

Andrologisk Endokrinologi

I REDAKTIONEN



Aleksander Giwerman
Reproduktionsmedicinskt
Centrum, Skånes Universitets-
sjukhus, Malmö



Katarina Link
Endokrinologiska kliniken,
Skånes Universitetssjukhus,
Malmö



Leif Abramsson
Urologiska kliniken,
Norrlands Universitetssjukhus

Fyll i din e-mailadress på bifogat svarskort så försäkras du dig om att få nyhetsbrevet **Andrologisk Endokrinologi** även framledes!

Andrologens spalt

Stor risk för hypogonadism bland unga vuxna män som har behandlats för cancer. Bör de erbjudas androgen-substitution?

Under de senaste 2–3 decennierna har den onkologiska behandlingen inom vissa former av cancer närmast revolutionerats och idag överlever drygt 95% av de män som har drabbats av testikelcancer, den maligna sjukdomen. Något liknande håller på att hända med barncancer där 70–80% blir botade. Under många år har vi androloger först och främst fokuserat på fertilitetsbevarande åtgärder, eftersom intensiv cancerbehandling, hos dessa män, kan leda till långvarig eller permanent sterilitet. Vi har blivit bättre på att erbjuda spermienedfrysning till vuxna män som drabbas av cancer och på den pediatrika sidan experimenteras med nedfrysning och utnyttjande av testikelvävnad.

Det har dock, tyvärr, varit väldigt litet fokus på en annan reproduktionsrelaterad sideeffekt av cancerbehandlingen, nämligen androgenbristen – hypogonadism – som kan vara relaterad till störningar i hypothalamus-, hypofys- eller testikelfunktionen.

FORTS PÅ NÄSTA SIDA

Varför är testosteron-substitution hos äldre män ett kontroversiellt ämne?

Två artiklar i januariupplagan av den ansedda endokrinologiska tidskriften *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* handlar om debatten beträffande indikationer för androgensubstitution. Medan Cunningham och Toma går in på hela indikationsområdet för androgensubstitution, fokuserar Swerdloff och Wang på behandlingen av äldre män, vilket kanske är den patientkategori där de största kontroverserna finns. Båda artiklarna kommer dock med en del intressanta synpunkter, som kan vara av intresse att belysa.

Cunningham GR och Toma SM. Why is androgen replacement in males controversial? *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:38-52

Swerdloff R och Wang C. Editorial: Testosterone treatment in older men – why are controversies created? *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:62-65

Om man är intresserad av en snabb introduktion till androgensubstitution vad gäller symtom, orsaker till androgenbrist, diagnos och behandling är Cunningham och Tomas artikel ett värdefullt och avbalanserat verktyg. Författarna går systematiskt igenom och sammanställer resultat från publicerade, randomiserade,

placebokontrollerade studier inom forskningsfältet och kommer fram till följande:

- Kliniska erfarenheter indikerar att man bör ge androgensubstitution till pojkar med försenad pubertet (licensbehandling i Sverige) och män med klassiska sjukdomar i hypothalamus-hypofys-testis-axeln.

FORTS PÅ NÄSTA SIDA

Nytt inom Svensk Andrologi

■ Svensk Andrologisk Förening (SAF) är bland initiativtagarna till etablering av Svensk Testosteronbehandling Register. Idén är att i ett register samla information kring den testosteronsubstitution som ges till svenska patienter. Den informationen kommer att inkludera detaljer beträffande indikationen, typ av behandling, dosering, behandlingseffekt, uppföljningsparametrar och eventuella biverkningar. Via användning av personnummer kommer registret att kunna samköras med andra register och vi hoppas att Svensk Testosteronbehandling Register kan bli ett värdefullt verktyg i framtida forskning kring indikationer, långtidseffekter och ev. komplikationer till androgensubstitutionsterapi. Arbetet med att etablera registret förväntas att initieras under 2011.

■ SAFs årsmöte är planerat till den 16 juni med Thord Rosén och Jan-Erik Damber vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset som värdar. För mer detaljer kontakta jan-erik.damber@urology.gu.se eller thord.rosen@medic.gu.se.

■ Håll dig uppdaterat kring andrologiska nyheter via <http://www.svenskandrologi.se>.

Varför är testosteronsubstitution hos äldre män ett kontroversiellt ämne?

FORTS FRÅN FÖRSTA SIDAN

- Fördelar i förhållande till risker vid behandling av äldre män med låga testosteronhalter som relaterar till en kronisk sjukdom, övervikt eller ålder är inte tillräckligt väldokumenterade.
- Generellt saknas forskning inom området och detta gäller även yngre män. Man ifrågasätter dock inte indikationen hos de yngre männen – inte för att solida bevis finns, utan för att det spontant känns mindre riskfyllt att behandla män i den åldersgruppen.
- Det finns inga stora kliniska studier som har visat att androgensubstitution leder till negativa långtidseffekter inklusive kardiovaskulär morbiditet och prostatacancer.
- Man rekommenderar individualiserat ställningstagande för varje patient där androgensubstitution kommer på fråga.

Swerdloff och Wang, som fördjupar sig ytterligare i kontroversen kring behandling av äldre män, polemiserar på inget sätt med Cunningham och Toma, men kommer med ytterligare intressanta kommentarer:

- Ett grundläggande problem är att androgenbrist hos äldre män representerar en blandning av primär och sekundär hypogonadism, varför klassiska testosteron- och gonadotropinkoncentrationsbaserade kriterier för diagnostisering inte är användbara.
- Man vet ej med säkerhet om androgensubstitution kan förebygga och/eller kurerar åkommor som t ex ökad frakturrisik och lägre antal fallolyckor som androgenbrist associeras med.

Också Swerdloff och Wang poängterar att det inte finns bevis för ökad

kardiovaskulär morbiditet eller prostatacancer som följd av androgensubstitution. De ställer också en intressant fråga:

”Bör våra överväganden rörande androgensubstitution till äldre män med låga testosteronhalter och symptom på hypogonadism skilja sig från överväganden gällande yngre män? Tycker vi att äldre män som kan ha glädje av testosteronsubstitution bör uteslutas från denna möjlighet enbart av åldersmässiga orsaker och att androgenbrist är ett naturligt åldersfenomen, eller bör de erbjudas behandling eftersom vi anser att de förtjänar terapeutisk intervention för att förebygga sänkt vitalitet, osteoporos, minskad muskelstyrka och muskelmassa, av vilka de senare kan vara sammankopplade med svaghet?”

Aleksander Giwercman

Andrologens spalt FORTS FRÅN FÖRSTA SIDAN

De senaste forskningsresultaten indikerar att låga testosteronhalter (< 10 nmol/L) och/eller hög LH (>10 IU/L) är 8-10 gånger mer vanliga bland män som har behandlats för testikelcancer eller barmcancer än bland åldersmatchade fertila män (Fig. 1).

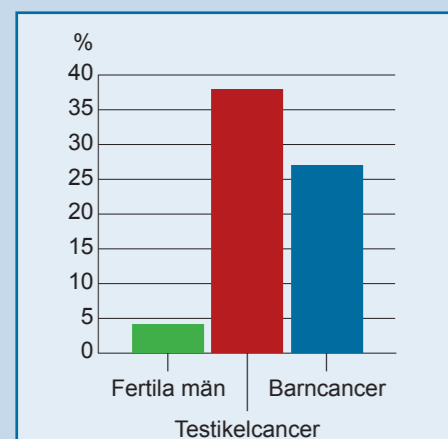


Fig 1. Procenten män med biokemiska tecken på androgenbrist (Testosteron <10 nmol/L och/eller LH >10 IE/L)

Vi vet att unga män som botats för cancer har en ökad morbiditet och mortalitet, som relaterar till hjärt-/kärlsjukdomar, metabolt syndrom, typ-2-diabetes och osteoporos. Det är nu välkänt att manlig hypogonadism också är associerat med dessa åkommor. Frågan är om det finns ett samband mellan androgenbristen hos män som har behandlats för cancer och den efterföljande sjukdomsrisken? I så fall

borde en androgen substitutionsbehandling övervägas.

Än så länge finns det inte tillräcklig evidens för att rekommendera förebyggande testosteronsubstitution till större grupper män som har behandlats för en cancersjukdom. Dock bör man vara uppmärksam på den stora risken för androgenbrist hos dessa patienter. Några kliniska rekommendationer hittar du i rutan nedan:

Hur bör man hantera risken för androgenbrist hos yngre vuxna män som har fått cancerbehandling?

Inför cancerbehandling (hos vuxna) t ex i samband med spermiefrysningen

– För att ha ett ”utgångsvärde” bör man ta blodprov för testosteron, SHBG, LH och FSH analys;

Vid uppföljning efter avslutad behandling (t ex efter 1 år)

- Utråga patienten om symptom på ev. androgenbrist
- Upprepa hormonanalyser – testosteron, SHBG, LH, FSH
- Om kliniska och biokemiska tecken på androgenbrist – substituera
- Om låga testosteronvärden (< 12 nmol/L) och/eller hög LH (< 10 IU/L) men inga symptom – följ upp (t ex 1–2 års-intervall).

Aleksander Giwercman

Urologens spalt

Kan man ge testosteron till män som är kurativt behandlade för prostatacancer?

Ref: Morgentaler A: Testosterone Therapy in Men With Prostate Cancer: Scientific and Ethical Considerations. J Urol, Mars 2009; 181: pp. 972-79.

Huggins och Hodges rapporterade redan 1941 att kastration av män med metastaserad prostatacancer (PCa) orsakade en snabb minskning av halten surt fosfat – som tecken på att tumören gick i regress – samt att tillförsel av testosteron (T) orsakade en ökning av surt fosfat – som tecken till en progress. Flera andra författare har rapporterat progress av metastaserad PCa hos kastrerade män som tillförts T. Dessa tidiga observationer gav upphov till tron att en ökad T-koncentration orsakar snabbare cancertillväxt och att T-tillförsel är kontraindicerad hos män som är kurativt behandlade för PCa.

Nyare data har dock antytt att T-substitution av hypogonadala män med en känd, icke metastaserad PCa, inte behöver vara så riskfylld som man trott. Ett antal fallserier, visserligen små, har inte visat några tecken till biokemisk progress hos män som T-substituerats efter framgångsrik radikal prostatektomi eller brachyterapi.

T-substitution till hypogonadala män förbättrar deras energi, vitalitet, sexuella lust, erektila funktion, kroppsbyggnad och motverkar osteoporos.

Androgener har en viktig roll i bildning och växt av prostatatavävnad. T metaboliseras i prostata till dihydrotestosteron (DHT) av enzymet 5 α -reduktas. DHT är den primära intraprostatiska androgenen och den binder effektivare till androgenreceptorn (AR) än T. AR har en specifik bindningskapacitet för androgen. Maximal bindning (saturation) har i human-, hund- och råttprostata visats

ske vid mycket låga androgenkoncentrationer (2-3 nM). När AR är mättad med androgen leder inte högre androgenkoncentrationer till ökad bindning. Således blir proliferationen i prostata oberoende av androgen vid högre koncentrationer.

Man har inte funnit någon korrelation mellan T-nivån i serum och nivån av prostata specifikt antigen (PSA). Flera studier har undersökt effekten på PSA av ”superfysiologiska” T-nivåer. Inga signifikanta förändringar av PSA eller prostatavolym kunde uppmätas. Steidle et al studerade T-behandling hos 406 hypogonadala män, vilka randomiserades till placebo, T-gel eller T-plåster i 90 dagar. Man fann ingen skillnad i PSA-nivå mellan grupperna. En meta-analys av 19 kontrollerade T-behandlingsstudier visade ingen ökning av vare sig PSA-nivåer eller PCa-incidens hos män behandlade med T eller placebo.

Åtminstone 21 longitudinella studier har undersökt relationen mellan androgennivåer och utvecklande av prostatacancer och en majoritet av dessa kunde inte visa någon korrelation. Slutsatsen av en mängd studier är att variationer av serum-T inom referensnivåerna inte har någon påverkan på PCa-utveckling.

Således finns det ingen evidens för att en ökad T-nivå leder till ökad risk för PCa. Det tycks finnas en begränsning av androgeners förmåga att stimulera PCa-växt (saturations-teorin). När maximal tillväxtstimulering har uppnåtts leder inte ökade androgennivåer till ökad tillväxt. Snarare finns indikationer på att PCa kan kopplas till låga T-nivåer! Mycket talar för att PCa-tillväxt är androgenberoende vid låga T-nivåer och blir androgen-okänslig vid högre T-koncentrationer!

Det torde vara logiskt att anta att många män med obehandlad, upptäckt PCa, redan nu får T-substitution eftersom ca. 15% av hypogonadala män med PSA <4.0 ng/ml har PCa om de biopseras! Man borde därför förvänta sig ett antal nya PCa-fall bland män som substitueras! Dock har meta-analyser inte kunnat visa att T-substituerade män löper större risk för ökade PSA-nivåer eller PCa än män som får placebo!

Till syvende och sist måste dock klinikern bedöma möjlig vinst av T-substitution hos män som har kurativt behandlats för PCa. Vårt etiska läkarkoncept innehåller bland annat ”Primum non nocere” – För det första, skada inte! Alla medicinska behandlingar innehåller oftast någon grad av risk, liksom beslutet att avstå från behandling! En annan devis är ”Salus aegroti suprema lex” – Gör vad som är bäst för patienten!

Det är ett välkänt faktum att normala T-nivåer inte anses som en riskfaktor för relaps av PCa hos en man som fått kurativ behandling. Varför skulle det då spela roll att denna normala T-nivå finns naturlig eller beror på T-substitution? Men till dess att mer definitiva data finns måste man informera sina hypogonadala, kurativt behandlade PCa-patienter om att risken för tumörprogression eller relaps inte är känd. De måste också, liksom de kurativt behandlade som inte substitueras, följas med regelbundna PSA-prov och kliniska kontroller. Detta måste naturligtvis särskiljas från att T-substituera män med aktiv PCa, då detta är kontraindicerat! ■

Leif Abramsson

Information om personuppgiftsbehandling: Bayer AB (Box 606, 169 26 SOLNA, tel. 08-580 223 00) ansvarar för och behandlar personuppgifter om anställda och förtroendevalda inom hälso- och sjukvården i Bayer ABs målgrupps-databas. Uppgifterna inhämtas från Cegedims branschregister och uppdateras för att vara korrekta och aktuella. Uppgifterna används som underlag vid marknadsföring och information till vår målgrupp samt för vår egen administration och lämnas inte ut. Du äger rätt att ta del av Dina uppgifter hos oss och äger rätt att begära att en felaktig uppgift rättas.

Uppföljning av ovanligt fall

Jag lovade i förra numret en uppföljning av mitt lite udda fall och en kort sammanfattning av kognitiva funktioner hos patienter med Klinefelters syndrom vilket följer nedan.

Uppföljande återbesök med tolk är nu genomfört där patienten inför besök endast uppvisar ett S-Testosteron på 1,8 nmol/L. Patienten har i mellantiden vårdats på medicinsk klinik för andfåddhet och svullna underben med stark misstanke på hjärtsvikt. Man finner emellertid ett normalt BNP och ultraljud påvisat normal ejektionsfraktion (EF). Lungröntgen visar en ökad vidd i lungkärl och patientens besvär tolkas som hjärtsvikt. Patienten behandlas med diuretika med god effekt. Man noterar på avdelning att patienten tar sina mediciner 2 ggr dagligen oavsett hur ordinationen lyder. Under vårdtiden uppmärksammar behandlande läkare låga nivåer av testosteron och doshöjer till 150 mg dagligen vilket patienten vid uppföljning med emfas bedyrar att han tar och även bokstavligt visar var och hur han smörjer in sig. Detta till trots uppmättes endast S-Testosteron på 1,8 nmol/L. Konfunderad endokrinolog kliar sig i huvudet och fördjupar sig i patientens tvättvanor. Det visar sig då att patienten duschar tämligen omgående efter insmörjning då han upplever gelen som kletig. Endokrinolog och tolk tar ett djupt andetag och förklarar ånyo föreskrifter för patienten och skriver ner detta på ett papper och tolk översätter pedagogiskt till rätt språk. Försiktig endokrinolog dossänker till 100 mg med förhoppning om bättre upptag med nya badvanor och även med tanke på nydiagnostiserad hjärtsvikt. Patienten är oändligt tacksam, kysser på hand och bedyrar att han ser den alltmer trötta endokrinologen som sin syster. Provtagning en månad senare resulterar i S-Testosteron på 57 nmol/L!!!

Kognitiv funktion hos patienter med Klinefelters syndrom

Klinefelters syndrom beskrevs för första gången av Harry F. Klinefelter som arbetade på Dr Fuller-Albrights laboratorium i Massachusetts. De publicerade en artikel år 1942 där de beskrev nio hypogonada män med infertilitet, hypogonadism, små fasta testiklar, gynecomasti och stegrade gonadotropiner. Det dröjde till 1959 innan man kunde visa att detta berodde på en eller flera extra X-kromosomer. Orsaken är en non-disjunction i meios 1, meios 2 eller mitos beroende på om ursprunget är maternellt eller paternellt. Non-disjunction betyder att homologa kromosomer inte separerar som de ska och ger upphov till en gamet med dubbel uppsättning och den andra ingen. Incidenssiffror varierar men beskrivs vara 1:500-1:1000 män. Syndromet är underdiagnostiserat och hittas sällan före puberteten.

Det finns en stor variabilitet i kognitiv funktion och IQ hos patienter med Klinefelters syndrom där antalet X-kromosomer är relaterat till en mer uttalad neurokognitiv dysfunktion.

Patienterna har ofta språksvårigheter med försenad talutveckling, bristande språkförståelse, dåligt hörselminne och dålig verbaliseringsförmåga. Man har också funnit att dessa patienter har en lägre IQ är kontroller, dock inte uttalad och med stor interindividuell variabilitet. Språkproblemen kan leda till skolvårigheter som inte står i paritet till patienternas IQ.

Studier med magnetröntgen (MRI) har visat en reducerad hjärnvolymin hos patienter med Klinefelters syndrom men detta har i andra studier inte kunnat konfirmeras. Flera författare har dock funnit en lägre volym av grå substans i frontal och temporal lob och även i lillhjärna i jämförelse med cytogenetiskt normala män. Hos 97-99% av alla högerhänta människor är språk beläget i vänster hjärnhalva. Ett flertal studier har fokuserat på denna lateralisering där man hos patienter med Klinefelters syndrom funnit en minskad lateralisering i flera språkassocierade områden som Brocas area och gyrus temporalis superior mfl.

Det är således av stor vikt att barn med Klinefelters syndrom får adekvat stöd på ett tidigt stadium i skolundervisning. Det stora problemet är att syndromet sällan är uppmärksammat då det enda som kan tala för Klinefelters syndrom innan puberteten är en stegrad längdtillväxt. I vuxen ålder söker dessa män ofta vård pga infertilitet där utredning påvisar små testiklar och höga nivåer av gonadotropiner och diagnos kan ställas med könskromosomanalys. Endokrinologer har en god chans att hitta dessa patienter bland utredningar för sekundär orsak till osteoporos där litteraturen anger att 25-48% lider av osteopeni och 6-15% av overt osteoporos. Om bedömning av testikelstorlek som led i ett somatiskt status var en självklarhet så skulle det leda till fler ställda diagnoser.

Jag återkommer i nästa nummer med historien om mannen som slarvade bort sin Y-kromosom. ■ *Katarina Link*