

Andrologisk Endokrinologi

I REDAKTIONEN



Aleksander Giwercman
Reproduktionsmedicinskt
Centrum, Universitetssjukhuset
MAS



Katarina Link
Endokrinologiska kliniken,
Universitetssjukhuset MAS



Leif Abramsson
Urologiska kliniken,
Norrlands Universitetssjukhus

Andrologens spalt

Vad sysslar egentligen en androlog med?

Det är en bra och relevant fråga eftersom det just nu inte finns någon bra definition av vad som inkluderas i "andrologin". Svensk Andrologisk Förening (SAF) har, i likhet med European Academy of Andrology och European Urological Association, bestämt att andrologi skall omfatta följande fyra områden:

- manlig subfertilitet
- andrologisk endokrinologi
- manlig sexuell dysfunktion
- infektioner i de accessoriska könskörtlarna

Varför är det så viktigt att en androlog har expertis inom alla dessa områden? Räcker det inte att man är expert på spermier, hormoner eller erektil dysfunktion? För att ge de andrologiska patienterna optimalt omhändertagande är det nödvändigt att framtidens androloger har expertis inom alla dessa områden. Män som söker sig till vården på grund av infertilitet har ofta brist på testosteron och befinner sig i högriskgruppen för utveckling av testikelcancer. Impotens kan relatera till låga androgenhalter och patienter som har behandlats för testikelcancer kan ha problem med den sexuella funktionen och ökad risk för hypogonadism. SAFs upplägg till den framtida andrologutbildningen (se även under "Nytt från Svensk Andrologisk Förening") bygger därför på ett interdisciplinärt samarbete mellan endokrinologer, urologer och gynekologer. Manliga reproduktionssystemet har länge varit ett eftersatt område och nu är det dags att sätta fokus på andrologin och mannens specifika hälsoproblem. ■

Aleksander Giwercman

Du sitter med det första numret av nyhetsbrevet inom Andrologisk Endokrinologi – en skrift utarbetat av Svensk Andrologisk Förening med stöd från läkemedelsföretaget Bayer AB.

Varför ett nyhetsbrev inom Andrologisk Endokrinologi?

Under de senaste åren har vi både i Sverige och internationellt upplevt ett växande intresse för den endokrinologiska delen av andrologin – först och främst beträffande indikationer för och ev risker i relation till androgensubstitution till medelålders och äldre män med så kallad "Late Onset Hypogonadism" (LOH). Det finns fortfarande en del obesvarade frågor men även "myter" inom detta område, vilket gör att omhändertagandet av denna patientgrupp blir lidande.

Problemet accentueras av brist på utbildade androloger (se även under "Nytt från Svensk Andrologisk Förening") samt det faktum att rätt behandling av LOH bör bygga på en multidisciplinärt samarbete, i vilket även urologer, endokrinologer, internmedicinare och allmänläkare medverkar.

Syftet med detta Nyhetsbrev är att förbättra kvaliteten av omhändertagandet av patienter med andrologisk-endokrina störningar genom att skapa ett interdisciplinärt diskussionsforum, där frågorna kring LOH, men även andra aspekter

relaterade till det andrologisk-endokrinologiska ämnesområdet kan diskuteras på basis av existerande evidens.

Vi satsar på att utge Nyhetsbrevet en gång per kvartal. Det är vår förhoppning att Du och flera andra kommer att ha glädje av detta Nyhetsbrev och hjälper redaktionsgruppen med att ständigt utveckla detta koncept. Du kan göra detta genom att anmäla dig som mottagare av Nyhetsbrevet och ge oss en återkoppling med idéer och konstruktiv kritik kring innehållet. ■

Nytt inom Svensk Andrologi

■ Svensk Andrologisk Förening (SAF) har fått en ny hemsida med adressen: www.svenskandrologi.se. SAF är en tvärdisciplinär förening för alla som har intresse av manlig reproduktion. Föreningens syfte är att främja forskning och utbildning inom andrologi och därmed bidra till ett bättre omhändertagande av patienter med andrologiska åkommor. För närvarande kostar det ingenting att bli medlem i SAF – för frågor beträffande medlemsskapet kontakta Stefan Arver (stefan.arver@ki.se).

■ För närvarande finns andrologi ej som specialitet eller subspecialitet. I Tyskland har man sedan några år tillbaka andrologi som subspecialitet till urologi, endokrinologi och dermatologi. Inom SAF arbetar vi på att få en svensk subspecialisering inom andrologi. Vi har haft diskussioner med Svensk Urologisk

Förening, Svensk Endokrinologisk Förening och Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi angående etablering av en 12-månaders klinisk utbildning inom andrologi för urologer, endokrinologer och gynekologer. SAF och Svensk Urologisk Förening är nu överens om principerna kring denna utbildning som kommer att utgöras av en blandning av kurser och klinisk tjänstgöring. Utredningsarbete kring den praktiska utformningen av den kliniska delen pågår. För fler detaljer kontakta Aleksander Giwercman (aleksander.giwercman@med.lu.se).

■ Som en del av den andrologiska utbildningen kommer vi att genomföra en kurs inom Andrologisk Endokrinologi i Malmö den 4–6 maj 2011. För detaljer kontakta Aleksander Giwercman (aleksander.giwercman@med.lu.se) eller se SAFs hemsida.

En stor europeisk studie definierar kliniska och biokemiska kriterier för diagnos av ”late onset hypogonadism”

Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F, Huhtaniemi IT; EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010 Jul 8;363(2):123-35. Epub 2010 Jun 16.

Bakgrund för studien: Diagnostiska kriterier för hypogonadism bland medelålders och äldre män – late onset hypogonadism (LOH) – diskuteras fortfarande. De symptom som bland yngre män är karakteristiska för androgenbrist kan i en äldre åldersgrupp vara följd av andra sjukdomar och relaterar inte nödvändigtvis till låga testosteronhalter. Dessutom saknas en väldefinierad, kliniskt relevant, tröskel för testosteronkoncentration, som kan användas för diagnos av hypogonadism i denna åldersgrupp.

Studiens genomförande: Undersökningen är baserad på European Male Aging Study (EMAS) – ett EU-sponsrat projekt som inkluderar 3 200 män i åldersgruppen 40–80 år. Deltagarna rekryterades bland ”normalbefolkningen” i Belgien, England, Estland, Italien, Polen, Spanien, Sverige och Ungern. Deltagarna svarade på frågor rörande deras hälsotillstånd, livsstil och medicinering. Blodprover togs på morgonen för analys av hormonkoncentrationer.

Kohorten delades i två jämförbara grupper: 1) En ”träningskohort” och 2) en ”valideringskohort”.

”Träningskohorten” testades i relation till 32 olika symptom, som betraktas som typiska för manlig hypogonadism.

De symptom som relaterade till totalt och/eller fritt testosteron valdes ut och ett tröskelvärde för dessa biokemiska parametrar, i relation till förekomsten av symptom, bestämdes. Kombinationen av de valda symptomen och biokemiska tröskelvärden testades därefter på ”valideringskohorten”.

Viktigaste resultat: Studien visade att symptom som man relaterar till den sexuella funktionen: a) minskad frekvens av morgonerektioner; b) erektil dysfunktion; c) minskad frekvens av sexuella fantasier, är de som bäst korrelerar till testosteronnivån. Den mest pålitliga LOH-diagnosen uppnåddes om uppträdande av dessa symptom kombinerades med totalt testosteron under 11 nmol/L. För totalt testosteron mellan 8 och 11 nmol/L ökades den diagnostiska ”träffsäkerheten” om den fria testosteronnivån var under 220 pmol/L.

Totalt testosteron under 11 nmol/L fanns hos 17 % av alla deltagarna i studien. En kombination av de tre kliniska symptomen, lågt totalt och fritt testosteron förekom hos drygt 2 % av alla män. Detta var åldersrelaterat:

0,1 %	40–49 år
0,6 %	50–59 år
3,2 %	60–69 år
5,1 %	70–79 år

Andelen var högre bland dem med förhöjd Body Mass Index och/eller andra sjukdomar.

Vilken ny information tillför studien?

Denna studie bekräftar resultat av tidigare patientbaserade undersökningar men dess styrka ligger i storleken på den inkluderade kohorten samt det faktum att den baserades på män från normalbefolkningen. Dessutom styrks studiens konklusioner av dess design, där de associationer man hittade i en grupp om 1 600 män valideras i en annan grupp av samma storlek.

Som kliniker kan man nu med större trygghet använda totalt testosteron under 11 nmol/L – eventuellt kombinerat med fritt testosteron under 220 pmol/L som användbar nivå för identifiering av patienter med LOH. Dock måste dessa biokemiska värden uppträda tillsammans med de kliniska symptomen bland vilka störningar i sexualfunktionen tycks ha den starkaste associationen med LOH. Studien indikerar också att låga testosteronhalter är vanliga bland män som är mer än 40 år gamla. I åldersgruppen 60–79 år är LOH inte något ovanligt fenomen eftersom en kombination av hypogonadismsymptom och låg testosteronhalt ses hos 3–5 % av alla män. ■

På framsidan av detta Nyhetsbrev fokuserar vi på en ny artikel baserad på European Male Ageing Study (EMAS).

Här kommer ett axplock av några andra 2010-publikationer från EMAS-studien – länken refererar till PubMed abstractet:

McBeth J et al. Musculoskeletal pain is associated with very low levels of vitamin D in men: results from the European Male Ageing Study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Aug; 69 (8):1448–52. Epub 2010 May 24. PMID: 20498201. Äldre och medelålders män med kroniska muskelsmärter hade 20–25% lägre nivåer av 25-(OH) D-vitamin jämfört med män utan dessa symptom.

Lee DM et al. Endogenous hormones, androgen receptor CAG repeat length and fluid cognition in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol.*

2010 Jun; 162 (6):1155-64. Epub 2010 Mar 15. PMID: 20231367. I denna populationsbaserade studie hittades inget samband mellan den kognitiva funktionen och testosteron samt dihydrotestosteron koncentrationen.

Vanderschueren D et al. Gonadal sex steroid status and bone health in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int.* 2010 Aug; 21 (8):1331–9. Epub 2009 Dec 15. PMID: 20012940. Totalt och fritt östradiol, men inte testosteron, är en oberoende prediktor av den ultraljudbestämda bentätheten hos medelålders och äldre män.

Övrigt

Basaria S et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010 Jul 8; 363(2):109–22. Epub 2010 Jun 30. Denna artikel väckte stor uppmärksamhet. Testosterongel applicerades till män över 65 års ålder men man blev tvungen att avbryta behandlingen eftersom incidensen av kardiovaskulära problem var signifikant högre i behandlingsgruppen

jämfört med dem som fick placebo. Studien fick dock efterföljande mycket kritik; dels var den inte upplagd för att utvärdera incidensen av kardiovaskulära komplikationer och dels hade patienterna i behandlingsgruppen ofysiologiskt höga testosteronkoncentrationer.

Aktuella kurser & konferenser

18–22 mars:

European Association of Urology Annual Meeting; Wien

2–5 april:

American Society of Andrology Annual Meeting, Montreal

30 april–4 maj:

European Congress of Endocrinology, Rotterdam

4–6 maj:

Kurs i andrologisk endokrinologi; Skånes Universitetssjukhus Malmö

3–6 juli:

European Society of Human Reproduction and Embryology Annual Meeting, Stockholm

29–30 september:

European Symposium on Late Complications After Childhood Cancer, Amsterdam

Som urolog med andrologisk inriktning ställs man ibland inför motsatser.

Å ena sidan så behandlar vi många män med avancerad prostatacancer med kastration – endera kirurgisk eller medikamentell. Hos många av dessa patienter hejdar behandlingen tumörens progress, åtminstone tillfälligt, men till priset av att patienten får en grav hypogonadism med allt vad det innebär.

Å andra sidan får vi ofta remisser på män med misstänkt testosteronbrist, där min uppgift är att utreda om brist verkligen föreligger, samt att vid brist behandla och följa upp patienten. I det första fallet får vi hjälpa patienterna att lindra de symptom som kastrationen ger (nattsveit, "flush", depression, benskörhet etc). I det andra fallet ger behandling med testosteron förhoppningsvis lindring av de symptom som medföljer testosteronbristen – nedsatt libido, osteopeni/osteoporos, minskad muskeltkraft, blodvallningar och svettningar, minskad energi och motivation, dystymi/depression, normokrom normocytär anemi, sömnproblem, ökad BMI etc.

Många medelålders män, som upplever nedsatt sexuell prestationsförmåga – svårigheter att få eller behålla erektion tillräckligt för en tillfredsställande sexuell aktivitet – undrar ibland (eller deras partners undrar) om detta symptom beror på alltför låga testosteronvärden. Dessutom upptäcker vi ibland hypogonadism hos män med erektil dysfunktion som svarar dåligt på PDE-5 hämmare. Att som urolog ta på sig sin "endokrinologiska hatt" är inte fel! ■

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 Cegeidims 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.

Nästa nummer av Andrologisk Endokrinologi blir i DIGITAL form.

Skicka ett mail redan idag till berith.lindberg@bayer.com så säkerställer du att du FÅR nyhetsbrevet även i fortsättningen.



Annorlunda patientfall

Detta är en icke-rökande man, bördig från Afghanistan, som remitterats till endokrinolog för utredning av sekundär osteoporos. Densitometri visar Z-score -4,52 i ländrygg (53 % i jämförelse med jämnåriga) och -2,22 (71 % i jämförelse med jämnåriga) i höft. Slätröntgen utan påvisbara kotkompressioner och patienten insatt på kombinerat kalk och D-vitaminpreparat samt bisfosfonat. Patienten berättar med hjälp av tolk att han är ensamstående, 55 år gammal och boende tillsammans med sin moder. Flytt från krig och utsatt för tortyr bl a med el mot könsorgan. Astmatiska besvär sedan ungdomsåret vilket renderat ett flertal akutbesök och kortisonkurer. Vid inläggning i samband med astmatiska besvär noterar personal ett starkt ordningssinne där patienten inte bara städar sin egen sfär utan även övriga patienters samt dagrum!

Patienten är påtagligt kort (165 cm, vikt 70 kg) beskriver rygg- och axelvärk, muskelsvaghet och värme-

vallningar sedan flera år tillbaka. Rakar sig endast en gång per vecka och uppger att han inte har något sexuellt intresse. Aldrig etablerat någon relation eller haft sexuellt umgänge. Testosteron 3,5 nmol/L och vid omkontroll 5,2 nmol/L, FSH 82, LH 23,5, testosteron/SHBG kvot 0,18. Patienten har en tydlig gynekomasti och små närmast fibrotiska testiklar, liten fast elastisk prostata med volym kring 22 ml. Låg nivå av 25-OH-D3, Hb 120, normalt prolaktin, normala sköldkörtelprover och övriga rutinprover. Biokemiskt en hypergonadotrop hypogonadism med misstanke om Klinefelters syndrom som verifieras med könkromosomanalys med karyotyp XXY.

Patienten insattes på testosteron gel 50 mg dagligen men missförstår trots tolksamtal detta och tar 5 gånger för hög dos dagligen. Efter nogsam förklaring och korrektion av detta endast testosteron kring 8 nmol/L varpå dosen höjs till 100 mg dagligen. Pat söker någon månad därefter på

akutkliniken efter slagsmål med sina bröder och i samband med återbesök uppträtt lätt aggressivt mot personal. Försiktig endokrinolog dossänker ånyo till 50 mg dagligen och uppföljande provtagning inger viss misstanke om att patienten slutat helt med medicinering då testosteron nu endast uppmättes till 1,8 nmol/L.

Således komplex hypogonad patient med brokig bakgrund där all kommunikation sker med tolk och jag tänkte i nästa nummer dels ge uppföljande information om fallet och även ge en sammanfattning om studier på kognitiv funktion hos patienter med Klinefelters syndrom. ■

Katarina Link