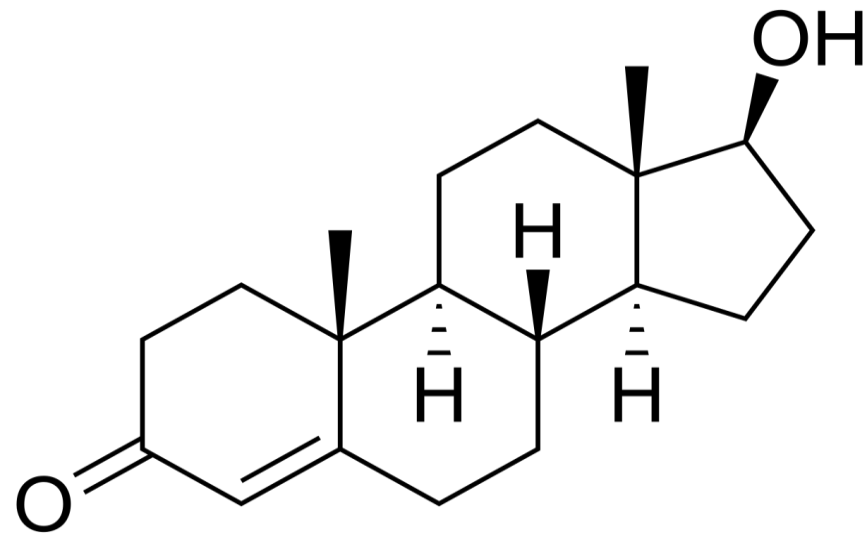


Testosteronbrist vid metadon/buprenorfinbehandling

(med fokus på mannen)

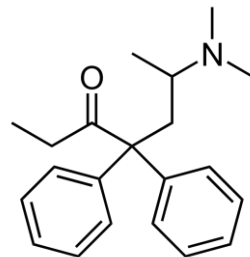


Mikael Lehtihet

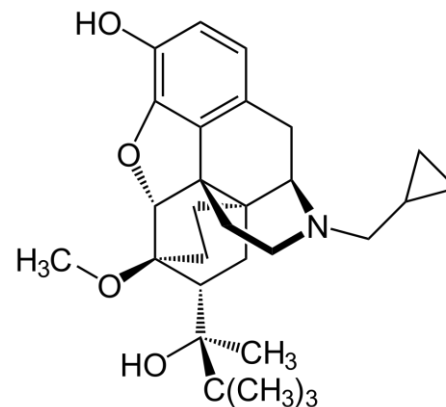
Doc, ÖI spec endokrinologi och internmedicin

Påverkan på gonadaxeln hos män?

- Metadon: Ja



- Buprenorfin: Nej/Njae



Testosterone suppression in opioid users: a systematic review and meta-analysis, PMID: 25702934

Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment, PMID: 17971165

Metadon

- Syntetiserades 1937.
- Patenterades av IG Farben 1939.
- Har i Sverige använts för avgiftning sedan 1966
- Vanlig dos vid opioidberoende 60-130 mg
- Halveringstid 16-60 timmar
- Anses ha bättre effekt som substitutionsmedicin på tyngre och mer nergångna heroinbrukare jämfört med buprenorfin
- hög affinitet för μ -receptorer samt viss affinitet för σ - och κ -receptorer
- Vid smärta 5-10 mg, 4-6 ggr dagligen
- Uppskattningvis 60% av männen med metadonsubstitution har hypogonadism, 40 % hyperprolaktinemi och 20% hypokortisolism.

Buprenorfin

(Norspan, Subutex, Temgesic m.fl)

- Partiell agonist på μ -receptorer och ORL-1 och antagonist på kappa och delta-receptorer

Buprenorphine Is a Weak Partial Agonist That Inhibits Opioid Receptor Desensitization, PMID: [19494155](#)
Opioids and Their Endocrine Effects: A Systematic Review and Meta-analysis PMID: 31511863

Ska vi behandla ett lågt testosteronvärde?

Är ett lågt testosteronvärde samma som hypogonadism?

Har indikationen för Metadon betydelse för om behandling ska initieras ?

Hur länge ska vi i så fall behandla? Och hur

Kan det finnas risker med TRT ?

Vi tar det från början



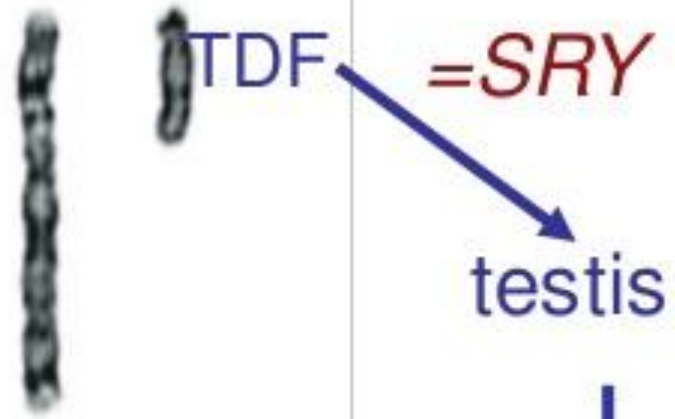
How the Y chromosome determines sex

X X



female

X Y

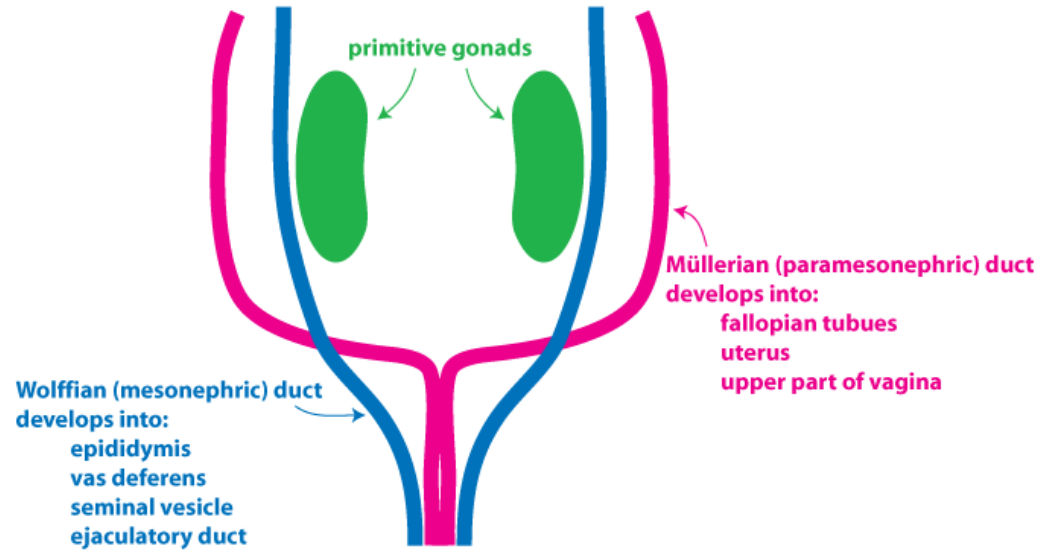


testis

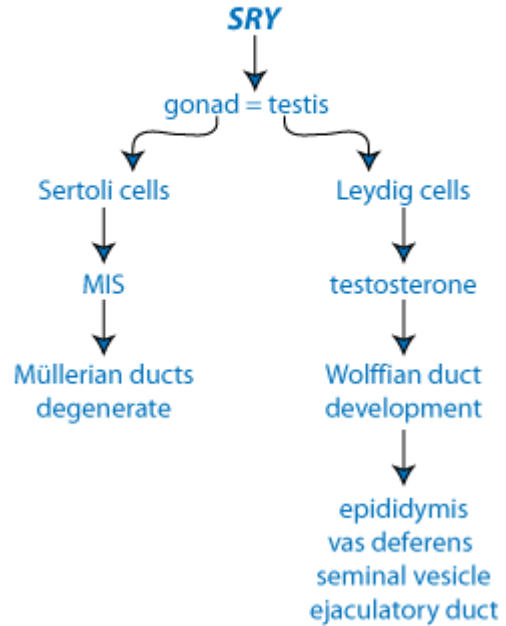
hormones

male

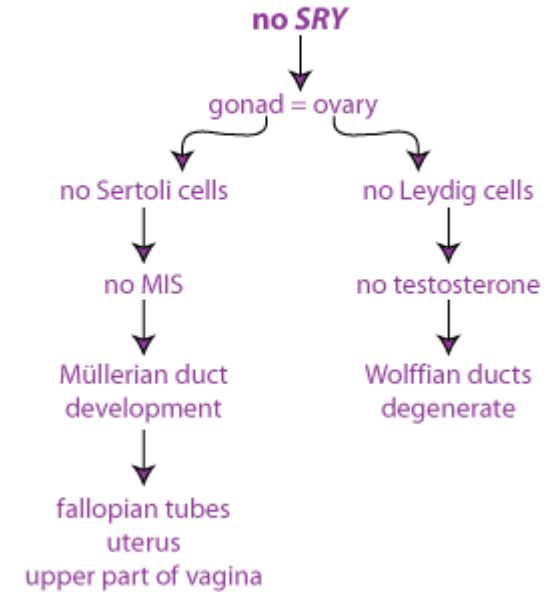
SEXUALLY INDIFFERENT STAGE (6 weeks)



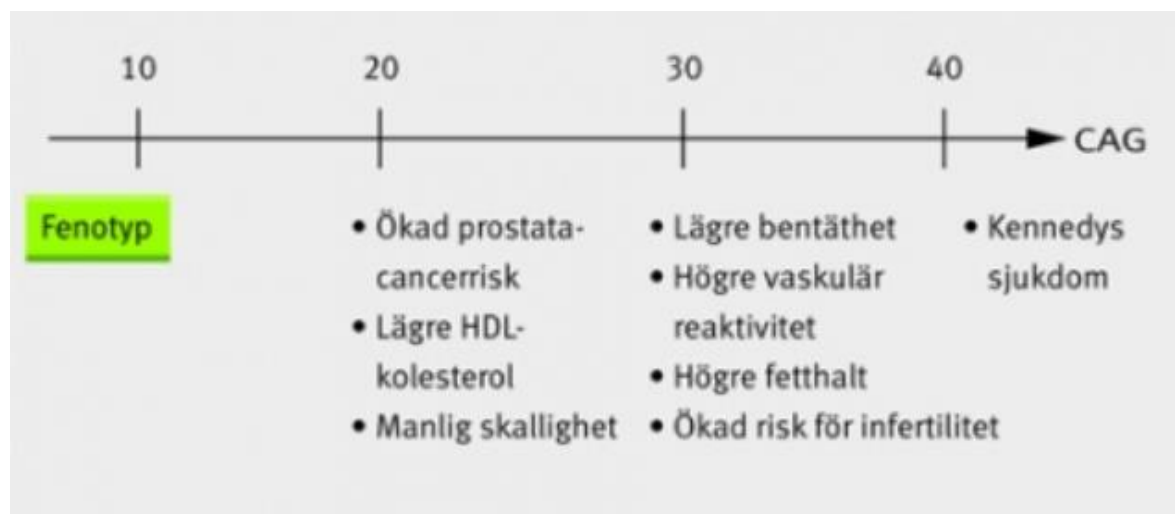
MALE (XY)



FEMALE (XX)

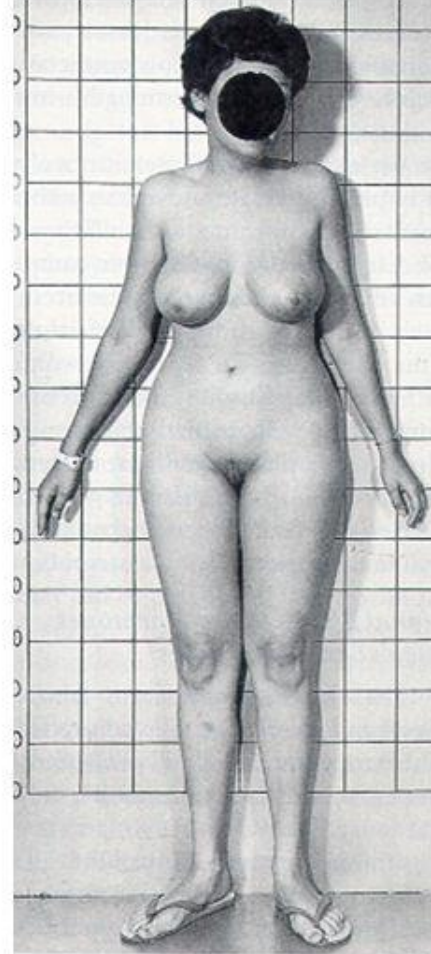


Androgenreceptorn (X-kromosomen)



2. Androgen-Insensitivity Syndrome (AIS). CAIS/PAIS

- An **X-linked** recessive disorder (affecting only males) in which **androgen** receptors in the cells do not function.
- The male brain and body remain unresponsive to androgens and are feminised due to maternal estrogens.
- At puberty the testes do not descend and secondary female sexual characteristics appear due to circulating estrogens.
- Individuals are often reared as girls and do not discover that they are 'male' until they fail to menstruate at puberty.



Catherine and his cousin Carla, Guevedoces in the Dominican Republic, apropå prenamen.



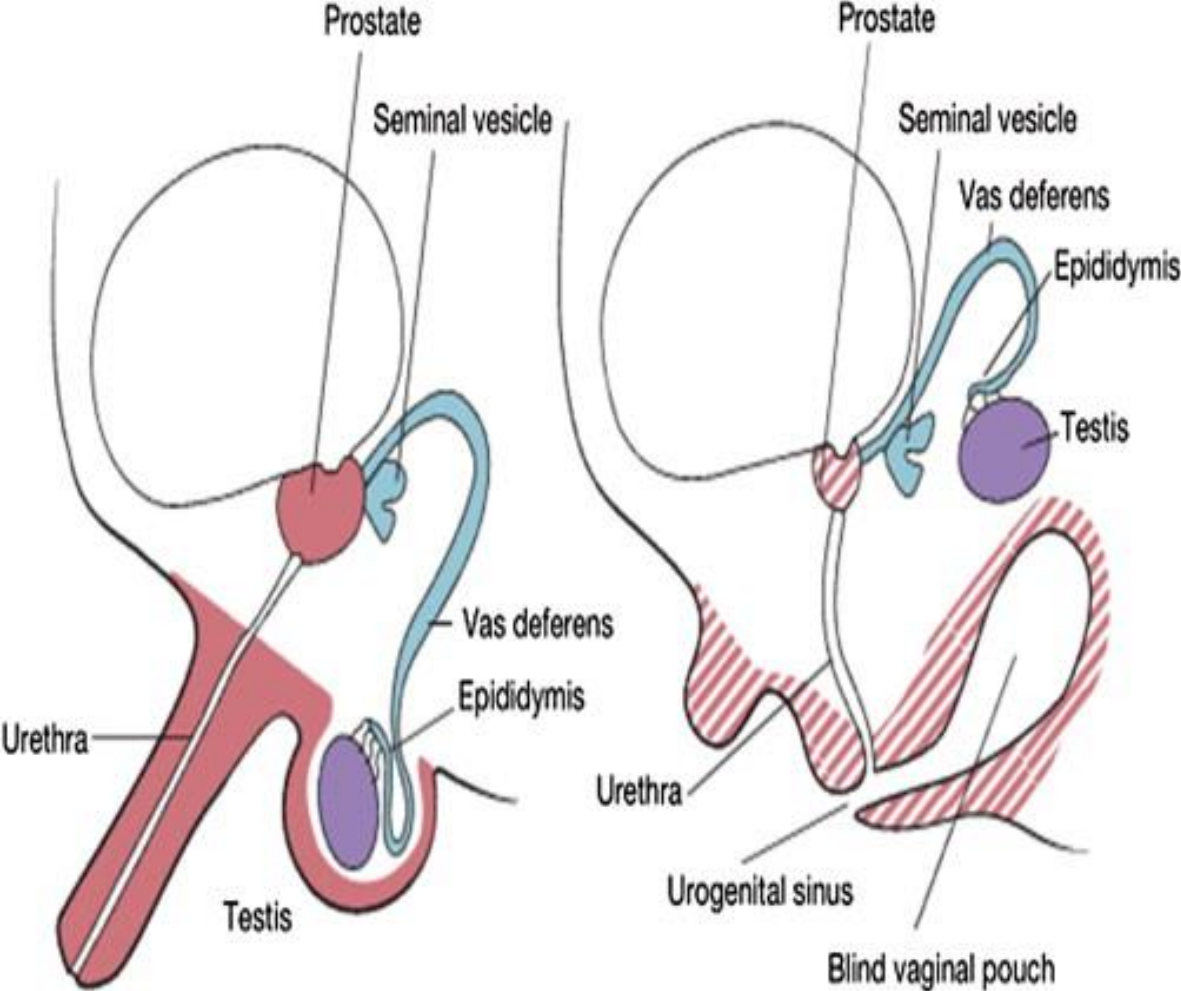
Prepubertalt

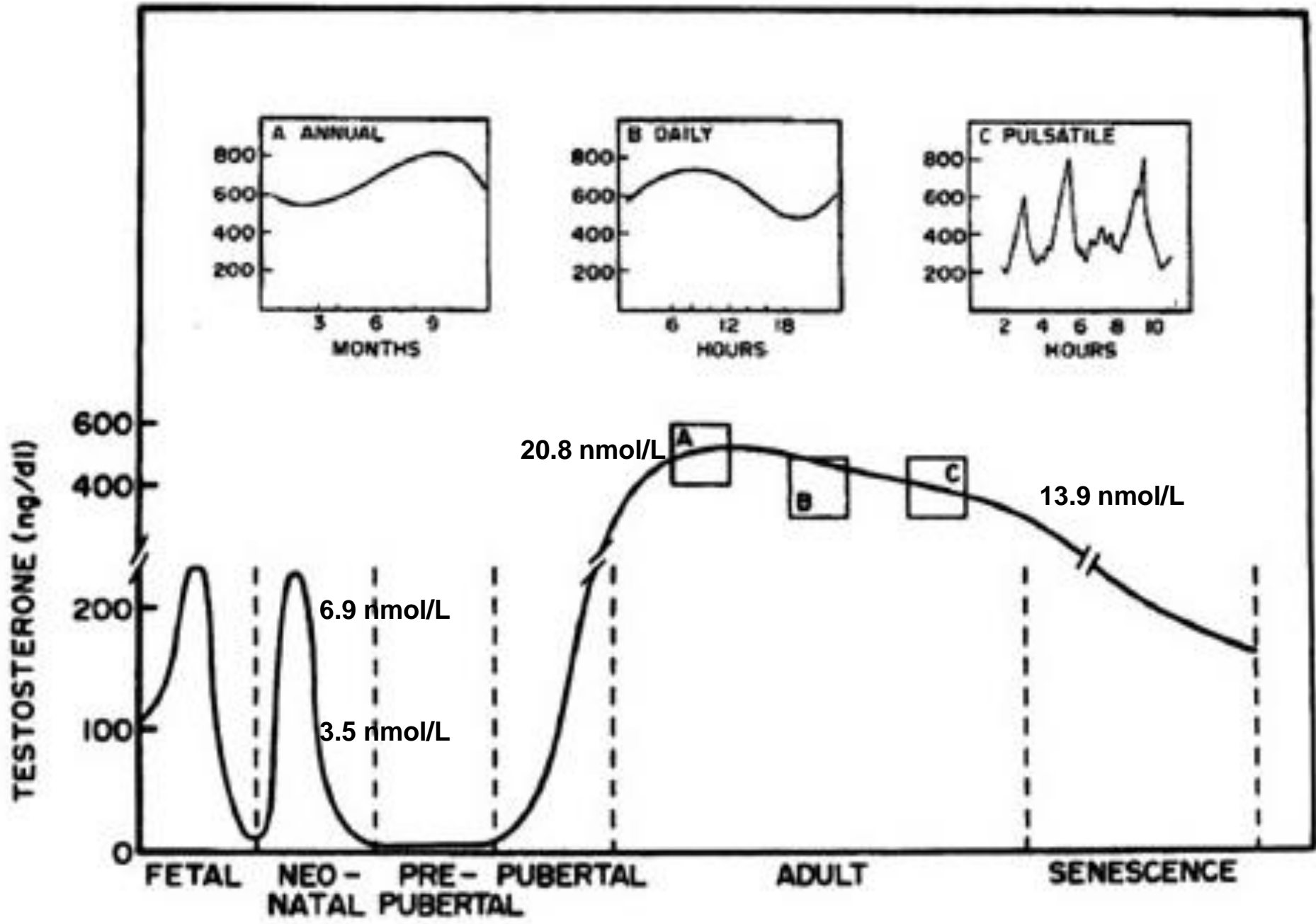


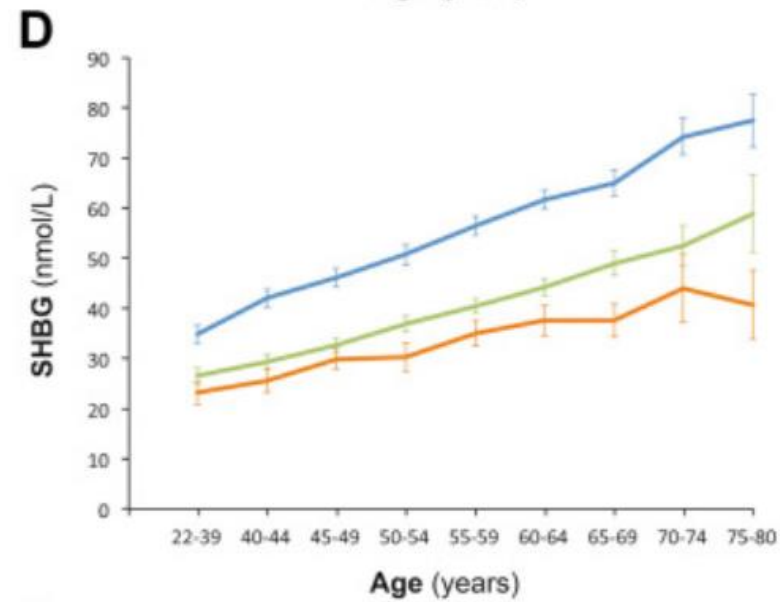
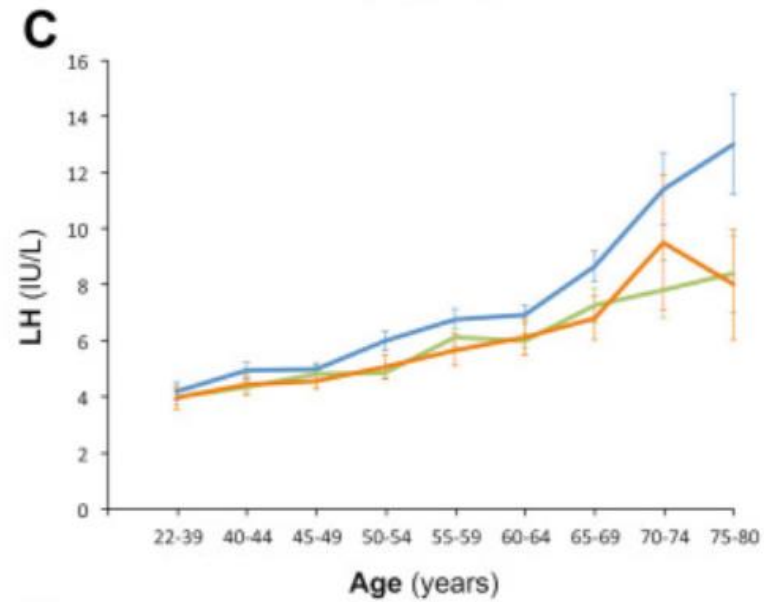
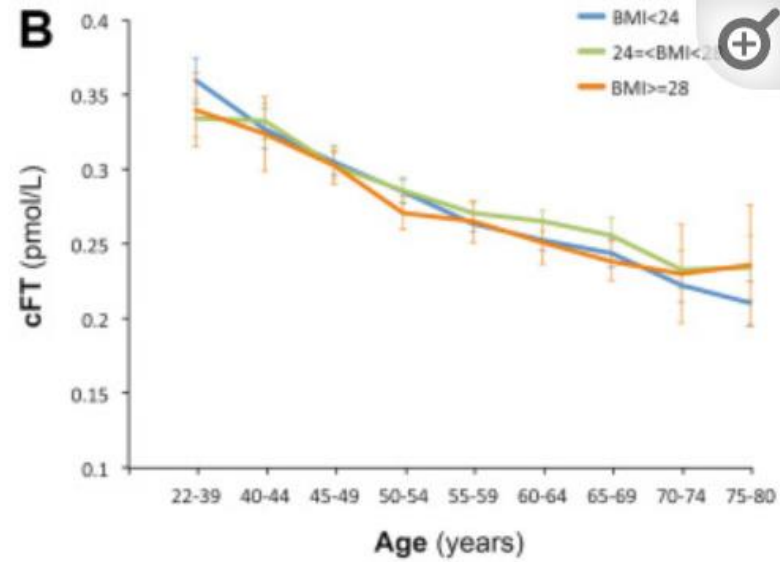
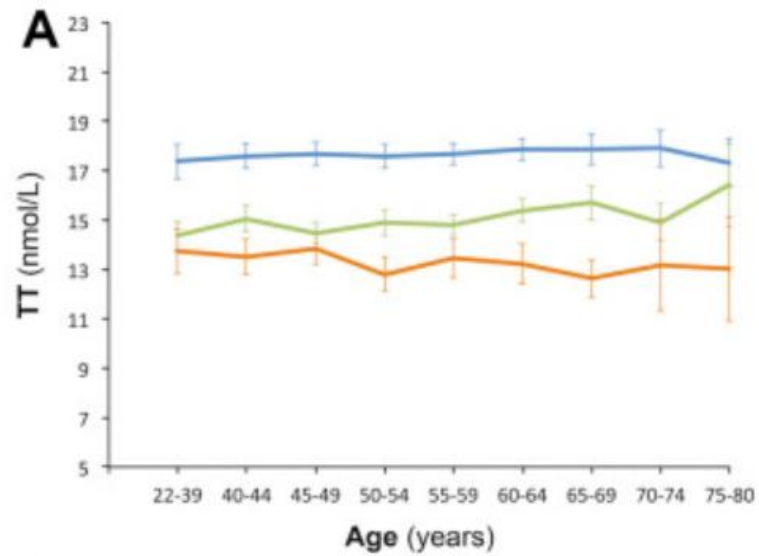
postpubertalt



■ Testosterone dependent
■ Dihydrotestosterone dependent



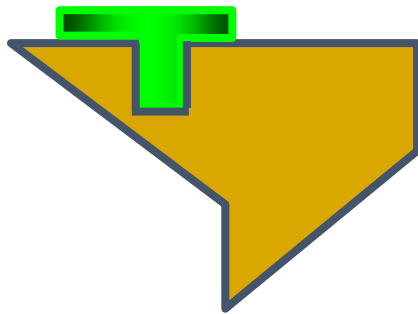




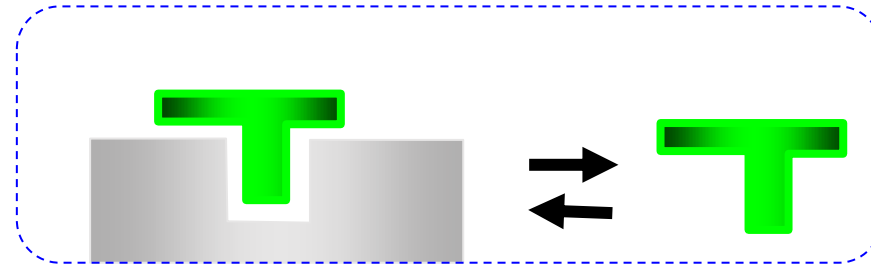
Longitudinal changes in testosterone over five years in community-dwelling men PMID: 23775354

Decreased testosterone secretion index and free testosterone level with multiple symptoms for late-onset hypogonadism identification: a nationwide multicenter study with 5980 aging males in China PMID: [33234733](#)

Tolkning av S-testosteron



T hårt bundet till
SHBG
60%



T löst bundet till
albumin
38%

Fritt T
2%

BIOTILLGÄNGLIGT TESTOSTERON = Albumin-
bundet T + Fritt T

SHBG_{r6257}

Associerad med typ 2 DM
och bröst-ca

SHBG

SHBG_{r6259}

Associerad med lägre
frekvens bröst-ca, minskad
förkomst av typ 2 DM och
sämre spermiemobilitet

SHBG_{rs6258}

Associerad med högre fritt
testosteron

Ökar av

- Estrogener
- Tyroxin
- Trijodtyronin
- Ålder (>60 år)
- Leverskada
- Malnutrition
- Antiepileptika
- Vegetarianer/veganer
- Genetik
- Dålig metabol kontroll

Minskar av

Övervikt (BMI)
Androgener
Glukokortikoid
GH/IGF-1
Insulin
Högt intag av fett/protein
Nefrotiskt syndrom
Hyperprolaktinemi
Genetik
Äktenskap

SHBG_{rs1799941}

Associerad med högre
bendensitet, sämre
spermi kvalitet och lägre
incidens typ 2 DM

S-Testosteron en dålig markör för diagnos av hypogonadism

Ex. 1: SHBG 14 nmol/L

Testosteron 8 nmol/L

Biotillgängligt testosteron 5.4 nmol/L
(67.4% av total testosteron)

Fritt testosteron $2.88\% = 0.23$ nmol/L

Ex. 2: SHBG 80 nmol/L

Testosteron 20 nmol/L

Biotillgängligt testosteron 5.3 nmol/L
(26.5% av total testosteron)

Fritt testosteron $1.13\% = 0.227$ nmol/L

Mätning av S-testosteron (hur det har varit och fortfarande delvis är!)

1. Karolinska Universitetssjukhuset hade följande testosteronreferensintervall för män:

Män :
10–30 nmol/L

2. Umeå

Män:
6,0–27 nmol/L

Kitinsert för Beckman Coulter metoden (95 % konfidensintervall) på 240 män i åldersintervallet 18–66 år:
Data från 2012-års kitinsert.

Män:
6,067–27,078 nmol/L
Medianvärde 13,314 nmol/L

3. Malmö har/hade följande testosteronreferensintervall för män:

Män:
< 50 år: 8,0–30 nmol/L
> 50 år: 5,0–30 nmol/L

4. Uppsala

Män :
9,9–27,8 nmol/L

Kitinsert för Rochemetoden (95 % konfidensintervall) :

Män:
< 50 år : 8,64–29,0 nmol/L
> 50 år : 6,68–25,7 nmol/L

Guidelines

- the American Urological Association (10.4 nmol/L)
- European Association of Urology (12.1)
- American Association of Clinical Endocrinologists (6.94 nmol/L)
- British Society for Sexual Medicine (12.0 nmol/L)
- Endocrine Society (9.2 nmol/L)
- International Society for Sexual Medicine (9.2 nmol/L)
- The International Society for the Study of the Aging Male (12.1 nmol/L)
- European Association of Urology (12.1 nmol/L)

När ska testosteronprov tas?

	Guideline						
	AUA	AACE	BSSM	EAU	Endocrine Society	ISSM	ISSAM
Chemotherapy	Yes	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Testicular radiation	Yes	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Chronic opioids	Yes	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Chronic corticosteroids	Yes	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Pituitary conditions	Yes	NR	NR	Yes	Yes	Yes	NR
DM	Yes	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Metabolic syndrome	NR	NR	NR	Yes	NR	Yes	Yes
Male infertility	Yes	NR	NR	Yes	Yes	Yes	NR
Decreased bone density	Yes	NR	NR	Yes	Yes	Yes	Yes
HIV/AIDS	Yes	NR	NR	Yes	Yes	Yes	NR
Unexplained anaemia	Yes	NR	NR	NR	NR	Yes	NR
ED	NR	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Low sex drive	NR	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
COPD	NR	NR	No	Yes	NR	No	NR
Obesity	NR	NR	Yes	Yes	NR	Yes	Yes

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; NR, no recommendation.

På klinisk misstanke om Hypogonadism tas blodprov för analys av

- S-testosteron
- S-SHBG
- S-LH (FSH)
- Hb
- S-PSA (särskilt män > 40 år)
- Prolaktin
- (TSH)

Hypogonadism

Symtom och tecken på otillräcklig androgen effekt samt påverkad spermatogenes

=

- Lågt testosteron + symtom

Fatigue or decreased energy

Reduced sex drive (libido)

Sexual dysfunction (weak erections,
fewer erections)

=LOW T (U.S definition)

	Ja	Kanske	Nej
Har du en känsla av allmänt minskat välbefinnande?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Har du upplevt en känsla av minskad energi?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Har din fysiska styrka eller uthållighet avtagit?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Har din sexuella förmåga/frekvens minskat?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Har du svagare eller utebliven morgonerektion?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Har du upplevt bristande lust/könsdrift/njutning?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bli du lätt upprörd för småsaker eller har en känsla av irritation/aggressivitet?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Har du en ökad känsla av nervositet, oro, rastlöshet eller ängslan?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Har du ökat sömnbehov – känner du dig ofta trött t.ex. somnar efter middagen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Har du fått ökad bukfetma?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Får du svåra/oväntade tillfällen av svettningar som inte är relaterade till ansträngning?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Har du muskelsmärta/smärta i leder?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Om du svarat JA på fler än tre frågor kan det vara tecken på testosteronbrist.

Vi rekommenderar dig att ta ett Testosterontest för att få mer information, ett enkelt blodprov som du bokar här. Du får oftast svar inom en dag.

[Beställ Testosterontest](#)

När är hypogonadism mindre troligt ?

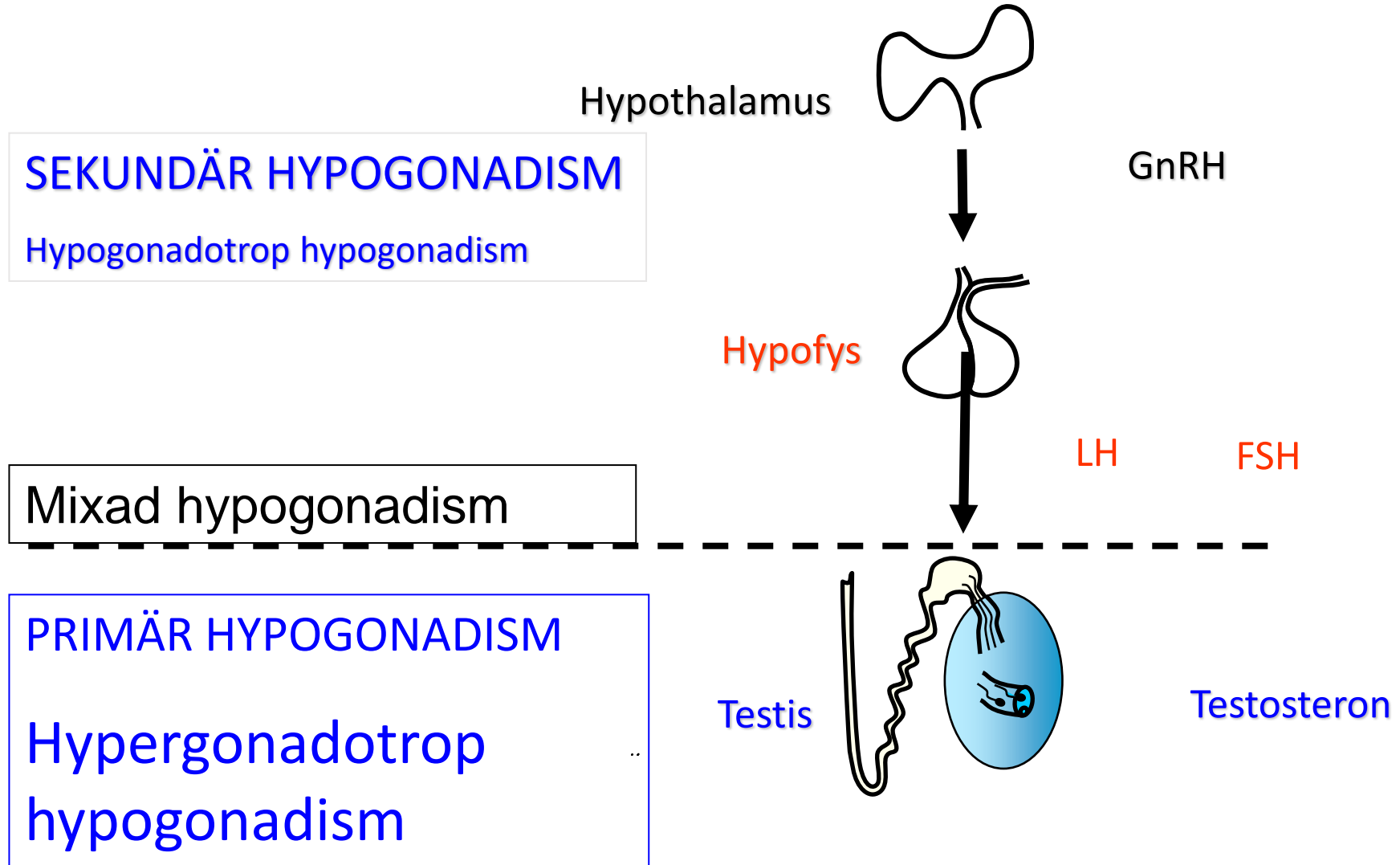
- Om pat söker för erektil dysfunktion utan libidoförlust
- Om isolerad libidominskning/förlust
- Om Hb ligger i det manliga referensintervallet
- Om pat är frisk utan annan komorbiditet/Läkemedel
- Vid rutinmässig kontroll av S-testosteron
- Om träningen på gym inte har gett förväntad effekt
- Om patienten är muskulös
- Om S-testosteron är över 7-8 nmol/L (med normalt manligt Hb värde)

När kan hypogonadism föreligga?

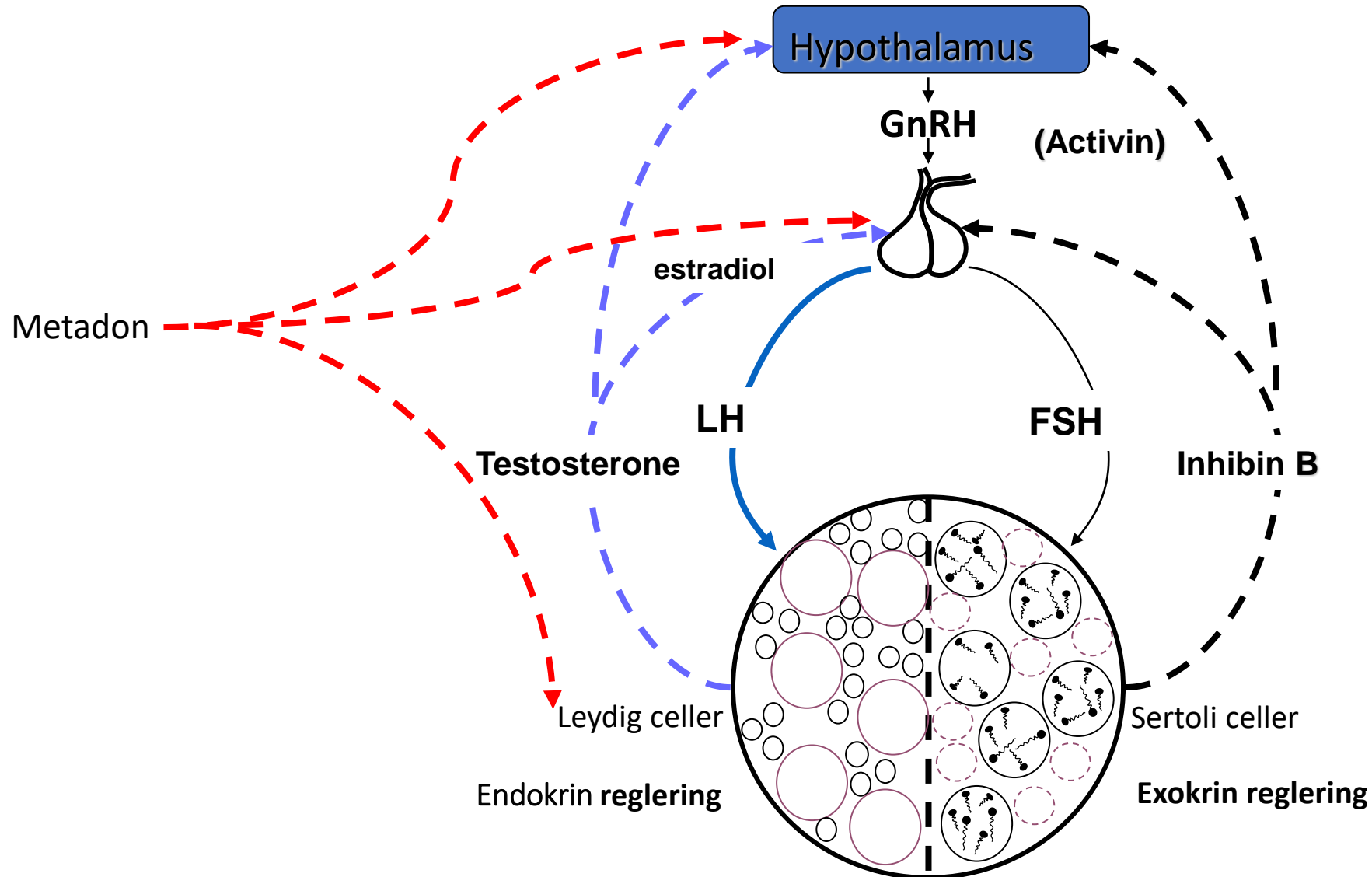
- minskad förekomst av spontana erektioner
- **gynekomasti**
- minskad sekundärbehåring och minskat behov av rakning
- **små, mjuka testiklar (volym <5 ml)**
- nedsatt fertilitet
- **minskad eller avsaknad av libido**
- **osteopeni/osteoporos**
- minskad muskelmassa och muskelstyrka
- **blodvallningar och svettningar**
- 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
- minskad energi och motivation

I brist på mer sannolik diagnos samt vid lågt S-testosteronvärde taget vid minst två tillfällen på korrekt sätt

Hypogonadism, klassificering



Reglering av gonadotropinaxeln



Primär hypogonadism

S-LH högt

S-testosteron lågt

- Klinefelters syndrom
- XX-male syndrome
- Anorki
- Autoimmun orkit
- Virusorsakad orkit
- Strålbehandling
- Testikeltrauma
- Systemsjukdomar:
- Njurinsufficiens
- Avancerad leversjukdom
- Malnutrition
- Dopingmissbruk
- Kennedys sjukdom
- Leydigcells hypoplasi

Sekundär hypogonadism

LH lågt

S-testosteron lågt

- Kallmanns syndrom
- Idiopatisk, isolerad hypogonadotrop
- Hypogonadism
- Hypofystumörer
- Hypofysapoplexi
- Optikusgliom
- Hemokromatos
- Talassemi
- Granulomatösa sjukdomar:
 - Sarkoidos
 - Histiocytos
- Dopingmissbruk

Mixad hypogonadism

- LH i nedre normalintervallet
- S-testosteron i nedre normalintervallet
- Kronisk sjukdom
- Kardiovaskulär sjukdom,
- Diabetes mellitus typ 2
- Metabola syndromet
- KOL (kroniskt obstruktiv Lungsjukdom)
- Reumatiska sjukdomar
- Kronisk njurinsufficiens
- Hemokromatos
- Obesitas
- Depression
- Alkoholöverkonsumtion
- HIV
- Läkemedel/droger
 - Glukokortikoider
 - Opiater (särskilt metadon)
 - Ketokonazol
 - Cannabis
 - Dopingmissbruk

Indikation för farmakologisk behandling

- För behandling med testosteron krävs minst två prover med låga nivåer av testosteron i kombination med kliniska symtom och fynd
- För patienter med metabolt syndrom och eller bukfetma och låga testosteronvärden rekommenderas i första hand livsstilsåtgärder
- Känsligheten för testosteron är olika för olika individer varför exakt nivå när behandling är medicinskt indicerad kan vara svår att fastställa
- Hos män med kliniska symtom och fynd och med "låga" testosteronvärden kan behandling med testosteron substitution övervägas i avsaknad av rimligare diagnos
- Tveksamhet om behandling är indicerat vid testosteronvärden över 7–8 nmol/L, dock avhängt SHBG värdet och Hb-värdet.

Kontraindikationer mot testosteron behandling

- Prostatacancer
- Bröstcancer
- (Höga Hb-värden med EVF >48-50 procent)
- (Män med hjärtsvikt ska ha stabil behandling av hjärtat innan testosterontillförsel påbörjas)
- (Svåra miktionsproblem utgör också en relativ kontraindikation och behandlas enligt gängse rutiner)
- Misstanke om pågående eller nyss avslutat dopingmissbruk.
- (Misstänkt koronarsjukdom ?)
- Män över 65 åå med lågt testosteronvärde o avsaknad av tydliga symtom eller anemi

Behandlingsalternativ - testosteron

- **Gel**
- **Injektion**
- **(tablett)**
- **(implantat)**
- **(Nässpray)**

Monitorering

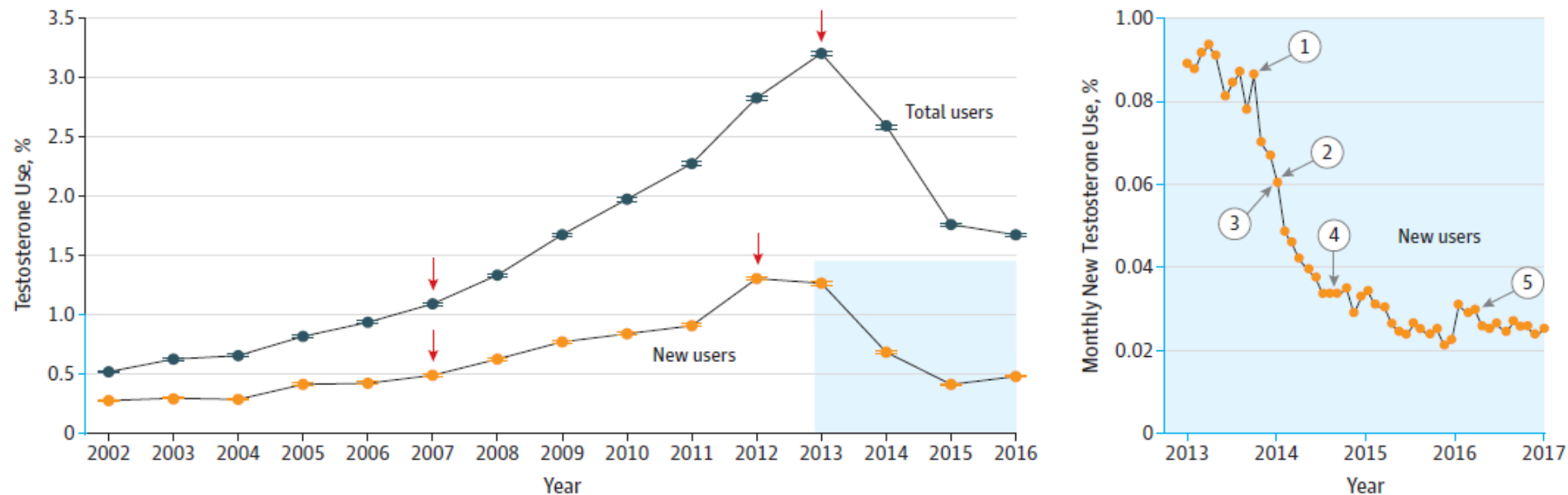
- Hb och EVF kontrolleras tre månader efter insatt behandling och därefter årligen
- PSA kontrolleras efter ett års behandling. Hos personer över 40 år efter tre månader och sedan årligen
- Testosteron kontrolleras tidigast efter 4 injektioner (efter 9 månader) om patienten har Nebido
- Hos patienter med gelbehandling rekommenderar **JAG** i första hand klinisk utvärdering+Hb, EVF och PSA
- Prostatapalpation ska utföras årligen
- Ompröva behandlingsindikationen årligen
- Hormonterapin utsättes då Metadon/Opioidbehandlingen avslutas.

Biverkningar (hos män)

Fysiologisk natur

- Stegrat Hb
- Manligt håravfall, om hereditet
- Gynekomasti
- Ökat PSA
- Minskad spermatogenes (reduktion av testikelstorlek)
- Ökad förekomst av akne
- Vätskeretention, hypertoni
- Ev försämrade lipider

Figure 1. Total and New Testosterone Use Among Men 30 Years or Older in the United States, 2002-2016



Denominators were calculated for each calendar year. Each denominator included all men who were ≥ 30 years at the start of the calendar year with continuous benefits for the entire study year and prior year. The denominators range from 1 823 677 in 2002 to 2 856 954 in 2016. Error bars represent 95% CIs. Interrupted time series analysis with joinpoint regression was used to assess time-related trends in testosterone use. The analysis allowed for a maximum of 5 joinpoints (indicated by red arrows). For total testosterone users, joinpoints were located at 2007 (95% CI, 2005-2010) and 2013 (95% CI, 2012-2014). For new testosterone users, joinpoints were located at 2007 (95% CI, 2004-2012) and 2012 (95% CI, 2010-2014). The inset presents new testosterone prescription rates by month, from January 2013 through

December 2016. Denominators for monthly rates included all men ≥ 30 years at the start of the month with continuous benefits for the entire month and the 12 previous months. The listed numbers indicate the following specific dates: (1) article by Vigen et al³ released online November 6, 2013; (2) article by Finkle et al⁴ released online January 29, 2014; (3) US Food and Drug Administration (FDA) safety communication on testosterone therapy, January 31, 2014; (4) FDA advisory committee meeting on possible cardiovascular risks associated with testosterone therapy, September 17, 2014; (5) FDA requires testosterone label change indicating possible increased risk of myocardial infarction and stroke, March 3, 2015.

Adverse Events Associated with Testosterone Administration

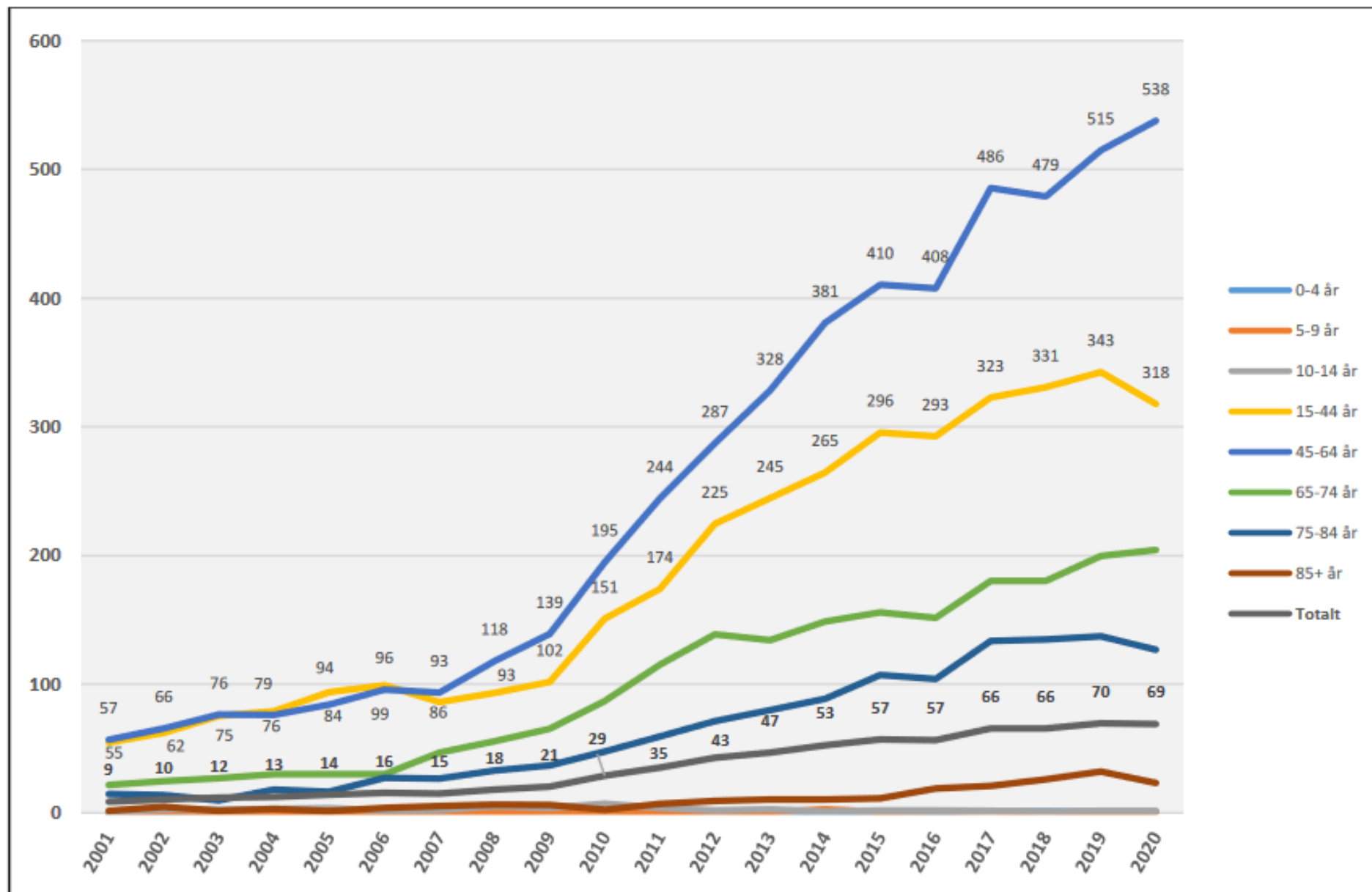
N Engl J Med 2010; 363:109-122 [July 8, 2010](#) DOI: 10.1056/NEJMoa1000485

Association of Testosterone Therapy With Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke in Men With Low Testosterone Levels

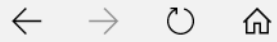
Rebecca Vigen, MD, MSCS¹ *JAMA*. 2013;310(17):1829-1836.

Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men.

Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB et al *PLoS One*. 2014 Jan 29;9(1):e85805.



Figur 1 Hypogonadism E29 per 100 000 män och kalenderår i olika åldersgrupper Sverige 2001-2020



https://rewell.se/



rewell

[Hem](#)

[Testosteronbrist](#)

[Så fungerar det](#)

[Här finns vi](#)

 [Mina sidor](#)

Samarbetspartners



**Dags att agera mot
testosteronbrist!**

Testosterone trials

Testosteron trials baserades på totalt 788 män (rekryterade via miljontals inbjudningsbrev och mer än 51 000 telefonintervjuer för att finna män som var 65 år eller äldre med låga testosteronnivåer (<9,54 nmol/l vid två mättillfällen) samt Symtom i form av:

- Minskad fysisk prestationsförmåga
- Minskad sexuell funktion
- Minskad vitalitet

Dessa män (1,5%) randomiserades till att få transdermal testosterongel eller placebogel dagligen i tolv månader. Testosterondoserna upptitrerades till att ge serumkoncentrationer i nivå med yngre mäns, 19–40 år gamla.

Medelåldern i studien var 72 år. Majoriteten var obesa (BMI 31 kg/m²), över 36 procent av deltagarna hade diabetes, 70 procent behandlades för hypertoni och cirka 20 procent av männen hade sömnapné syndrom. Studien var dubbelblind, placebokontrollerad och behandlingstiden var tolv månader.

Testosterone trials

Basaria S, Harman SM, Travison TG, Hodis H, Tsitouras P, Budoff M et al. Effects of testosterone administration for 3 years on subclinical atherosclerosis progression in older men with low or low-normal testosterone levels: a randomized clinical trial. JAMA. 2015 Aug 11;314(6):570-81

Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. JAMA. 2017 Feb 21;317(7):717-727.

Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. JAMA. 2017 Feb 21;317(7):708-716.

Association of testosterone levels with anemia in older men: a controlled clinical trial. JAMA Intern Med. 2017 Feb 21. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9540.

Testosterone Trials Investigators. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. N Engl J Med. 2016 Feb 18;374(7):611-24.

Effect of Testosterone Treatment on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone: A Controlled Clinical Trial. JAMA 2017 Apr 1;177(4):471-479. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9539.

TRAVERSE-studien

The Testosterone Replacement therapy for Assessment of long-term Vascular Events and efficacy Response in hypogonadal men

- randomiserad, dubbelblindat, placebo-kontrollerad, non-inferiority studie med 6000 försökspersoner
- Men, 45 to 80 years, med TT < 10.4 och hypogonadala symptom samt kardiovaskulär sjukdom eller ökad risk för detta.
- 6,000 män kommer att randomiseras till 41 mg gel eller placebo gel dagligen under fem år. to 5
- The primär endpoint är CV säkerhet (icke dödlig hjärtinfarkt, stroke eller död av annan CV).
- . Sekundära endpoints inkluderar prostata säkerhet, effekt på sexuell funktion, frakturrisik depression, anemi, och diabetes.
- DATA förhoppningsvis klara 2025



Alessandro Moreschi, 11 November 1858-21 April 1922