

Testosteronbehandling av män vid åldersrelaterad hormonbrist

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 02-09-10
Version 1

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Kroppens produktion av manliga könshormon (androgener) avtar med tilltagande ålder. Sänkta nivåer kan få negativa hälsoeffekter. Därför har androgensubstitution prövats i mindre skala genom att testosteron, som är det mest betydelsefulla manliga könshormonet, tillförs. Till potentiella hälsovinster räknas ökning av bentäthet och muskelmassa samt ökad libido och ökat välbefinnande. Det finns principiellt tre metoder för att tillföra testosteron: intramuskulära injektioner, plåster och tabletter. Beroende på de kriterier för behandling som skulle bli aktuella kan den potentiella målgruppen uppskattas till mellan 5 och drygt 30 procent av alla män över 60 år. Detta skulle innebära behandling av mellan 45 000 och 200 000 män per år.

Patientnytta: Flera dubbelblinda kontrollerade studier har visat att behandlingen kan ha en positiv effekt på libido och sinnesstämning. I nio mindre, okontrollerade, studier har effekten på bentäthet utvärderats. I flera av dessa fann man en positiv effekt medan andra inte visade någon skillnad mellan kontroll- och studiegrupp. Injektioner av testosteron har visat sig ge 3–5 procents ökning av muskelmassan samt ökning av muskelstyrkan. Sammanfattningsvis kan konstateras att behandling med testosteron vid åldersrelaterad hormonbrist har viss effekt. Det finns dock oklarheter om den kliniska relevansen av detta och vilken betydelse det har på patienternas livskvalitet. Studier som utvärderat effekt på sexuell funktion saknas. Effekten vid långtidsbehandling är okänd. Behandlingen har på kort sikt få biverkningar. Det är inte klarlagt vilka biverkningar som kan uppstå på lång sikt. En teoretisk, men ej visad, riskökning för godartad prostataförstoring och prostatacancer kan finnas.

Etiska aspekter: På grund av den osäkra nyttoeffekten av androgensubstitution hos äldre män är det viktigt att patienten får information på ett adekvat sätt om både den osäkra patientnyttan och biverkningar av behandlingen.

Ekonomiska aspekter: Någon hälsoekonomisk utvärdering har inte identifierats. Kostnadseffektiviteten är svår att bedöma eftersom det är oklart vilken effekt behandlingen har på livskvalitet samt hur de långsiktiga effekterna kommer att bli. Om 10 procent av männen över 60 år skulle bli aktuella för behandling med det billigaste behandlingsalternativet skulle den årliga kostnaden för hälso- och sjukvården enbart för läkemedlet uppgå till cirka 80 miljoner kronor. Därtill kommer kostnader för läkarbesök och vid injektionsbehandling kostnader för sprutor och kanyler.

Kunskapsläge: I dagsläget finns ringa* vetenskaplig dokumentation om nytta av och risker med androgensubstitution hos äldre män. Det finns ingen* vetenskaplig dokumentation om långtidseffekter och kostnadseffektivitet. Medlet är inte godkänt i Sverige för behandling av åldersrelaterad hormonbrist och är därför endast aktuellt för användning inom ramen för vetenskapliga studier. En fråga av prioriteringskaraktär är var gränsen för sjukvårdens åtagande ska dras och om det ska omfatta tillstånd som hör till det naturliga åldrandet. Sådana ställningstaganden bör bli föremål för en sjukvårdspolitisk diskussion.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Metoden

I dag ges substitution av manliga könshormon (androgener) till män med klar hypogonadism (onormalt låg funktion hos könskörtlarna). Detta kan exempelvis vara orsakat av Klinefelters syndrom, cancerbehandling eller bilateral orkiektomi (operativt avlägsnande av båda testiklarna). Kroppens produktion av androgener avtar med stigande ålder. Den åldersrelaterade minskningen av produktionen av androgener är oftast måttlig och tillståndet benämns därför Partial Androgen Deficiency of Aging Males (PADAM). Sänkta nivåer av androgener kan ge negativa hälsoeffekter. Därför har androgensubstitution vid PADAM prövats i mindre skala.

Testosteron är det mest betydelsefulla manliga könshormonet men utgör endast ett av många androgener. Nivåerna av testosteron i plasma minskar med tilltagande ålder. Mellan 25 och 75 års ålder sker en minskning med cirka 35 procent, från i genomsnitt 23 till 16 nmol/l. Koncentrationen av fritt testosteron minskar under samma period med 50 till 60 procent pga samtidig ökning av SHBG (sex hormone binding globulin). Variationen i testosteronnivå mellan olika individer är mycket stor vilket bl a illustreras av att ungefär 20 procent av män äldre än 75 år har nivåer som ligger inom den översta kvartilen för unga män samtidigt som 11–36 procent har värden under det normala (i förhållande till referensområdet för yngre män) [9]. Förutom den åldersrelaterade minskningen av plasmakoncentrationen av testosteron, har man också iakttagit att dygnsvariationen reduceras med åldern.

Målet med androgensubstitution hos äldre män är att bevara eller öka benmassan för att minska frakturrisken, öka muskelmassa och styrka, förbättra det psykiska välbefinnandet och stämningläget, öka libido samt eventuellt minska risken för kardiovaskulära sjukdomar. Däremot är erektil dysfunktion hos män över 50 år sällan orsakad av låg produktion av manligt könshormon och är därför av underordnad betydelse i detta sammanhang [6].

Det finns i princip tre sätt att tillföra testosteron: intramuskulära injektioner, plåster och tabletter. Ofta handlar det om långa behandlingsperioder som sträcker sig över flera år.

Målgrupp

I Sverige finns närmare 900 000 män i åldersgruppen 60 år eller äldre. Det är oklart hur många av dessa som skulle kunna dra nytta av testosteronsubstitution. Om indikationen skulle utgöras av en total testosteronnivå i plasma under 7 nmol/l skulle färre än 5 procent av alla män över 60 år vara kandidater för behandling. Betydligt fler skulle dock komma i fråga om man i stället använde den undre gränsen för referensintervallet för yngre män. I så fall skulle 11–36 procent av alla män över 60 år omfattas [8]. Beroende på vilket gränsvärde som tillämpas skulle målgruppen omfatta mellan 45 000 och 200 000 män.

Relation till andra metoder

Användning av andra former av androgena steroider har förekommit men anses inte längre vara aktuella. Hos patienter som inte har förhöjt LH (luteiniseringshormon) kan man i princip använda hCG-injektioner (human choriogonadotropin, placentahormon med LH-liknande effekt) för att stimulera Leydicellernas egen testosteronproduktion. Denna behandling kräver dock två injektioner per vecka och rekommenderas därför inte.

Patientnytta

Det finns inga studier där testosteronbehandlingens effekt på sexuell funktion hos friska äldre män med låga testosteronnivåer har utvärderats. Däremot har man i flera dubbelblinda placebokontrollerade studier visat att testosteronsubstitution kan ha en positiv effekt på libido och sinnestämning hos äldre män, men endast i mindre omfattning ger effekt på erektil dysfunktion [2,7].

I en översiktsartikel har resultat från åtta små okontrollerade studier sammanställts, där effekten på bentäthet hos äldre män hade undersökts [7]. Studierna hade varat mellan 3 och 36 månader och inkluderade 4 till 29 män. I fyra av dessa åtta studier visades en ökad bentäthet till följd av behandlingen

och i en studie fann man en minskning av den åldersbetingade reduktionen. I de tre resterande studierna sågs ingen effekt. I en senare publicerad studie har positiv effekt på benthäthet uppvisats [3].

Testosteroninjektioner till äldre män har visat sig ge 3–5 procents ökning av muskelmassan. I sju av åtta studier där denna variabel studerats visades en ökning av muskelstyrka [1,4]. De flesta av dessa studier har varit blindade och placebokontrollerade, antingen randomiserade eller med överkryssningsdesign. Dessa undersökningar har huvudsakligen utvärderat greppstyrkan och endast i två studier, med färre än 15 män, har man bedömt muskelstyrkan i underextremiteter. Det finns inga undersökningar som har dokumenterat en förbättring i den funktionella statusen hos individerna, till följd av androgenbehandlingen.

Det är fortfarande oklart om testosteronbehandling vid PADAM ökar, minskar eller inte har någon effekt alls på risken för kardiovaskulära sjukdomar. Det är även oklart vilken inverkan testosteronbehandling har på den kognitiva funktionen. Likaså är effekten av långtidsbehandling med testosteron, över flera år, okänd [5].

Komplikationer och biverkningar

Testosteronsubstitution till män med PADAM är associerad med få kortsiktiga biverkningar. Tillförsel av testosteron med plåster kan dock ge upphov till lokala hudproblem. Testosteron ger ökad blodbildning då det tillförs via injektioner. Detta kan vara ett problem hos patienter med hjärtinsufficiens, vilken ytterligare kan förvärras av den vätskeökning i kroppen som behandlingen medför. Andra potentiella biverkningar är förvärrande av sömnapné och gynekomasti (förstoring av bröstkörtlarna) [6]. Mest omdiskuterat är att testosteronsubstitution anses kunna öka risken för prostatacancer. Det finns inga data som styrker detta. Det har dock visats att testosteronbehandling av män med låga testosteronkoncentrationer gav en modest ökning av patienternas PSA-värden [3]. Indikationer finns att androgensubstitution kan accelerera sjukdomen när det finns skelettmetastaser. Prostatacancer och bröstcancer, som även förekommer hos män, är kontraindikation för testosteronsubstitution. Det finns inget som tyder på att risken för godartad prostataförstoring skulle öka vid testosteronbehandling.

Kostnader och kostnadseffektivitet

Någon hälsoekonomisk utvärdering har inte identifierats. Kostnadseffektiviteten är svår att bedöma eftersom behandlingens effekter på hälsan fortfarande är oklara. Därför kan endast en grov uppskattning av läkemedelskostnaden göras vid olika antaganden om målgruppens storlek och val av terapi. Årskostnaden är cirka 900 kronor vid injektionsbehandling, 7 300 kronor vid behandling med plåster och 1 300–5 100 kronor vid tablettbehandling. Om 10 procent av alla män över 60 år skulle bli aktuella för behandling med det billigaste alternativet skulle den årliga kostnaden för enbart läkemedlet uppgå till cirka 80 miljoner kronor. Därtill kommer kostnader för läkarbesök och vid injektionsbehandling kostnader för sprutor och kanyler.

Sjukvårdens struktur och organisation

Orsaken till försämrat allmäntillstånd hos patienter i den aktuella åldersgruppen är ofta kardiovaskulära sjukdomar, giktsjukdomar och cancer. Därför krävs ett väl fungerande samarbete mellan endokrin specialist och allmänmedicinsk kompetens. I osäkra fall bör behandlingseffekten och därmed indikationen för fortsatt terapi utvärderas efter 3–6 månaders substitution.

Etiska aspekter

Då testosteronbehandling av äldre män sker inom ramen för studier är det viktigt att informationen till patienten ges på ett adekvat sätt. Det bör tydligt framgå att kunskapen är osäker om såväl effekter som risker med behandlingen.

Utbredning i Sverige

Testosteronbehandling för PADAM förekommer i begränsad utsträckning i Sverige. Marknadsföring av dessa preparat i andra länder indikerar att det finns risk för en inadekvat spridning av metoden även i Sverige.

Pågående utvärderingar

Det pågår för närvarande två stora studier med syfte att belysa sambandet mellan könshormonnivån, generella hälsotillstånd, genetiska, sociala och geografiska faktorer och symtom som kan vara associerade med mannens åldrande. Den ena av studierna utförs i USA (Massachusetts Male Ageing Study). En europeisk multicenterstudie (European Male Ageing Study) är just påbörjad och inkluderar länder som Storbritannien, Estland, Polen, Ungern, Italien, Spanien, Belgien och Sverige.

Sakkunnig

Aleksander Giwercman, professor, Fertilitetscentrum, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Granskare

Leif Abramsson, docent, överläkare, Urologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Referenser

1. Bhasin S, Bagatell CJ, Bremner WJ, Plymate SR, Tenover JL, Korenman SG et al. Therapeutic perspective. Issues in testosterone replacement in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(10):3435-48.
2. Hajjar RR, Kaiser RE, Morley JE. Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3793-6.
3. Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Marcello KM, Raisz LG. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(5):M266-72.
4. Ly LP, Jimenez M, Zhuang TN, Celermajer DS, Conway AJ, Handelsman DJ. A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of transdermal dihydrotestosterone gel on muscular strength, mobility, and quality of life in older men with partial androgen deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4078-88.
5. Morley JE, Perry HM 3rd. Androgen deficiency in aging men. *Med Clin North Am* 1999;83(5):1279-89, vii. Review.
6. Tenover JL. Male hormone replacement therapy including "andropause". *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(4):969-87, x. Review.
7. Tenover JL. Experience with testosterone replacement in the elderly. *Mayo Clin Proc* 2000;75 Suppl:S77-81; discussion S82. Review.
8. Vermeulen A. Environment, human reproduction, menopause, and andropause. *Environ Health Perspect* 1993;101 Suppl 2:91-100. Review.
9. Vermeulen A. Andropause. *Maturitas* 2000;34(1):5-15. Review.