenalen avseende manlig hypogonadism [15].

Via modifiering av testosteronmolekylen är det möjligt att såväl förstärka den androgena effekten och undvika första passage-effekten i levern som förlänga effekten av testosteronet. Vilken betydelse det har att testosteronnivåerna också efterliknar det dygnsmönster som man uppnår med transdermala beredningar är inte klarlagt.

I Sverige finns depåinjektioner, transdermala geler, en buckal och en oral beredning registrerade.

Depåinjektioner. Testosteronundekanoat (Nebido). 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 administration av den fjärde injektionen. Nivåerna bör då ligga inom referensintervall. Ligger de lägre kan injektionsintervallet förkortas, är värdena höga bör injektionerna glesas ut. Injektionsintervallet varierar ofta mellan 8 och 14 veckor. Denna beredning är löst i oljeemulsion och ska ges djupt intramuskulärt. Vid alltför snabb injektion kan hosta eller kortvarig dyspné uppstå.

Transdermala geler. Testogel och Testim 1-procentig gel 50–100 mg/dygn (1–2 doskuddar): Tostrex 2-procentig gel, startdos 6 pumpningar gel = 3 g/dygn.

Med gelformuleringarna får man ett 10-procentigt upptag av den applicerade mängden testosteron genom huden, vilket betyder 5 mg vid applicering av 50 mg 1-procentig gel och 6 mg vid applicering av 3 g 2-procentig gel. Gelerna kan appliceras på ren, torr hud på armar, buk, skuldror eller lår. Applicering på morgonen efter eventuell dusch rekommenderas. Direkt

hudkontakt med kvinnor och barn ska undvikas de närmaste 2 timmarna efter applicering för att minska risken för överföring av testosteron. När gelen torkat (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 applicering.

Buckal beredning. Striant 30 mg, appliceras under överläppen 2 gånger per dygn. Beredningen häftar vid tandköttet. Cirka 80 procent når fysiologisk testosteronnivå med denna dosering. Munirritation är den vanligaste biverkan. Ännu saknas studier som visar hur effekten är vid alkoholförtäring, tandborstning, munsköljning etc.

Oral beredning. Testosteronundekanoat (Undestor) 40 mg. Preparatet ingår inte i läkemedelsförmånen. Medlet har liten roll i terapin, eftersom 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 3 gånger per dag, och medlet ska tas tillsammans med fet föda.

Monitorering vid testosteronbehandling

Efter behandlingsstart kontrolleras PSA, testosteron, Hb och EVF regelbundet var 3:e månad det första året, därefter årlig kontroll. Prostatapalpation ska göras årligen.

Hos patienter med antihypertensiv behandling kan testosteronbehandlingen göra att behovet av antihypertensiva läkemedel minskar [2]. Även hos patienter med tablettbehandlad eller insulinbehandlad diabetes kan insulinbehovet minska och regelbunden kontroll av B-glukos rekommenderas [16]. Fortsatta kontroller kan därefter ske med årsintervall. Hos män med konstaterad osteoporos bör benmineralstatus följas vartannat år.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- de Courten-Myers GM. The human cerebral cortex: gender differences in structure and function. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999; 58(3):217-26.
- Zitzmann M, Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):3844-53.
- Diver MJ. Analytical and physiological factors affecting the interpretation of serum testosterone concentration in men. *Ann Clin Biochem.* 2006;43(Pt 1):3-12.
- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3666-72.
- Wall JR, Jarrett RJ, Zimmet PZ, Bales M, Ramage CM. Fall in plasma-testosterone levels in normal male subjects in response to an oral glucose load. *Lancet.* 1973;1(7810):967-8.
- Jeibmann A, Zahedi S, Simoni M, Nieschlag E, Byrne MM. Glucagon-like peptide-1 reduces the pulsatile component of testosterone secretion in healthy males. *Eur J Clin Invest.* 2005;35(9):565-72.
- Svartberg J, Jorde R, Sundsfjord J, Bonna KH, Barrett-Connor E. Seasonal variation of testosterone and waist to hip ratio in men: the Tromso study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3099-104.
- Carruthers M, Trinick TR, Wheeler MJ. The validity of androgen assays. *Aging Male.* 2007;10(3):165-72.
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):1995-2010.
- Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm extraction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6263-7.
- Grimes DA, Lopez LM, Gallo MF, Halpern V, Nanda K, Schulz KF. Steroid hormones for contraception in men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(2):CD004316.
- Veldhuis JD, Bae A, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Wang C. Experimentally induced androgen depletion accentuates ethnicity-related contrasts in luteinizing hormone secretion in Asian and Caucasian men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1632-8.
- Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn DJ, O'Neill TW, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruption in older men are differently linked to age and modifiable risk-factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2737-45.
- Choi JB, Loreda JS, Norman D, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Ziegler MG, et al. Does obstructive sleep apnea increase hematocrit? *Sleep Breath.* 2006;10(3):155-60.
- Bonetti A, Tirelli F, Catapano A, Dazzi D, Dei Cas A, Solito F, et al. Side effects of anabolic androgenic steroids abuse. *Int J Sports Med.* 2008;29(8):679-87.
- Fukui M, Kitagawa Y, Ose H, Hasegawa G, Yoshikawa T, Nakamura N. Role of endogenous androgen against insulin resistance and atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2007; 3(1):25-31.