



# Endokrina biverkningar vid kronisk opioidanvändning

- En studie i tre delar med fokus på  
opiatinducerad hypogonadism hos män

Kimberly Claus

Examensarbete i farmaci 15 hp  
Receptarieprogrammet 180 hp  
Rapporten godkänd: VT 2015  
Handledare: Jörn Schneede  
Examinator: Maria Sjölander



# Innehållsförteckning

<b>1</b>	<b>Introduktion</b>	<b>1</b>
1.1.	Kort om opioider och opiater	1
1.2	Opiaters historia	2
1.3	Opioiders farmakologi	2
1.4	Administrering av opioider	3
1.5	Missbruk av opioider och opiater	3
1.6	Biverkningar vid terapeutisk användning och missbruk av opioider	4
1.7	Endokrina biverkningar	5
1.8	Hypothalamus-Hypofys-Testis-axeln	6
1.9	Vad är manlig hypogonadism?	7
1.10	Symtom och kliniska tecken på opioidinducerad hypogonadism	7
1.11	Behandling av opioidinducerad hypogonadism	8
1.12	Tidigare studier inom området	8
<b>2.</b>	<b>Syfte</b>	<b>9</b>
2.1	Specifika frågeställningar	9
<b>3.</b>	<b>Metod</b>	<b>10</b>
3.1	Sökning i PubMed	10
3.2	Innehållsanalys av intervjuer	11
3.3	Biverkningsregister	11
<b>4.</b>	<b>Resultat</b>	<b>12</b>
4.1	Sammanfattning av studier	12
	Studie 1	12
	Studie 2	13
	Studie 3	15
	Studie 4	16
	Studie 5	17
	Studie 6	19
	Studie 7	21
4.2	Sammanfattning av de sju studier som ingick i litteraturstudien	22
4.3	Kvalitativ innehållsanalys av intervjuer	24
4.3.1	Hur vanligt förekommande är opioidinducerad hypogonadism hos män?	27
4.3.2	Hur behandlas tillståndet?	27
4.3.3	Är sjukdomen mer associerad med vissa typer av opioider?	28
4.3.4	Resultat från innehållsanalysen	30
4.4	Biverkningsrapporter	31
4.4.1	Kontakt med Läkemedelsverket	31
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>32</b>
5.1	Sammanfattning	32
5.2	Metoddiskussion	32
5.3	Resultatdiskussion	33
5.3.1	Studier från PubMed	33
5.3.2	Intervjuer	34
5.3.3	Antal rapporter i biverkningsregister	34
5.3.4	Sammanfattande diskussion	34
<b>6.</b>	<b>Slutsats</b>	<b>38</b>
<b>7.</b>	<b>Tack</b>	<b>39</b>
<b>8.</b>	<b>Referenser</b>	<b>40</b>



# Sammanfattning

**Inledning:** Opiater har använts i medicinskt syfte och även missbrukats sedan tusentals år. Än idag är opioider en av de mest förskrivna analgetika för behandling av svår akut- och kronisk smärta. Storskalig förskrivning och långvarig användning innebär också att risken för felaktigt bruk och biverkningar ökar. Detta arbete adresserar ogynnsamma effekter av kronisk behandling med opioider som av olika orsaker fått mindre uppmärksamhet genom åren, nämligen endokrina biverkningar, närmare bestämt opioidinducerad hypogonadism hos män. Opioidinducerad hypogonadism hos män innebär en brist på könshormonet testosteron som beror på kroniskt intag av opioider. Symtomen på sjukdomen är många, impotens, nedsatt libido, depression och minskad muskelmassa och ökad risk för osteoporos är några av de vanligaste. Symtomen kan dock lätt feltolkas och sättas i samband med grundsjukdomen, vilket gör att de flesta patienter med opioidinducerad hypogonadism står utan både diagnos och behandling. Diagnostisering sker genom en värdering av patientens symtom i kombination med olika laboratorietester, där främst testosteronvärden och hypofysära styrningshormoner är av intresse. Vid konstaterad testosteronbrist är substitutionsbehandling med testosteron, byte av opioid och dosreduktioner möjliga behandlingsalternativ. **Syfte:** Syftet med denna studie är att undersöka sambandet mellan användning av opioider och utvecklandet av hypogonadism hos män samt hur kunskapen inom området ser ut bland läkare i Sverige idag. **Metod:** Detta arbete består av en litteraturstudie baserad på 7 originalartiklar från sökningar i PubMed som kompletterats med expertintervjuer samt sökning i nationella och internationella biverkningsdatabaser. **Resultat/Diskussion:** De sökningar som genomfördes i biverkningsdatabaser visade inga eller mycket få rapporter om opioidinducerad hypogonadism. Trots detta visades resultatet från intervjuerna vara ganska samstämmiga, där läkarna anser att problemet med hypogonadism är mycket vanligt förekommande bland opioidanvändare och att det framförallt är ett problem kopplat till metadon, fentanyl eller morfin snarare än till partiella agonister som buprenorfin. De anser också att substitutionsbehandling av dessa patienter är ett bra alternativ när dosreduktion eller preparatbyte inte visat någon effekt. Det framkom också att det finns en stor osäkerhet kring sjukdomstillståndet, det finns inga exakta siffror över hur vanligt problemet med opioidinducerad hypogonadism är och att många skulle ha nytta av behandling med testosteron. De studier som det här arbetet bygger på har alla visat samma tendenser, samtliga testpersoner under kronisk opioidbehandling har haft betydligt lägre testosteronnivåer än motsvarande icke-opioidbehandlade kontroller. De två studier som undersökt skillnader mellan metadon och buprenorfin har båda visat att metadon hämmar produktionen av testosteron i högre grad än buprenorfin. **Slutsats:** Opioidinducerad hypogonadism verkar vara ett vanligt förekommande problem i samband med kronisk användning av opioider. Kunskapen inom sjukvården framstår som ganska osäker och många patienter står utan diagnos och behandling. Patienter som står under kronisk behandling med opioider bör undersökas regelbundet vad gäller symtom på hypogonadism och det bör värderas om det finns indikation för substitutionsbehandling med testosteron. Detta för att öka livskvaliteten och förebygga sekundäreffekter av testosteronbrist, som exempelvis osteoporos, övervikt och depression hos patienter där kronisk användning av opioider är nödvändig. **Nyckelord:** Hypogonadism, opioider, män och testosteron.



# Förkortningar

**ACTH** = Adrenokortikotropt hormon

**ADH** = Antidiuretiskt hormon

**AVP** = Arginin vasopressin

**BDI** = Beck Depression Inventory (testinstrument för att mäta grad av depression)

**CRH** = Kortikotropinfrisättande hormon

**DHT** = Dihydrotestosteron

**HADS** = Hospital Anxiety and Depression Scale (testinstrument för att mäta grad av ångest och depression)

**FAI** = Free Androgen Index (TT/SHBG)

**FSH** = Follikelstimulerande hormon

**FT** = Fritt testosteron

**GH** = Tillväxthormon

**GHRH** = Tillväxthormonfrisättande hormon

**GNRH** = Gonadotropinfrisättande hormon

**Hb** = Hemoglobin

**LARO** = Läkemedelsassisterad rehabilitering för opiatberoende

**LH** = Luteiniserande hormon

**OT** = Oxytocin

**PRL** = Prolaktin

**PSA** = Prostataspecifikt antigen

**SDI** = Sexual Desire Inventory (testinstrument för att mäta grad av sexuell lust)

**SHBG** = Sex hormone-binding globulin

**ST** = Serumtestosteron

**TSH** = Tyroideastimulerande hormon

**TRH** = Tyrotropinfrisättande hormon

**TT** = Totaltestosteron





# 1. Introduktion

Opioider har både missbrukats och använts i medicinskt syfte sedan tusentals år och är än idag en av de mest förskrivna läkemedelsgrupperna för behandling av svår akut- och kronisk smärta (1). Sedan 1990-talet har det skett en fyrdubbling i förskrivning av starka opioider i USA (2) och är även den mest förskrivna läkemedelsgruppen (3). Den ökade användningen inom sjukvården beror på att de är lättillgängliga och billiga med en mycket bra smärtlindrande effekt (4). Uppskattningsvis missbrukar 26-36 miljoner människor opioider världen över varav 1,4 miljoner bara i Europa. Majoriteten av dessa är män (ratio män/kvinnor =4:1) (1). Opioider som metadon och buprenorfin används även terapeutiskt i behandlingsprogram för beroendesjukdom, som läkemedelsassisterad rehabilitering för opiatberoende (LARO). Storskalig förskrivning av opioider innebär dock också att risken för felaktigt bruk och biverkningar ökar med utveckling av tolerans och beroende och i förlängningen kan i värsta fall mycket allvarliga biverkningar uppstå som eventuellt kan leda till dödsfall (2)(5). Det föreliggande arbetet fokuserar på ogynnsamma effekter av kronisk behandling med opioider som traditionellt har fått mindre uppmärksamhet, nämligen endokrina biverkningar, närmare bestämt opioid-inducerad hypogonadism. Även om endokrina biverkningar av opioider troligen förekommer hos en stor andel patienter förblir ändå de flesta odiagnosticerade och därmed obehandlade (6).

## 1.1 Kort om opioider och opiater

Med opiater menas narkotiska alkaloider av opium, t ex morfin och kodein, eller heroin som är ett derivat av dessa. Opioider omfattar dels opiater men också övriga medel som har en liknande farmakologisk effekt och verkar vid samma receptorer, men är syntetiskt framställda, ofta med en helt annan kemisk struktur än naturligt förekommande opiater. Gemensamt är också att de kan blockeras av opioidreceptorantagonister som naloxone (5). Till gruppen opioider hör många syntetiska substanser som metadon, oxikodon, tramadol och fentanyl, men även kroppsegna opioida peptider som t ex endorfin (7). Opioider kan delas in i svaga respektive starka opioider. Svaga opioider har som namnet antyder en svagare analgetisk effekt eftersom de har lägre affinitet för opioidreceptorerna (8). Starka opioider har större affinitet för sina receptorer vilket kan bidra till att de är mer potenta smärtstillande läkemedel.

**Tabell 1.** Exempel på svaga och starka opioider (9)(10)

Svaga opioider	Starka opioider
Kodein	Morfin
Dextropropoxifen (avregistrerad 2011)	Fentanyl
Tramadol	Hydromorfon
	Ketobemidon
	Sufentanil
	Petidin
	Oxykodon
	Metadon
	Buprenorfin

## 1.2 Opiaters historia

Opium utvinns ur opiumvallmo (*papaver somniferum*), en ört som framförallt odlas i Sydostasien, Pakistan och Afghanistan (11). Örtens medicinska användning mot smärta dokumenterades redan i Ebers papyrus i antika Egypten år 1552 f. Kr (3) men sågs inte i Europa förrän någon gång mellan 900- och 1200-talet e. Kr (12). År 1805 framställde Friedrich Sertürner (1783-1841) morfin genom rening av opium, och några år senare upptäcktes kodeinet (9). I mitten av 1800-talet bröt två krig ut mellan Kina och England/Frankrike, de så kallade opiumkrigen (1839-1843 och 1856-1860). Anledningen var att Kina ville förbjuda användningen av opium då problem med beroende och missbruk var väldigt stora. England och Frankrike däremot, ville annorlunda, de exporterade opium till Kina i utbyte mot en mängd andra varor och de ansåg handeln nödvändig. Resultatet blev att Kina tvingades fortsätta tillåta både handeln och användandet av opium (12)(13). Morfin användes även flitigt i USA under amerikanska inbördeskriget på slutet av 1800-talet och det dröjde inte länge förrän dess negativa effekter i form av beroende och missbruk blev tydliga även här (14). Trots detta har förskrivandet av morfin och andra opioider ökat under slutet av 1900-talet och början på 2000-talet och är den mest förskrivna läkemedelskategorin i USA (3).

## 1.3 Opioiders farmakologi

Opioider är ett samlingsnamn för alla substanser som binder till opioidreceptorer oavsett källa (4). Opioidreceptorerna är av typen G-proteinkopplade receptorer och de finns framförallt i centrala nervsystemet men även i perifera delar av kroppen. De triggas normalt av kroppens egna opioider, d v s endogena opioider som endorfiner, enkefaliner och dynorfiner, men det är också dessa som de exogena opioiderna binder till och åstadkommer sin effekt. Opioiders smärtlindrande effekt beror på att de genom bindning till sina receptorer i ryggmärgen hindrar smärtsignalering upp till hjärnan samtidigt som det limbiska systemet påverkas vilket gör att smärtupplevelsen minskar. De sederande egenskaperna beror på bindning av opioider till receptorer i hjärnan (9). Det finns flera typer av receptorer, varav Mu ( $\mu$ ), Kappa ( $\kappa$ ) och Delta ( $\delta$ ) är de viktigaste (15). Olika opioider har varierande affinitet för de olika receptorerna (16). Morfin, liksom flera andra vanligt förekommande opioider har högst affinitet för  $\mu$ -receptorn, men binder även till både  $\delta$ - och  $\kappa$ -receptorn om än med lägre affinitet, d v s fungerar där som en partiell agonist (4). Buprenorfin är bland de mest kända och använda partiella agonisterna (10). Det finns även rena agonister som exempelvis metadon och etorfin, och rena antagonister som naloxon och naltrexon som blockerar receptorerna så opioiderna inte kan utöva sin effekt (5). Opioiders viktigaste farmakologiska effekter som smärtlindring, eufori och sedering beror på aktivering av  $\mu$ -receptorn (5). Inbindningen av opioidligander till  $\mu$ -receptorn öppnar vissa typer av kaliumkanaler och hämmar öppningen av kalciumkanaler vilket resulterar i att neuroners elektriska retbarhet minskar och därmed även frisättningen av transmittorsubstanser (5).

Vid långvarig användning av opioider avtar den farmakologiska effekten, det sker en toleransutveckling. Dosen måste då höjas för att uppnå samma effekt. Detta innebär att t ex missbrukare kan behöva en dos så hög som 50 gånger den normala för att få smärtlindrande effekt. Uppstår samma fenomen vid medicinskt bruk kan problemet till viss del avhjälpas genom opioidrotation, d v s byte till en annan opioid (5).

## 1.4 Administrering av opioider

Opioider finns i de flesta beredningsformer. Perorala preparat som tabletter föredras ofta på grund av den enkla administreringen. Perorala opioider genomgår ofta en betydande grad av förstapassagemetabolism vilket gör att mycket av det som administreras omvandlas till metaboliter i levern. Vid parenteral administrering blir t ex morfin mycket mer potent med risk för överdosering (5). Vid kronisk svår smärta som inte lindras av perorala opioider är intrathekal behandling, d v s injicering via en pump och kateter som placeras innanför den hårda hjärnhinnan i ryggmärgen, att rekommendera då detta ger direkt effekt på opioidreceptorerna som finns där.

## 1.5 Missbruk av opioider och opiater

Opioider och opiater används inte enbart som smärtstillande läkemedel inom sjukvården, de är också de mest använda missbrukspreparaten, där heroin är opiaten som dominerar. Detta på grund av opioidernas starkt euforigivande, sederande och lugnande egenskaper. Dödligheten är stor för användare av dessa droger, inte bara på grund av risken för överdosering utan också risken att smittas av hepatiter och HIV vid användning av kontaminerade kanyler (7). Patienter inom beroendepsykiatri som är i behandling för opioidmissbruk avgiftas med andra opioider med längre halveringstid, exempelvis Metadon och Subutex. I Sverige ingår ungefär 2500 personer i sådana substitutionsprogram. Syftet med behandlingen är att patienterna ska kunna leva ett så vardagligt liv som möjligt med familj och arbete utan att lida av svåra abstinensbesvär som annars är ett stort problem.

Metadon ges i allmänhet till äldre patienter som har ett tyngre missbruk och Subutex (buprenorfin) väljs ofta till yngre patienter med ett lättare missbruk (1). Anledningen till att behandlingsrekommendationerna skiljer sig åt är att metadon är en starkare opioid, den är en full agonist vid receptorn, och medför en större risk för beroende varför det används just för personer med ett tyngre missbruk. Buprenorfin, som är en partiell agonist, används vid lättare missbruk eller efter en avslutad metadonbehandling när patienten behöver ett svagare alternativ innan avgiftningen avslutas helt (17).

## 1.6 Biverkningar vid terapeutisk användning och missbruk av opioider

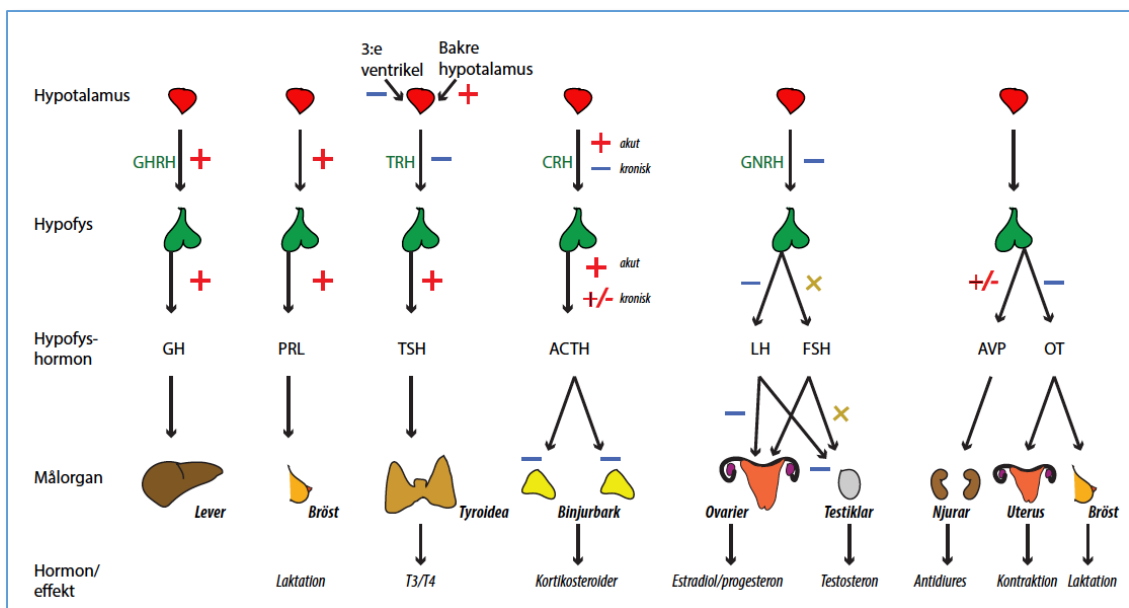
Opioider har många och ofta allvarliga biverkningar. De mest frekvent rapporterade biverkningarna är obstipation, illamående och sedering (18). Biverkningar av mer allvarlig karaktär är exempelvis andningsdepression och torsades de pointes, en allvarlig hjärtarrytmi som setts hos patienter som behandlats med metadon (19). Endokrina biverkningar som exempelvis osteoporos, amenorré, reducerad libido, impotens, infertilitet och hypogonadism har uppmärksammats i mindre grad då dessa är effekter som uppstår vid kronisk användning och därför inte lika väl studerade som mer kortvariga effekter (4).

**Tabell 2.** Vanliga biverkningar vid opioidanvändning (18)(20)

Organ	Biverkning	
Mage/Tarm	Obstipation	Illamående
	Dyspepsi	Kräkning
	Diarré	Muntorrhet
	Buksmärtor	Nedsatt aptit
Psykiska symtom	Sedering	Kognitiv svikt
	Depression	Ångest
Nervsystemet	Sömnsvårigheter	Huvudvärk
	Tremor	
Andningsvägar	Andnöd	
Urinvägar	Urinretention	Ökat urineringsbehov
Hud	Klåda	
Ögon	Mios	

## 1.7 Endokrina biverkningar

I studier hos både djur och människor har endokrina effekter av opioider beskrivits (4). Opioider kan stimulera produktionen av flertalet hormoner i kroppen vilket kan få stora effekter hos individen. Framförallt kan opioider stimulera tillväxthormon (GH), prolaktin (PRL) och tyroideastimulerande hormon (TSH) och adrenokortikotropt hormon (ACTH) samt hämma luteiniserande hormon (LH) och oxytocin (OT). Figur 1 visar en schematisk bild över hur opioider påverkar det endokrina systemet (4). Det mesta ligger utanför ramarna för det här arbetet.

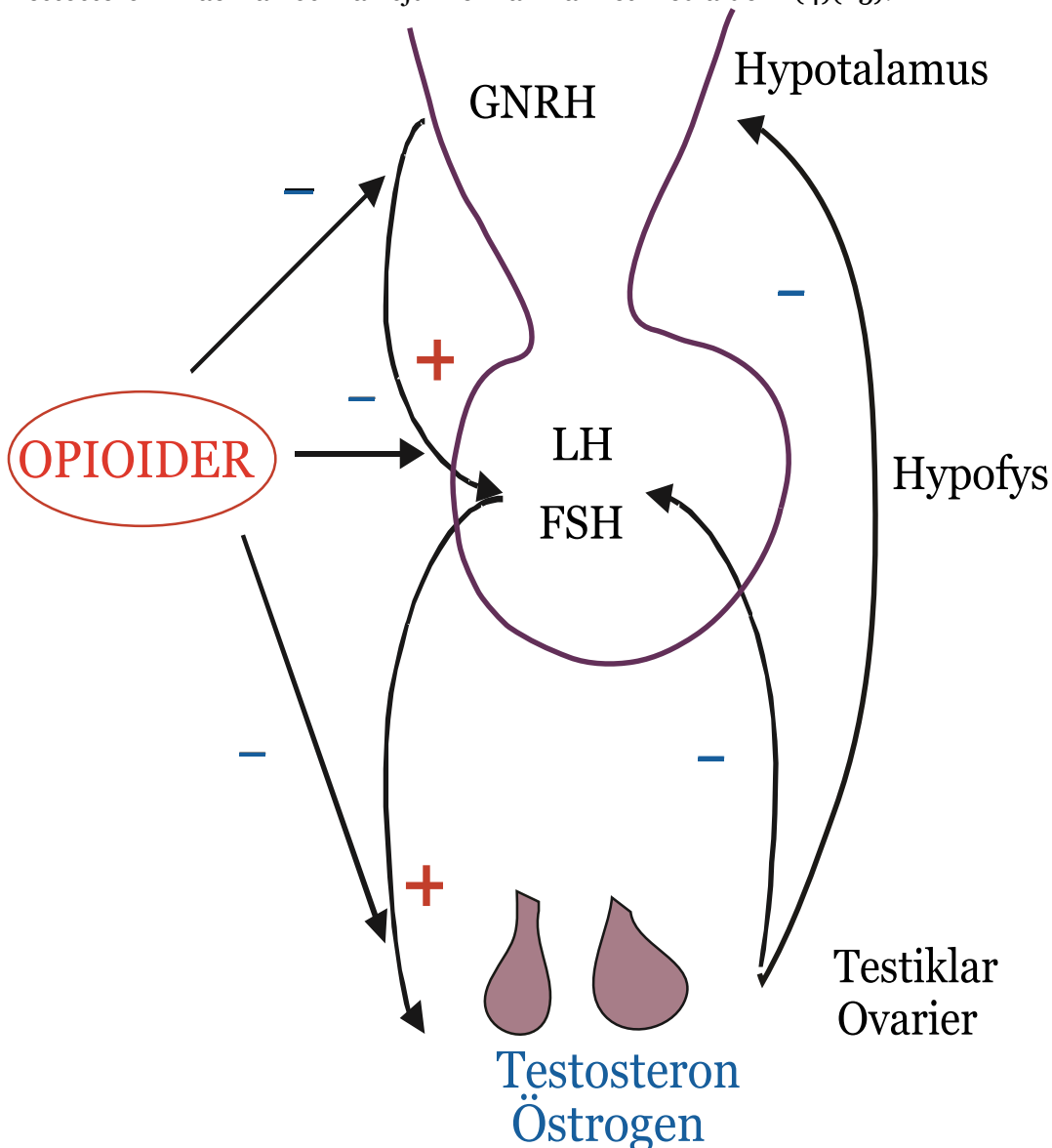


**Figur 1.** Översikt över olika endokrina styrningssystem som kan påverkas av opioider. ”+” innebär stimulering, ”-” innebär hämning och ”x” innebär ingen påverkan. (GHRH) Tillväxthormonfrisättande hormon, (GH) Tillväxthormon, (PRL) Prolaktin, (TRH) Tyreotropinfrisättande hormon, (TSH) Tyroideastimulerande hormon, (CRH) Kortikotropinfrisättande hormon, (ACTH) Adrenokortikotropt hormon, (GHRH) Gonadotropinfrisättande hormon, (LH) Luteiniserande hormon, (FSH) Follikelstimulerande hormon, (AVP) Arginin vasopressin och (OT) Oxytocin. Modifierad efter Vuong et al. (4)

Endokrina biverkningar i form av minskad produktion av könshormon i testiklar eller ovarier, så kallad hypogonadism yttrar sig ofta genom framförallt störningar i sexuella funktioner och reproduktion samt benskörhet. Förutom hypogonadism kan opioider orsaka andra endokrina biverkningar som t ex nedsatt produktion av tillväxthormon och kortisol. Opioider gör även kroppens glukokortikoider, exempelvis kortisol, mindre känsligt för stimulering av kortikotropin (adrenokortikotropt hormon, ACTH). Kortisolbrist orsakar nedsatt svar på stressreaktioner (21).

## 1.8 Hypothalamus-Hypofys-testis-axeln

Hos mannen samverkar hypothalamus, hypofysen och testiklarna med varandra och styr sekretionen av manliga könshormoner och upprätthåller en normal spermatogenes (22). Hypothalamus utsöndrar GNRH (gonadotropinfrisättande hormon) vilket i sin tur stimulerar hypofysen att utsöndra gonadotropiner d v s LH (luteiniserande hormon) och FSH (follikelstimulerande hormon) till blodcirkulationen (Figur 2) (23). Gonadotropiner i sin tur, stimulerar produktionen av gonadala hormoner d v s hos män påverkar LH testiklarnas Leydigceller som producerar testosteron, medan FSH är nödvändigt för tubulär tillväxt och spermieproduktion (hos kvinnor påverkar de framförallt östrogenproduktion och främjar follikeltillväxt) (21). Testosteronsekretionen fungerar som negativ feedback och hämmar ytterligare sekretion av både LH och FSH (24). Testosteronnivåerna hos män sjunker i allmänhet med åldern (4)(25).



**Figur 2.** Schematisk bild över opioiders påverkan på Hypothalamus-Hypofys-Gonadala axeln. Figuren visar opioiders hormonpåverkan där "+" innebär stimulering och "-" innebär hämning. (GNRH) Gonadotropinfrisättande hormon, (LH) Luteiniserande hormon och (FSH) Follikelstimulerande hormon. Figuren är modifierad efter en originalfigur i "The impact of Opioids on the Endocrine System" av Katz (23)

## 1.9 Vad är manlig hypogonadism?

Hypogonadism hos män innebär en brist på könshormonet testosteron. Vid primär hypogonadism (hypergonadotropisk hypogonadism) är testiklarnas produktion av testosteron nedsatt, vilket kan ses hos patienter med Klinefelters syndrom eller till följd av trauma mot testiklarna. Vid sekundär hypogonadism (hypogonadotropisk hypogonadism) är det istället hypofysens sekretion av gonadotropin som är otillräcklig. Detta kan ses hos patienter med Cushings syndrom, fetma, diabetes och vid tumörer i hypofysen (26). Sekundär hypogonadism kan också uppstå som läkemedelsbiverkning av exempelvis glukokortikoider eller opioider (27). Att opioider orsakar testosteronbrist upptäcktes på 1970-talet då det i flera studier visade sig att opiatmissbrukare; heroinmissbrukare och patienter under behandling med Metadon hade lägre testosteronnivåer än andra. Även studier på försöksdjur visade samma resultat (28) (29). Den negativa effekten på testosteronproduktionen ses redan efter några timmar (30). Opioider orsakar hypogonadism i första hand genom att de binder till opioidreceptorer i framförallt hypothalamus och minskar sekretionen av GnRH. Minskningen av GnRH hämmar sekretionen av LH vilket i sin tur hämmar testosteronsyntesen (23). När könshormoner utsöndras (testosteron hos män) skickas i normala fall en signal till hypothalamus som hämmar ytterligare produktion. Man tror att opioider påverkar den så kallade feedbackprocessen negativt vilket också kan ha en bidragande orsak till hypogonadism. Förmodligen har opioider till sist även en direkt förmåga att påverka (minska) testiklarnas produktion av testosteron (21).

## 1.10 Symtom och kliniska tecken på opioidinducerad hypogonadism

Symtomen på opioid-inducerad hypogonadism är många och mycket individuella. Infertilitet, impotens, nedsatt libido, amemorré, depression, osteoporos, minskad muskelmassa, minskad behåring och gynekomasti är några av de symtom som kan uppstå till följd av brist på könshormon (27). Alla dessa symtom kan (vilket ofta sker) förväxlas med andra sjukdomar vilket är en anledning till att patienter med opioidorsakad hypogonadism sällan får en diagnos (23). Alla patienter med en daglig dos motsvarande minst 100 mg morfin bör genomgå regelbundna rutinkontroller med frågor om eventuella symtom som tyder på hypogonadism, men det är inget som görs idag (21) (31). Diagnostisering av hypogonadism görs genom symtomskattning i kombination med laboratorieprover, i första hand mäts testosteron i blodet, både totaltestosteron och fritt testosteron. Ett normalt totaltestosteronvärde ligger någonstans mellan 300 och 1200 ng/dL, det är alltså mycket individuellt (21). Patienter med totaltestosteron under 300 ng/dL visar ofta symtom på hypogonadism, men det finns ingen gräns för när behandling bör sättas in. Låga nivåer bör dock föranleda fler prover framförallt SHBG (sexhormonbindande globulin), LH (luteiniserande hormon), FSH (follikelstimulerande hormon) och PSA (prostata-specifikt antigen) i serum samt Hb (hemoglobin). Proverna tas som fasteprover på morgonen på grund av testosteronets dygnsvariationer (27)(32) (33).

## **1.11 Behandling av opioidinducerad hypogonadism hos män**

Målet vid behandling av opioidinducerad hypogonadism är att patienten trots eventuell smärtbehandling eller missbruksproblematik ska kunna bibehålla ungefär samma testosteronnivåer som friska, unga män, dvs ett totaltestosteron på 300-1200 ng/dL, fritt testosteron på 9-30 ng/dL samt normal sexuell funktion (33). För att uppnå detta (och patienten inte kan avvara opioider) kan det i ett första skede räcka att sänka dosen opioid eller överväga ett byte till en annan opioid för fortsatt smärtbehandling. I tredje hand kan det vara lämpligt att behandla med testosteron (23). Testosteronbehandling kan förutom uppenbara förbättringar i sexuell funktion och ökat libido även bidra med andra positiva effekter för patienten i form av minskad fettvävnad och istället ökad muskelmassa samt ökad benskittet vilket i sin tur kan bidra med ökad livskvalitet hos patienter med kronisk smärta (32). Att behandla hypogonadism är även viktigt för att bromsa utvecklingen av osteoporos och på så sätt förhindra onödiga frakturer som kan innebära ett stort lidande för patienten (26). Testosteron har dock även en del biverkningar, framförallt risk för tumörer i prostata varför det är viktigt att regelbundet mäta PSA (prostata-specifikt antigen) och blodvärden under behandlingstiden (21)(23). Testosteron finns tillgängligt i flera olika beredningsformer; plåster, tabletter för buccal administrering, gel, kräm och injektionsvätska (21). I Sverige finns testosteron för närvarande som behandling i form av gel (Testogel, Tostrex, Testim) som appliceras transdermalt, depåinjektion (Nebido) och kapslar (Undestor Testocaps) (34).

## **1.12 Tidigare studier inom området**

Det finns ganska många sammanfattande studier där problemet med opioidinducerad hypogonadism beskrivs. De är ganska lika och tittar framförallt på hur opioider påverkar testosteronnivåerna. Det finns också en del studier som beskriver behandling av hypogonadism generellt men mycket lite om just testosteronbehandling vid opioidinducerad hypogonadism. I de allra flesta fall är det metadonbehandlade patienter som studerats eller patienter som behandlats med morfin mot olika typer av smärta. Vid de jämförande studier som finns är det skillnaden mellan metadon och buprenorfin som undersökts, vad det gäller skillnader mellan andra typer av opioider finns mycket lite information att tillgå.



## **2. Syfte**

Syftet med det föreliggande arbetet är att undersöka sambandet mellan kronisk användning av opioider och utvecklandet av hypogonadism hos män samt hur kunskapsnivån inom området ser ut hos läkare i Sverige idag.

### **2.1 Specifika frågeställningar**

- Hur vanligt förekommande är opioidinducerad manlig hypogonadism bland opioidanvändare?
- Finns det skillnader mellan olika opioider och risken för att utveckla manlig hypogonadism?
- Hur ser behandlingen av opioidinducerad manlig hypogonadism ut i Sverige idag?

## 3. Metod

Detta arbete är indelat i tre delar: en litteraturstudie som bygger på 7 originalartiklar, en kvalitativ innehållsanalys av intervjuer med läkare samt en sökning i biverkningsregister.

### 3.1 Sökning i PubMed

Sökningar i PubMed gjordes 2015-01-19 till 2015-02-02. Alla artiklar som använts till arbetet fanns under sökorden "Opioid AND hypogonadism" och samtliga återfanns vid samtliga sökningar med andra sökord som t ex "Opioid AND androgen deficiency", "Opioid AND testosterone replacement therapy" och "Narcotic AND Hypogonadism", se tabell 3. Originalartiklar har valts ut efter granskning av titel och abstract. Inklusionskriterier för det föreliggande arbetet har varit att studierna var utförda på människor, antalet testpersoner översteg tio, dvs inga fallrapporter och studier på patientgrupper med andra bakomliggande sjukdomar exempelvis svår cancer, HIV, Klinefelters syndrom etc har inte inkluderats.

**Tabell 3.** Sökningar i Pubmed utförda mellan 2015-01-19 och 2015-02-02 samt referensnummer på utvalda artiklar.

Sökord	Totalt antal träffar	Utvalt antal träffar	Referensnummer
"Opioid AND hypogonadism"	87	7	35-41
"Opioid AND androgen deficiency"	28	2	38, 39
"Opioid AND testosterone replacement therapy"	29	3	38, 40, 41
"Narcotic AND hypogonadism"	60	6	35, 37-41

Av träffarna för "opioid AND hypogonadism" har flera översiktsartiklar valts ut. Efter genomgång av dess referenser har ytterligare artiklar till bakgrund och diskussion tagits fram. Till en liten del har sökmotorn Google använts för att sökning på specifik information och internetsidan internetmedicin.se samt Fass.se för specifik information om läkemedel. Sökord har varit "opioider", "opioider och historia", "opioider och administreringsvägar".

## 3.2 Innehållsanalys av intervjuer

Mail skickades ut mellan 2015-01-27 och 2015-02-06 till några olika urologer, androloger och läkare inom beroendepsykiatrin i Sverige. Sökmotorn Google användes för att söka på i första hand universitetssjukhusen i Sverige och deras specialister inom området. Därefter skickades mail till de läkare där kontaktinformation fanns tillgänglig och i några fall togs kontakt direkt via klinikens hemsida. En del läkare svarade och hänvisade till andra läkare som de ansåg hade mer kunskap i ämnet, och dessa blev då kontaktade efter hand.

1. Hur vanligt förekommande är opioidorsakad hypogonadism hos män?
2. Hur behandlas detta idag?
3. Är sjukdomen mer associerad med vissa typer av opioider?
4. Förekommer samma problematik hos patienter som står på substitutionsbehandling med metadon, Subutex eller Suboxone?
5. Kan substitutionsbehandling med testosteron i samband med opioidbehandling innebära positiva effekter för patienten?

Sju av de kontaktade läkarna ansåg sig inte besitta kompetensen för att besvara frågorna som ställdes. Dessa läkare vidarebefordrade mailet eller hänvisade till andra som de ansåg hade mer kunskap i ämnet. Av totalt 21 kontaktade personer besvarade åtta stycken intervjufrågorna. Sex personer har tyvärr inte besvarat mailet som skickades ut. Svaren på frågorna utvärderades genom en kvalitativ innehållsanalys (35). Fritextsvaren studerades noggrant och olika teman och grundtankar i texten identifierades. Grundteman, eller meningsbärande enheter synliggjordes genom färgkodning i originalsvarerna. Därefter gjordes en kondensering av texterna med de meningsbärande enheterna för att kunna koda dessa i olika kategorier och subkategorier. Detta gjordes för att hitta gemensamma nämnare i svaren. Avslutningsvis genomfördes en detaljerad genomgång av de olika påståendena baserad på identifierade kategorier (36).

## 3.3 Biverkningsregister

Sökningar efter biverkningsrapporter utfördes i den svenska biverkningsdatabasen BiSi samt i WHO-databasen Vigilyze. I båda fallen användes sökkombinationen "Opiates (N02C – ATC + Hypogonadism (MedDRA)". Mail skickades även till Biverkningsenheten vid LäkeMedelsverket i Uppsala med frågan varför det finns så få biverkningsrapporter trots hög opioidförskrivning.

# 4. Resultat

## 4.1 Sammanfattning av studier

### Studie 1: Finch PM, Roberts LJ, Price L, Hadlow NC, Pullan PT. Hypogonadism in Patients Treated With Intrathecal Morphine. Clin J Pain. 2000;16:251-4

Klinisk studie genomförd i Australien med syfte att undersöka hypothalamus-hypofysgonadal respons på intratekalt administrerade opioider. 30 patienter, varav 11 män (medelålder  $46,5 \pm 3,5$  år), alla behandlade av författaren deltog i studien. Patienterna behandlades med intratekala opioider för kronisk icke-cancerrelaterad smärta. Patienternas resultat jämfördes med en kontrollgrupp med totalt 20 personer (medelålder för manliga kontroller  $49,0 \pm 6,0$  år) med liknande smärttillstånd men som inte behandlats med opioider. Både opioidgruppen och kontrollgruppen hade en genomsnittlig smärtduration på sex år. Studien bestod av frågeformulär om libido och sexuella funktioner samt blodprov med analys av bl a ST, FAI, FSH och LH (se tabell 4) Opioidgruppens patienter behandlades med en intratekal morfingos  $0,5-40$  mg/dygn (medel  $11,6$  mg/dygn). En man behandlades med tillägg av svaga orala opioider (kodein) och en man behandlades med tillägg av transdermalt fentanyl (37).

#### Resultat

Av 11 män genomförde 10 män studien. Enligt frågeformulären angav 6 av 10 att de hade dålig libido, varav 4 av dessa angav att de var impotenta. Symtomen uppkom i samband med användande av opioider. En man av dessa tio hade dessutom mild gynekomasti (37).

**Tabell 4.** Laboratorievärden studie 1. Jämförelse mellan opioidgrupp och kontrollgrupp. Medianvärden $\pm$ SD (37)

Labvärden (medianvärden)	Normalvärde	Opioid-grupp (n=10)	Kontroll-grupp	p-värde (opioid vs kontroll)
ST	10-35 nmol/l	4,9 $\pm$ 1,1 nmol/l	12,2 $\pm$ 1,6 nmol/l	0,0032
FAI (TT/SHBG)		29,1 $\pm$ 11,0	48,8 $\pm$ 5,8	0,0126
FSH	< 9 U/l	3 U/l	6 U/l	
LH	< 13 U/l	2 U/l	5 U/l	

Fotnoter: (ST) Serum testosteron, (FAI) Free Androgen Index, (FSH) Follikelstimulerande hormon, (LH) Luteiniserande hormon.

Två män ur opioidgruppen genomgick analys av serumtestosteron efter att de slutat med intratekal opioidbehandling. Deras testosteronvärden ökade då markant från  $8,3$  till  $12$  nmol/l och  $1,3$  till  $9,9$  nmol/l (37).

## Studie 2: Daniell HW. Hypogonadism in Men Consuming Sustained-Action Oral Opioids. *J Pain Off J Am Pain Soc.* 2002;3:377-84

Studie genomförd i USA med data från 54 män från samma område med syfte att undersöka om män med intag av långverkande orala opioider utvecklar samma mönster som tidigare visats med intratekala opioider eller hos heroinmissbrukare, d v s lågt LH och låga testosteronnivåer. Inklusionskriterier var daglig behandling med minst 20 mg hydrokodon (eller ekvivalent dos av annan opioid) i två veckor eller mer och som inte varit inlagda på sjukhus de senaste två månaderna. De fick inte heller ha en tidigare hormonbristdiagnos, genomgått strålning av pelvis eller testiklar, lida av kronisk lever- eller njursjukdom eller ha en historia av malignitet som krävt ovarie- eller testikelkirurgi (38). Alla 54 män (medelålder 49,9 år) behandlades med långverkande orala opioider flera gånger dagligen mot smärta. Alla doser gjordes om till ekvivalenta metadondoser (Hydrokodon 15mg, oxykodon 15mg, morfinsulfat 15mg, metadon 10mg, och kodeinsulfat 100mg ansågs ekvivalent). 24 män behandlades med metadon, 18 män behandlades med oxykodon, och 12 män behandlades med morfinsulfat. 11 av 54 män behandlades dessutom med tillägg av en liten dos kortverkande opioider i form av tramadol, oxykodon eller hydrokodon. Dosen av dessa tillägg inkluderades i patienternas dagliga doser. Studien bestod av frågeformulär om bl a sexuella funktioner, alkohol- och tobaksbruk och annan läkemedelsbehandling etc. Dessutom togs blodprov för analys av LH, FSH, TT, DHT och FT (se tabell 5). Resultaten jämfördes med en kontrollgrupp på 27 män (medelålder 57,4 år) från författarens klinik i samma område. Kontrollerna uppfyllde alla inklusionskriterier som opioidgruppen förutom just intag av opioider (38).

### Resultat

5 av 54 män uppgav att de var impotenta redan innan opioider. Endast 6 av 54 män upplevde normal, oförändrad funktion sedan de började använda opioider. 5 av 54 hade varierande erektil dysfunktion eller minskad libido. 34 av 54 män uppgav att de drabbats av erektil dysfunktion sedan opioidbehandlingens start. 4 av 54 män var osäkra på sin sexuella funktion (38).

**Tabell 5.** Laboratorievärden studie 2. Jämförelse av opioidgrupper med olika doser jämfört med kontrollgrupp och normalvärden. Medelvärden $\pm$ SD(38).

Labvärden (medelvärden)	Normalvärde	Kontrollgrupp (n=27)	Dos 20-60mg (n=15)	Dos 70-120 mg (n=23)	Dos >120 mg (n=16)
<b>FT</b>	50-210 pg/ml	127,4 $\pm$ 48,8 pg/ml	74,3 $\pm$ 43,5 pg/ml	41,7 $\pm$ 25,5 pg/ml	44,8 $\pm$ 26,3 pg/ml
<b>TT</b>	260-1000 ng/dl	449,1 $\pm$ 181,1 ng/dl	265,8 $\pm$ 191,9 ng/dl	188,5 $\pm$ 193,4 ng/dl	172,1 $\pm$ 108,8 ng/dl
<b>DHT</b>	25-75 ng/dl	39,3 $\pm$ 22,3 ng/dl	20,4 $\pm$ 11,6 ng/dl	17,6 $\pm$ 16,7 ng/dl	15,0 $\pm$ 9,7 ng/dl
<b>LH</b>	2-18 U/l	6,1 $\pm$ 3,5 U/l	4,6 $\pm$ 2,5 U/l	4,6 $\pm$ 3,1 U/l	2,4 $\pm$ 1,3 U/l
<b>FSH</b>	1,6-18,1 U/l	8,8 $\pm$ 8,5 U/l	8,1 $\pm$ 7,5 U/l	4,7 $\pm$ 4,3 U/l	4,3 $\pm$ 2,4 U/l

Fotnoter: (FT) Fritt testosteron, (TT) Totaltestosteron, (DHT) Dihydrotestosteron, (LH) Luteiniserande hormon, (FSH) Follikelstimulerande hormon.

Värdena visades sig inte vara relaterade till testpersonernas längd, vikt, alkohol- eller tobaksvanor. Inte heller intag av antidepressiva läkemedel visade sig påverka. Utvecklandet av impotens var inte dosrelaterad. Även opioidgruppernas LH-värden var låga i relation till låga FT- och TT-värden vilket tyder på opioiders inhibering av GnRH (38).

**Tabell 6.** Studie 2. Andel individer med subnormala värden i opioidgrupp respektive kontrollgrupp (38).

<b>Antal patienter med subnormala värden av:</b>	<b>Opioidgrupp (n=54)</b>	<b>Kontrollgrupp (n=27)</b>	<b>p-värde (opioid vs kontroll)</b>
<b>FT</b>	30 (56%)	1 (4%)	<0.0001
<b>TT</b>	40 (74%)	2 (8%)	<0.0001
<b>DHT</b>	44 (81%)	7 (26%)	<0.0001

Fotnoter: (FT) Fritt testosteron, (TT) Totaltestosteron, (DHT) Dihydrotestosteron,.

## Studie 3: Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, Kaur G, Bruera E. Symptomatic Hypogonadism in Male Survivors of Cancer with Chronic Exposure to Opioids. *Cancer*. 2004;100:851-8

Den här studien utfördes på 20 manliga testpersoner (medianålder 51 år) vid en klinik i Texas, USA med syfte att undersöka om kronisk konsumtion av orala opioider hos män som överlevt cancer leder till hypogonadism. Inklusionskriterier var män över 18 år som varit fria från cancer minst ett år och med neuropatisk smärta från tidigare cancerbehandling. Alla behandlades med hög dos opioider, en morfinekivalent dos på  $\geq 200$  mg per dag. Opioidgruppen jämfördes med en kontrollgrupp bestående av 20 personer (medianålder 58 år) som uppfyllde samma inklusionskriterier men som inte använt opioider de senaste 12 månaderna. Testpersonerna fick fylla i olika testskalor bl a SDI (Sexual Desire Inventory) om sexuell funktion (ett antal frågor där testpersonen får poäng efter hög sexuell lust, d v s en låg poäng tyder på låg sexuell lust) och HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) om ångest och depression (7 frågor om vardera, maxpoäng 21 för respektive tillstånd, ju högre poäng desto större besvär). Testen kombinerades sedan med blodprov med analys av serumtestosteron, FSH och LH (39). 2 av 20 män i opioidgruppen svarade inte på SDI-frågeformuläret. Laboratorievärden och resultaten från de olika testskalorna presenteras i tabell 7.

### Resultat

**Tabell 7.** Laboratorievärden studie 3. Jämförelse mellan opioidgrupp, kontrollgrupp samt normalvärden. Medianvärden $\pm$ SD (39).

Labvärden (medianvärden)	Normalvärde	Opioidgrupp (n=20)	Kontrollgrupp (n=20)	p-värde opioid vs kontroll
<b>ST</b>	>345 ng/dl (11,9 nmol/l)	145 ng/dl (5,0 nmol/l)	399,5 ng/dl (13,8 nmol/l)	<0,0001
<b>FSH</b>		2,85 U/l	5,3 U/l	0,084
<b>LH</b>		1,8 U/l	4,2 U/l	0,0014
<b>SDI (dyadic)</b>		18,5 (n=18)	40	0,0114
<b>SDI (solitary)</b>		0 (n=18)	5	0,0072
<b>HADS (ångest)</b>		8,5	5,5	0,0528
<b>HADS (depression)</b>		7,5	1,5	0,0002

Fotnoter: (ST) Serum testosteron, (FSH) Follikelstimulerande hormon, (LH) Luteiniserande hormon, (SDI) Sexual desire inventory är ett frågeformulär som används för att mäta sexuell lust och (HADS) Hospital anxiety and depression scale är även det en testskala med frågor men som mäter grad av ångest eller depression istället.

Enligt laboratorieresultaten (och med författarnas använda normaltestosteronvärde på  $\geq 345$  ng/dl) visade sig 18 av 20 män (90%) i opioidgruppen lida av hypogonadism jämfört med 8 av 20 män (40%) i kontrollgruppen (39).

## Studie 4: Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, et al. Endocrine Consequences of Long-Term Intrathecal Administration of Opioids. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:2215-22

Studie utförd i Antwerpen, Belgien på 73 patienter (29 män och 44 kvinnor med medelålder 49,2±11,7 år) med syfte att undersöka endokrina konsekvenser hos patienter med icke-cancerrelaterad smärta som behandlas med intratekala opioider. Patienterna behandlades antingen med morfin eller hydromorfon som räknades i ekvivalent dos. Den genomsnittliga dagliga dosen opioid var 4,8 ±3,2 mg. Resultaten jämfördes med en kontrollgrupp bestående av 20 personer (11 män och 9 kvinnor med medelålder 54,2±14,0 år) med jämförbar smärta men inte behandlades med opioider. För att fastställa gonadal funktion hos männen togs blodprov med analys av serumtestosteron, SHBG, LH och FSH (se tabell 8) (40).

### Resultat

25 av 26 män i opioidgruppen uppgav att de haft normalt libido innan behandling med opioider påbörjades. 23 av 24 män (95,8%) hade lagt märke till en dramatisk minskning eller total frånvaro av libido och potens sedan opioidbehandlingens start.

**Tabell 8.** Laboratorievärden studie 4. Jämförelse mellan opioidgrupp, kontrollgrupp och normalvärden. Medelvärden±SD (40)

Labvärden (medelvärden)	Normalvärde	Opioidgrupp (n=29)	Kontrollgrupp (n=11)	p-värde opioid vs kontroll
<b>ST</b>	9-26 nmol/l	6,9±5,2 nmol/l	15,4±4,4 nmol/l	<0,001
<b>FAI (TT /SHBG)</b>	20-80	23,1±20,7	53,3±19,8	<0,001
<b>SHBG</b>	10-70 nmol/l	36,1±20,9 nmol/l	31,2±8,6 nmol/l	
<b>LH</b>	2-9 U/l	1,7±1,4 U/l	4,3±2,1 U/l	<0,001
<b>FSH</b>	2-7 U/l	4,7±2,6 U/l	5,7±4,4 U/l	

Fotnoter: (ST) Serum testosteron, (FAI) Free Androgen Index, (SHBG) Sex-hormone-binding globulin, (LH) Luteiniserande hormon, (FSH) Follikelstimulerande hormon.

Vid påvisad hormonbrist påbörjades substitutionsbehandling med testosteron. 14 av de konstaterat hypogonada männen påbörjade testosteronbehandling med följderna att libido ökade hos tio av dem (40).



**Studie 5: Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmüller D. Plasma Testosterone and Sexual Function in Men Receiving Buprenorphine Maintenance for Opioid Dependence. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:203-6**

Studie genomförd i Tyskland på 54 manliga missbrukare under buprenorfin- eller metadonbehandling (mer än tre månaders behandling) med syfte att undersöka förekomsten av hypogonadism och sexuell dysfunktion hos män på buprenorfin- jämfört med metadonbehandling. 17 patienter (medelålder 34,7±7,4 år) behandlades med sublinguallt buprenorfin med genomsnittlig dos 11,2 ± 4,3 mg/dag och 37 patienter (medelålder 37,5 ±6,9 år) behandlades med oral, hög dos av metadon på i genomsnitt 88,4 ± 16 mg/dag. Studien bestod av frågeformulär om sexuell funktion och libido, bedömning av depressionstillstånd genom BDI (Beck Depression Inventory) och blodprov med analys av bl a testosteron, LH och FSH. BDI är ett frågeformulär med flervalsfrågor som används som instrument för att mäta graden av depression. En hög totalpoäng vid testets slut tyder på depression.

Resultatet jämfördes mot en kontrollgrupp bestående av 51 friska manliga blodgivare (medelålder 35,2±4,5 år) (41). Testresultaten presenteras i tabell 9 och 10.

**Resultat**

**Tabell 9.** Laboratorievärden samt resultat av BDI studie 5. Jämförelse mellan metadongrupp och buprenorfingrupp samt i vissa fall kontrollgrupp. Medelvärden±SD (41).

Lab-värden (medelvärden)	Metadon-grupp (n=37)	Buprenorfin-grupp (n=17)	p-värde metadon vs buprenorfin	Kontroll-grupp (n=51)
<b>ST</b>	2,8±1,2 ng/ml (9,7±4,2 nmol/l)	5,1±1,2 ng/ml (17,7±4,2 nmol/l)	<0,0001	4,9±1,3 ng/ml (17,0±4,5 nmol/l)
<b>FT</b>	7,8±2,9 pg/ml (27,0±10,2 pmol/l)	17,1±4,8 pg/ml (59,5±16,7 pmol/l)	<0,0001	
<b>SHBG</b>	43,5±17,3 nmol/l	46,8±14,8 nmol/l		
<b>LH</b>	3,8±2,7 U/l	4,4±1,6 U/l		4,0±1,3 U/l
<b>FSH</b>	3,8±2,7 U/l	4,3±2,3 U/l		3,9±2,0 U/l
<b>BDI</b>	21,5±9,7	16,4±13,0		

Fotnoter: (ST) Serum testosteron, (FT) Fritt testosteron, (SHBG) Sex-hormone-binding hormone, (LH) Luteiniserande hormon, (FSH) Follikelstimulerande hormon, (BDI) Beck depression inventory.

**Tabell 10.** Resultat av frågeformulär om sexuell funktion. Jämförelse mellan metadongrupp och buprenorfingrupp (41).

	Antal ur metadongrupp (n=36)	Antal ur buprenorfingrupp (n=17)
<b>Libido - Ingen minskning</b>	6 st (17 %)	13 st (77 %)
<b>Libido – Liten minskning</b>	5 st (14 %)	0 st (0 %)
<b>Libido – Moderat minskning</b>	14 st (39 %)	4 st (23 %)
<b>Libido – Stor minskning</b>	11 st (31 %)	0 st (0 %)
<b>Potens – Ingen minskning</b>	10 st (28 %)	15 st (88 %)
<b>Potens – Liten minskning</b>	6 st (17 %)	1 st (6 %)
<b>Potens – Moderat minskning</b>	11 st (31 %)	1 st (6 %)
<b>Potens – Stor minskning</b>	9 st (25 %)	0 st (0 %)

Hos testpersonerna som behandlades med buprenorfin uppgav 23 % att deras libido var lägre än innan och 12 % uppgav att potensen minskat. I metadongruppen uppgav 83 % minskad libido och 72 % uppgav minskad potens. Se tabell 10. (41).

Buprenorfingruppen hade högre testosteronnivåer jämfört med metadongruppen och det visade sig inte heller vara någon signifikant skillnad mellan buprenorfingruppen och kontrollgruppen. Alla grupper hade SHBG, estradiol, LH och FSH-nivåer inom det normala intervallet (41).

## Studie 6: Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon CG, Tynan P, Attia J. Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Int J Androl.*2009;**32:131-9**

Studie genomförd i Sydney, Australien på 103 män med syfte att undersöka prevalens och etiologi av hypogonadism hos män på metadon- eller buprenorfinbehandling. Alla män (128 stycken) under metadon- eller buprenorfinbehandling från en praktik erbjöds att delta i studien. Exklusionskriterier var antiviral behandling mot HIV eller hepatit, substitutionsterapi med androgener eller de som behandlats kortare tid än åtta veckor. Blodprov togs med analys av bl. a TT, FT, LH, SHBG och FSH (se tabell 11). Förekomst av depressionstillstånd undersöktes genom BDI (se tabell 12). Testresultaten jämfördes med två kontrollgrupper, en för metadongruppen och en för buprenorfingruppen. Av 103 män exkluderades 7 män p.g.a. att deras blodprov togs efter klockan 13.00. Totalt jämfördes resultaten från 97 män varav 79 män i metadongruppen (medelålder 38,6±8,2 år) och 18 män i buprenorfingruppen (medelålder 35,2±5,7 år) plus två kontrollgrupper, 79 män i kontrollgruppen för metadon (medelålder 37,8±7,5 år) och 72 män i kontrollgruppen för buprenorfin (medelålder 35,3±5,2 år) (42).

### Resultat

**Tabell 11.** Laboratorievärden studie 6. Jämförelse mellan metadongrupp och kontrollgrupp samt mellan buprenorfingrupp och kontrollgrupp. Medelvärden±SD (42).

Lab-värde	Normal värde	Metadon-grupp (n=79)	Kontroll-grupp för metadon (n=79)	p-värde metadon vs kontroll	Buprenorfin-grupp (n=18)	Kontroll-grupp för buprenorfin (n=72)	p-värde buprenorfin vs kontroll
<b>TT</b>	12-36 nmol/L	11,4±7,0 nmol/L	18,9±6,1 nmol/L	<0,0001	18,9±8,8 nmol/L	19,3±6,6 nmol/L	0,7679 NS
<b>FT</b>	34,5-98 pM	28,6±22,6 pM	58,6±18,6 pM	<0,0001	44,5±37,9 pM	61,0±20,0 pM	0,0128
<b>SHBG</b>	9-111 nmol/L	56,2±31,2 nmol/L	46,8±22,5 nmol/L	0,0319	72,9±37,1 nmol/L	49,5±3,7 nmol/L	0,0013
<b>FSH</b>	1-8 U/l	3,9±2,7 U/l	3,9±1,7 U/l	0,9609 NS	4,3±1,9 U/l	3,9±1,8 U/l	0,3171 NS
<b>LH</b>	3-13 U/l	3,9±2,1 U/l	7,2±3,1 U/l	<0,0001	4,0±2,3 U/l	6,9±3,2 U/l	0,0004

Fotnoter: (NS) inte signifikant, (TT) Totaltestosteron, (FT) Fritt testosteron, (SHBG) Sex-hormone-binding globulin, (FSH) Follikelstimulerande hormon, (LH) Luteiniserande hormon.

Av 79 män i metadongruppen hade 64,5 % lägre TT än normalvärdet. För männen i buprenorfingruppen var siffran 27,8 %. Se tabell 11. (42).

**Tabell 12.** Förekomst av depression. Resultat av BDI, jämförelse mellan metadongrupp och buprenorfingrupp. Medelvärde±SD (42).

	Referens- värden	Metadon- grupp (n=84)	Buprenorfin- grupp (n=19)	p- värde m vs b
<b>BDI</b>	0-9 minimal depression 10-18 mild depression 19-29 moderat depression 30-63 svår depression	17,2±10,2	17,0±12,7	0,944

Fotnoter: (BDI) Beck Depression Inventory. BDI är ett frågeformulär som används som instrument för att mäta grad av depression. Maxpoäng är 63, en hög poäng tyder på hög grad av depression. (m) metadon, (b) buprenorfin).

Studien visar ingen signifikant skillnad i depressionstillstånd mellan metadon- eller buprenorfingruppen, och visar inte heller på någon svår grad av depression för någon av grupperna.

## Studie 7: Roberts LJ, Finch PM, Pullan PT, Bhagat CI, Price LM. Sex Hormone Suppression by Intrathekal Opioids: A Prospective Study. Clin J Pain. 2002;18:144-8

Studie genomförd i Australien på 10 män (medelålder 52±4 år) med icke-cancerrelaterad smärta med syfte att undersöka om intratekala opioider hämmar hypothalamus-hypofys-gonadala axeln. Inklusionskriterier var manliga patienter där långvarig intratekal opioidbehandling var planerad. Exklusionskriterier var patienter som mottagit testosteronbehandling de senaste 3 månaderna. Blodprov med analys av serumtestosteron, LH, FSH, SHBG och data i form av medeldos opioid i form av ekvivalenta morfingoser samt information om sexuell funktion samlades in vid start och efter 1, 4 och 12 veckor efter intratekal infusion (se tabell 13). Observera testpersonerna behandlades med orala opioider innan studien påbörjades, det var enbart den intratekala administreringen som tillkom när studien genomfördes. Vid start var medeldosen oral opioid hos testpersonerna 211±60 mg morfinekvivalenter (43).

### Resultat

Majoriteten av männen hade nedsatt libido och sexuell dysfunktion vid studiens början, men antalet ökade under studiens gång. Efter 12 veckor, vid studiens slut var ingen testperson sexuellt aktiv (43).

**Tabell 13.** Studie 8. Laboratorievärden vid olika tidsintervall efter administration av intratekal opioid. Medelvärden±SD (43).

Labvärden (medelvärden)	Start 211±60 mg (oral dos)	Vecka 1 2,6±0,5 mg (intratekal dos) + 23,5 mg (medianvärde oral tilläggsdos)	Vecka 4 3,3±0,6 mg (intratekal dos) + 0 mg (medianvärde oral tilläggsdos)	Vecka 12 5,3±1,2 mg (intratekal dos) + 7,9 mg (medianvärde oral tilläggsdos)
<b>ST</b>	7,7±1,1 nmol/l	2,0±0,7 nmol/l	2,8±0,5 nmol/l	4,0±0,9 nmol/l
<b>SHBG</b>	28,7±4,2 nmol/L	28,1±5,0 nmol/l	24,9±4,0 nmol/l	28,3±4,2 nmol/l
<b>FSH</b>	4,6±0,5 U/l	2,5±0,2 U/l	3,2±0,3 U/l	3,8±0,4 U/l
<b>LH</b>	3,3±0,5 U/l	2,3±0,7 U/l	1,8±0,3 U/l	3,0±0,6 U/l

Fotnoter: (ST) Serum testosteron, (SHBG) Sex-hormone-binding globulin, (FSH) Follikelstimulerande hormon, (LH) Luteiniserande hormon.

Testpersonernas serumtestosteron låg strax under normalintervallet (10-35 nmol/l) vid studiens start. Efter 1, 4 och 12 veckors intratekal opioidbehandling hade testosteronnivåerna sjunkit ytterligare, det var en signifikant minskning ( $p < 0,0001$ ) jämfört med startvärdet. Testpersonerna visade även en signifikant minskning av FSH ( $p < 0,0001$ ) sedan administreringen av intratekala opioider påbörjades. Dock kunde ingen signifikant minskning av LH ses.

## 4.2 Sammanfattning av de sju studier som ingick i litteraturstudien

En jämförelse av studiernas testvärden presenteras i tabell 14. Tabellen visar hur testosteronvärden och nivåer av gonadotropa hormoner påverkas vid administrering av opioider jämfört med friska kontrollpersoner som inte använt opioider.

**Tabell 14.** Jämförelse av de sju studier som ingick i litteraturstudien. Jämför hur testosteronnivåer och nivåer av gonadotropa hormoner påverkas av opioidanvändning jämfört med nivåer hos friska kontrollpersoner.

Hormon	Stu die 1	Stu die 2	Stu die 3	Stu die 4	Studie 5	Studie 6	Stu die 7
ST	-		-	-	- (m), = (b)		-
TT		-				- (m), = (b)	
FT		-			- (m), = (b)	- (m), - (b)	
FSH	-	-	-	-	= (m), = (b)	= (m), = (b)	-
LH	-	-	-	-	= (m), = (b)	- (m), = (b)	-

Fotnoter: "-" innebär en minskning, "+" innebär en ökning och "=" innebär att siffrorna är likvärdiga. (m) metadon, (b) buprenorfin, (ST) serum testosteron, (TT) totaltestosteron, (FT) fritt testosteron, (FSH) Follikelstimulerande hormon, (LH) luteiniserande hormon.

### Samband mellan opioidanvändning och testosteronvärden

Personer med ett totaltestosteronvärde <300 ng/dl eller ett serumtestosteron <10 nmol/l lider ofta av symtom relaterat till detta. Enligt studierna sammanfattade ovan, har samtliga visat på signifikant lägre testosteronnivåer hos opioidbehandlade män jämfört med kontrollgrupper utan opioider. I samtliga studier hade testpersonerna en medel- eller medianålder mellan 34,7 och 51 år. Personerna i kontrollgrupperna var något äldre, med en median- eller medelålder mellan 35,2 och 58 år.

*Studie 1* visar värden av serumtestosteron som är betydligt lägre än normalgränsen (medianvärden 4,9±1,1 nmol/l för opioidgruppen jämfört med 12,2±1,6 nmol/l för kontrollgruppen). Liknande siffror visas i *studie 3* (medianvärden 5,0 nmol/l jämfört med 13,8 nmol/l), och *studie 4* (medelvärden 6,9±5,2 nmol/l jämfört med 15,4±4,4 nmol/l). I *studie 2* visas hur totaltestosteronvärdet minskar i relation till ökad dos av opioid, kontrollgruppen hade ett medelvärde på 449,1±181,1 ng/dl jämfört med 265,8±191,9 ng/dl för gruppen med opioiddos på 20-60mg, 188,5±193,4 ng/dl för gruppen med opioiddos på 70-120 mg och slutligen 172,1±108,8 ng/dl för gruppen med opioiddos över 120 mg.

I de studier där FAI (Free Androgen Index) räknats ut, d v s relationen mellan totaltestosteron och SHBG, kan man se samma trend. *Studie 4* visar ett signifikant resultat (p<0,001) där FAI för opioidgruppen är 23,1±20,7 jämfört med 53,3±19,8 för kontrollgruppen.

I samtliga studier kan även ses att opioidgruppernas testpersoner har lägre LH jämfört med kontrollgrupperna. I *studie 3 och 4* är dessa skillnader signifikanta, (1,8 U/l jämfört med 4,2 U/l i *studie 3*, och 1,7±1,4 U/l jämfört med 4,3±2,1 U/l i *studie 4*).

Vad det gäller testpersonernas libido och sexuella förmåga visar samtliga studier att en stor majoritet av testpersoner har minskad förmåga, d v s problem med sexuell lust och eller funktion. I *studie 1* uppger 6 av 10 opioidbehandlade att deras libido var nedsatt och 4 av dessa var dessutom impotenta. I *studie 2* uppger 34 av 54 män att de drabbats av erektil dysfunktion sedan opioidbehandlingens start jämfört med endast 5 män som upplevde den oförändrad. I *studie 3* har SDI-test använts där det ses betydligt lägre poäng för opioidbehandlade personer jämfört med kontrollgruppen (18,5 jämfört med 40 poäng för "dyadic score" och 0 jämfört med 5 poäng för "solitary score"). I *studie 4* uppger 23 av 24 män att de lagt märke till en stor minskning eller frånvaro av libido och potens sedan opioidbehandlingen påbörjades. Alla dessa laboratorievärden i kombination med fysiska symtom i form av låg libido och minskad potens tyder på en ökad förekomst av hypogonadism hos patienter under opioidbehandling jämfört med personer som inte behandlas med opioider.

### **Skillnad mellan olika opioider**

*Studie 5* och *studie 6* har båda jämfört laboratorievärden hos metadon- respektive buprenorfinbehandlade patienter samt mot kontrollgrupper utan opioidbehandling. *Studie 5* visar både lägre nivåer av serumtestosteron (2,8±1,2 ng/ml hos metadongruppen jämfört med 5,1±1,2 ng/ml hos buprenorfingruppen) och fritt testosteron (7,8±2,9 pg/ml hos metadongruppen jämfört med 17,1±4,8 pg/ml hos buprenorfingruppen). Båda med en signifikans  $p < 0,0001$ . *Studie 6* har jämfört metadongrupp med en kontrollgrupp utan opioid och buprenorfingrupp med en annan kontrollgrupp utan opioid. Medelvärde av totaltestosteron för metadongruppen var 11,4±7,0 nM jämfört med 18,9±6,1 nM för kontrollgruppen och medelvärde av totaltestosteron för buprenorfingruppen var 18,9±8,8 nM jämfört med 19,3±6,6 nM för kontrollgruppen. Normalvärdet för totaltestosteron enligt *studie 6* var 12-36 nM. Metadongruppen visar betydligt lägre testosteronnivåer jämfört med buprenorfingruppen vilket tyder på att det kan finnas en skillnad mellan olika opioider.

## 4.3 Kvalitativ innehållsanalys av intervjuer

Svaren på intervjufrågorna utvärderades genom en kvalitativ innehållsanalys för att få fram gemensamma nämnare (35). En kondenseringsstabell med de meningsbärande enheterna sorterade i olika kategorier och subkategorier ses i tabell 14.

**Tabell 14.** Meningsbärande enheter av originalsvaren ur intervjuerna. Intervjuerna i sin helhet finns i Appendix ”sammanställning av originalsvaren på intervjufrågorna”.

Läkare	Fre-kvens	Grad av evidens/Osäkerhet	”Boven”	Med-vetenhet	Behandling/åtgärd	Ska man substitutions-behandla?	Multi-disciplin-ärt
1. Psykiatri	Ofta nedpressat testosteron	Ringa erfarenhet En artefakt Mycket enstaka klinisk erfarenhet	Långvarig opioid/opiat Metadon är den större boven		Dosreduktion		
2. Urolog	Ganska vanligt	Uppmärksammas inte alltid Ingen säker vetenskaplig grund	Metadon	Jag vet inte ”straffades” för tidigare missbruk	Transdermalt eller intramuskulärt testosteron	Övertygad om!	Endokrinsektionen vid Medicin-kliniken
3. Allmän-psyk/beroende	Mycket vanligt	Ingen exakt siffra	Metadon Dosfråga Ffa associerad till långverkande opioider		Utredning och substitution	Absolut! Bättre livskvalitet, ökad sexuell lust, minskad dystemi och depressiva symtom	Lågt testosteron – remiss till androlog
4. Endo-krinolog/androlog	En hel del remisser från beroendecentrum och smärt-enhet Underdiagnosticerat		Metadon och Subutex Långvarigt bruk	Individuell känslighet Än specifika preparat som man kan peka på	Betjänta av testosteron	Substitueras	RMC



<p><b>5. Beroende-centrum</b></p>	<p>Betydande problem</p> <p>Mycket vanligt</p>	<p>Fenomenet är dåligt kartlagt</p> <p>Begränsad erfarenhet</p> <p>Fann många patienter som sedan fick behandling</p> <p>Begränsad litteratur</p> <p>I litteraturen beskrivs ibland att påverkan kan vara övergående, men så verkar inte vara fallet alltid. Snarare är det patienterna som resignerar.</p> <p>Många felkällor att beakta</p> <p>Oklar frekvens</p> <p>Vet ej</p> <p>Nog inte så tydligt klarlagt</p> <p>Mycket förbisett</p>	<p>Metadon</p>	<p>Har börjat uppmärksamma</p> <p>Problemområde</p> <p>Oftast rör sig om unga sexuellt aktiva personer med behov samt önskan om att skaffa barn</p> <p>Heroinister är oftast mindre sexuellt aktiva</p> <p>Betydande extra kostnad för LARO</p> <p>Skillnad mellan metadon och buprenorfin verkar föreligga</p> <p>Sannolikt ger alla opioider påverkan</p> <p>Ständigt upptagen mentalt av drog-sökandet</p> <p>Får som mycket annat en sekundär roll</p>	<p>Utvärtes smörjning och injektionsterapi</p> <p>Klinisk utfrågning + prover</p> <p>Dosreduktion eller preparatbyte</p>	<p>Frågar ut patienten om testosteron-relaterade symtom i övrigt</p> <p>Ja, definitivt</p> <p>Även nytta av Viagragenerika eller liknande medel</p> <p>Billiagre generika</p> <p>Erektionsbesvär men lust kvar</p> <p>Förbättrad förmåga/självkänsla</p>	<p>Androlog</p> <p>RMC anlitat PV för injektions-givning</p> <p>Remiss till androlog</p> <p>Samarbetet med endokrinologen</p>
<p><b>6. Beroende-klinik</b></p>	<p>Siffran är hög</p>	<p>Svårt att ange procenttal</p> <p>Skulle vilja säga</p> <p>Troligtvis är problemet lika stort</p>	<p>Ffa gäller det de som substitueras med Metadon</p> <p>Metadon &gt; buprenorfin</p>	<p>Gäller metadon. Mindre problem med buprenorfin</p>	<p>Nebido-injektioner</p> <p>Behandlar med fungerande substitutions-behandling</p> <p>Ej de i aktivt missbruk</p>	<p>Ja, absolut.</p> <p>Positiva effekter handlar om sexualitet, psykiskt mående, ork/drive och även att de kvinnliga dragen minskar.</p> <p>Upplevs som mer aggressiva</p> <p>Vill ha sina Nebido-injektioner tätare än vad som ordinerats.</p> <p>Ingen biverkan att tappa Nebido-injektioner på spårvagnen</p> <p>Min åsikt är att patienterna inte själva ska få ha hand om ampullerna.</p>	<p>Remitterar då till endokrinologen</p>

7. LAROMOTTAGNING	Samtliga metadonpatienter jag provtagit har haft testosteronbrist	Vi frågar nog alldeles för sällan efter tecken på hypogonadism		Kan inte påminna mig att jag någonsin utrett annat än Metadonpatienter för testosteronbrist		<p>Patienter tar ibland upp detta ämne själv</p> <p>Många tackar nej till att bli utredda då de säger att det känns skönt att slippa "det där med sex"</p> <p>De patienter där jag själv påkallat utredning har oftast varit dystyma och haft depression där antidepressiva ej hjälpt</p> <p>De som orkar sköta denna behandling och kontakten med andrologen har blivit piggare och mått bättre psykiskt förutom att deras libido kommit åter</p>	Remitterar till andrologen som sköter behandlingen
8. Endokrinolog/androlog	Hos män med höga doser opiat är hypogonadism vanligt	Allt fler har lärt sig att opiatbehandling ger sänkning av testosteronnivåerna	<p>Antagonister som metadon, fentanyl, morfin</p> <p>Det skiljer sig mellan opiater hur kraftigt hämmande effekt de har.</p> <p>Partiella agonister ger sällan upphov till hormonpåverkan. Antagonister som metadon, fentanyl, morfin har potent hormondämpande effekt.</p>	Personer som behandlas med opiater ofta drabbade av någon sjukdom vilken i sig kan öka risken för hypogonadism	Få som får behandling med testosteron även om de skulle behöva det.	<p>Ja vid behandling återställs androgenberoende funktioner.</p> <p>Behandling leder till ökad muskelmassa.</p> <p>Ökad mental energi, minskad depressionstendens, återkomst av sexuell lust och funktion.</p> <p>Smärtlindrande effekten av opiater förbättras om man behandlar hypogonadism med testosteron.</p>	

### 4.3.1 Hur vanligt förekommande är opioidinducerad hypogonadism hos män?

Ingen av de intervjuade läkarna kunde ange någon exakt siffra för hur vanligt förekommande tillståndet är. De var dock överens om att det sannolikt är mycket vanligt.

*”Känner inte till någon siffra men sannolikt mycket vanligt om man gör screening” (Läkare 5)*

*”Jag har svårt att ange ett procenttal, men min bedömning är att siffran är hög” (Läkare 6)*

*”Hos män som behandlas med höga doser opiater är hypogonadism vanligt” (Läkare 8)*

Troligtvis lider många av opioidinducerad hypogonadism utan att det diagnosticerats, vilket kan bero på att sexualiteten får en sekundär roll hos missbrukare och personer som lider av kronisk smärta.

*”Vi får en hel del remisser från beroendecentrum och smärtenhet på män som är misstänkt hypogonada. Tillståndet är sannolikt ganska underdiagnosticerat” (Läkare 4)*

*”En aktiv heroinist eller högdosmissbrukare av opioider är ständigt upptagen mentalt av drogsökandet, sexualiteten får som mycket annat en sekundär roll” (Läkare 6)*

### 4.3.2 Hur behandlas tillståndet?

Majoriteten av de intervjuade svarar att testosteronbehandling bör ske när dosreduktion av opioiden patienten behandlas med eller preparatbyte inte har någon effekt. Sannolikt skulle många fler patienter än de som behandlas idag ha nytta av testosteronbehandling.

*”Om medicineringen med opiater eller motsvarande inte kan avslutas så är patienterna betjänta av testosteronbehandling...” (Läkare 4)*

*”Första steget är inte att behandla utan att a) sänka metadondos – finns ett samband med hög dos b) byta till substitutionsbehandling med buprenorfin. Jag skulle vilja säga att tredjehandsalternativet är substitutionsbehandling med testosteron” (Läkare 6)*

*”...det vanliga är att patienten får Nebido-injektioner” (Läkare 6)*

*”...på det stora hela få som får behandling med testosteron även om de skulle behöva det” (Läkare 8)*

Alla utom en av de intervjuade är överens om att substitutionsbehandling med testosteron har positiva effekter för patienten.

*”Bättre livskvalitet, ökad sexuell lust, viktnedgång samt minskad dystymi och depressiva symtom” (Läkare 3)*

*”...de av våra patienter som orkar sköta denna behandling och kontakten med andrologen har blivit piggare och mått bättre psykiskt förutom att deras libido kommit åter” (Läkare 7)*

*”vid behandling återställs androgenberoende funktioner” (Läkare 8)*

Då behandlingseffekten främst består av ökade sexuella funktioner är det inte säkert att alla patienter är intresserade av behandling.

*”Många patienter har en partner som själva har underhållsbehandling och tackar nej till att bli utredda då de säger att de tycker att det känns skönt att slippa ”det här med sex”...” (Läkare 7)*

En läkare nämner också att testosteronbehandling, förutom att ge patienten ett ökat välbefinnande, också gör att den smärtlindrande effekten av opioiderna i sig förbättras. Detta kan innebära att patienter kan klara sig med lägre doser av opioider vilket kan ge vinster även på samhällsnivå.

*”Det mest intressanta är att den smärtlindrande effekten av opiater förbättras om man behandlar hypogonadism med testosteron” (Läkare 8)*

### **4.3.3 Är sjukdomen mer associerad med vissa typer av opioider?**

De intervjuade är eniga om att det sannolikt finns en skillnad mellan opioidpreparat, och att hypogonadism framförallt är associerat till långverkande opioider och/eller hög dos.

*”Framförallt associerat till långverkande opioider” (läkare 3)*

*”Mig veterligen är det mer en individuell känslighet, dosering och långvarigt bruk än specifika preparat...” (Läkare 4)*

*”Det skiljer sig mellan opiater hur kraftigt hämmande effekt de har” (Läkare 8)*

Alla är överens om att Metadon sannolikt orsakar hypogonada symtom i högre grad än buprenorfin men att de har ringa erfarenhet av övriga opioider och andra grupper av patienter.

*”Jag tror att det är vanligast hos de som står på metadon, men har ingen säker vetenskaplig grund för detta” (Läkare 2)*

*"Hos patienter med metadon är andelen med hypogonadism större än för de som behandlas med buprenorfin" (läkare 3)*

*"Vanligast på metadon av våra preparat, särskilt i hög dos" (Läkare 5)*

*"Bedömning är att problemet är störst vid substitutionsbehandling med metadon" (Läkare 6)*

*"Jag kan inte påminna mig att jag någonsin utrett annat än Metadonpatienter för testosteronbrist" (Läkare 7)*

*"Partiella agonister ger sällan upphov till hormonpåverkan. Antagonister som metadon, fentanyl och morfin har potent hormondämpande effekt" (Läkare 8)*

Det kan dock vara svårt att avgöra konkret vad som orsakar hypogonadismen då den kan orsakas av flera faktorer än preparaten i sig, exempelvis bakomliggande sjukdom, grad av missbruk, dos av opioid osv.

*"...kan ofta vara en artefakt beroende på att den lite äldre gruppen män oftare står på Metadon än de yngre klienterna" (Läkare 1)*

*"Delvis verkar påverkan relaterad till dos av preparat..." (Läkare 5)*

*"De personer som behandlas med opiater är ofta drabbade av någon sjukdom vilken i sig kan öka risken för hypogonadism" (Läkare 8)*

En fullständig redovisning av alla svar från intervjuerna finns i appendix "Sammanställning av originalsvaren från intervjuerna".

## 4.3.4 Resultat från innehållsanalysen

Tabell 15 sammanfattar i kondenserad form innehållsanalysen. Det identifierades följande koder och kategorier: "Frekvens", "Medvetenhet om fenomenet", "Osäkerhet", "Grad av evidens", "Vem är boven?", "Behandling/åtgärder vid opioidinducerad hypogonadism", "Multidisciplinärt samarbete (tabell 14). Det fanns i stort sett en konsensus om att opioidinducerad hypogonadism är vanligt förekommande, men att det finns en låg grad av evidens för det. Generellt fanns en stor grad av medvetenhet bland dessa specialister om denna potentiella biverkan av opioider, särskilt vid kronisk behandling och användning av metadon, men samtidigt konstaterades kunskapsbrister, begränsad publicerad litteratur och osäkerhet. Multidisciplinärt samarbete med androloger och endokrinologer föreslogs för att hantera problemet. Det fanns stor enighet om att patienter med opioidinducerad hypogonadism bör substitueras med testosteronpreparat om inte problemet kan lösas med sänkning av opioiddoser.

**Tabell 15:** Kondensering av meningsbärande enheter efter koder och subkategorier.

Läkare	Frekvens	Grad av evidens/ Osäkerhet	"Boven"	Medvetenhet	Behandling/ Åtgärd	Ska man substituitions- behandla?	Multi-disciplin ärt
1. Psykiatri	Ofta	Begränsad erfarenhet	Långvarig metadon	-	Dosreduktion	-	-
2. Urolog	Ganska vanligt	Låg uppmärksamhet	Metadon	Låg "straff"	Testosteron	Ja	Endokrinolog
3. Allmänpsyki/beroende	Mycket vanligt	Låg evidens Ingen exakt siffra	Metadon  Dosberoende långverkande opioider	-	Substitution	Ja	Androlog
4. Androlog/Endokrinolog	Vanlig  Underdiagnosticerat	-	Metadon och Subutex  Långvarigt bruk	Individuell känslighet	Testosteron	Ja	RMC
5. Beroendecentrum	Mycket vanligt  Underdiagnosticerad	Begränsad erfarenhet  Begränsad litteratur  Många felkällor	Metadon > buprenorfin	Begynnande uppmärksamhet  Sekundärt problem  Mindre sexuellt aktiva	Testosteron  Dosreduktion	Ja	Androlog  RMC  Endokrinolog
6. Beroendeklinik	Hög	Begränsad erfarenhet	Metadon > buprenorfin	Mindre problem med buprenorfin	Testosteron	Ja	Endokrinolog
7. LAROMottagning	"Alla"	Låg uppmärksamhet	Metadon	Inga andra än metadonpatienter	-	Ja och nej	Androlog
8. Androlog/Endokrinolog	Vanligt hos män	Ökande	Metadon, fentanyl, morfin > partiella agonister	Även komorbiditet kan orsaka hypogonadism	Testosteron	Ja	-

## 4.4 Biverkningsrapporter

Vid sökning efter biverkningsrapporter i den svenska biverkningsdatabasen BiSi hittades inga rapporter. I WHO-databasen VigiLyze fanns mycket få, endast 24 stycken. Tre av dessa var efter kronisk (flera års) användning av opioider, på resterande rapporter var det inte angivet duration på behandlingen.

### 4.4.1 Kontakt med Läkemedelsverket

**Fråga:** Hej, jag har sökt information i biverkningsregister om just opioidorsakad hypogonadism, men det fanns inga rapporter i den svenska databasen, samt mycket få rapporter enligt WHO. Jag undrar vad du tror det beror på? Jag menar opioidförskrivningen är väldigt omfattande världen över och hypogonadism borde vara en väldigt vanlig biverkan? Har du någon ytterligare information i ämnet?

**Svar:** Nej, jag har egentligen ingen ytterligare information, utan möjligen några egna tankar och reflexioner. Står man på opioider har man förmodligen svår smärta och då är nog symptomen av hypogonadism av mycket underordnad betydelse. Patienten märker kanske inte ens symptomen och informerar inte behandlande läkare. Följden blir då att detta inte rapporteras som biverkan.

# 5. Diskussion

## 5.1 Sammanfattning

Syftet med arbetet var att undersöka hur vanligt förekommande opioidinducerad manlig hypogonadism är bland opioidanvändare. Tre olika metoder användes för att belysa problemställningen; litteraturstudium, intervjuer och analys av biverkningsrapporter. Den föreliggande undersökningen visar en stor diskrepans mellan låg grad av dokumentation för hypogonadism som följd av opioidbehandling bedömd efter antal biverkningsrapporter, kliniska studier och den kliniska verkligheten. Även innehållsanalysen av intervjuerna antyder att hypogonadism sannolikt är ett vanligt förekommande problem. Huvudkonklusionen av denna studie är således att manlig hypogonadism i samband med kronisk opioidanvändning är ett vanligt förekommande problem, men ett problem som bara får begränsad uppmärksamhet i litteraturen och i samband med biverkningsrapportering. Detta arbete ger möjliga förklaringar för denna diskrepans.

## 5.2 Metoddiskussion

Arbetet var ursprungligen planerat som en ren litteraturstudie. I samband med förberedelsen av denna studie blev det snart uppenbart att det fanns ytterst begränsat med originalartiklar som omtalade problemställningen opioidinducerad hypogonadism. Av den anledningen beslutade jag att närma mig problemställningen med olika metoder och verktyg och kom på idén att komplettera litteraturstudien med intervjuer och att utforska biverkningsdatabaser, både nationella och internationella. De studier som undersökts och sammanfattats samt resultatet från intervjuerna antyder att opioidinducerad hypogonadism är mycket vanligt förekommande hos män, samtidigt som det endast finns ytterst få originalartiklar och biverkningsrapporter som beskriver fenomenet. Det tycks därför vara välmotiverat att angripa problemställningen från tre olika håll.

Då endast ett väldigt litet antal läkare (21 stycken) blev kontaktade, och ännu färre som svarade, kan denna undersökning inte anses vara representativ för situationen i Sverige som helhet. De läkare som kontaktats var specialister inom andrologi, urologi och beroendepsykiatri. Det måste antas att dessa läkare var speciellt insatta i problemställningen och att de ofta möter detta problem i sin kliniska vardag. De kan troligen inte anses representera hela läkarkåren och deras åsikter och kunskapsnivå är antagligen inte representativ. Antagligen är graden av omedvetenhet om problemet mycket större bland läkare inom andra specialiteter. Inom den begränsade tidsram för det föreliggande arbetet har det inte varit möjligt att kontakta fler läkare med annan specialitetsbakgrund för att få en bredare bild av hur kunskap och medvetenhet om opioidinducerad hypogonadism ser ut. Mitt urval av läkare kan också representera en felkälla, även om jag försökt få en så heltäckande bild som möjligt är urvalet baserat på



vilken kontaktinformation som funnits tillgänglig på Internet och jag har då fokuserat på universitetssjukhusen i Sverige i första hand och då särskilt på regionerna Stockholm, Göteborg, Umeå och Malmö/Lund. Den korta tiden under vilken det här arbetet pågått har också bidragit till att kanske inte alla jag kontaktat haft tid att svara på mitt mail.

Å andra sidan var det mycket positivt att så pass många läkare med stor erfarenhet av denna problemställning tagit sig tid att svara på mina frågor. Jag upplever att jag mötts av ett mycket större engagemang än jag ursprungligen räknat med och också att flera av läkarna har antytt att det är ett område de är intresserade att fördjupa sig i. I idealfallet skulle man ha ställt öppna- istället för slutna frågor. Trots detta var fritextsvaren ganska "fria" och omfattande med mycket mer information än vad som konkret frågades efter. Frågeställningarna kunde ha tänkts igenom bättre, då det inte var helt klart vad som frågades efter. Men, återigen var det tidsaspekten som gjorde att jag var tvungen att redan i ett tidigt skede av arbetet försöka kontakta så många som möjligt för att hinna få svar och därför blev frågorna lite av ett hastverk.

Vid första sökningen satte jag som kriterium att studierna skulle vara kontrollerade kliniska studier. Enbart 2 artiklar identifierades som var intressanta för arbetet och dessa hade publicerats för över tio år sedan. Därför utökades sökningen till alla typer av originalartiklar. Samtliga artiklar jag använt i arbetet fångades av sökkombinationen "opioid AND hypogonadism". Trots flertalet sökningar med olika alternativa sökord hittades inga ytterligare artiklar (tabell 3 i metoddelen). Inte heller efter noggrann genomgång av referenslistor från flertalet översiktsartiklar kunde jag hitta några ytterligare studier. Detta tyder på att det finns mycket litet publicerat om detta ämne. Till en början hade jag även tänkt undersöka närmare om evidensen för substitution med testosteron som möjlig behandling av opioidinducerad hypogonadism, men det var i stort sett omöjligt att hitta originalartiklar av god kvalitet, som undersökte detta.

## **5.3 Resultatdiskussion**

### **5.3.1 Studier från PubMed**

Samtliga studier visade på lägre testosteronnivåer för testpersoner med kronisk opioidanvändning jämfört med motsvarande kontroller som inte behandlats med opioider.

Flera testpersoner har återfått högre testosteronvärden efter avslutad behandling, vilket också tyder på att nivåerna har en stark koppling till användningen av opioider. Det har varit svårt att jämföra annat än testosteronvärden i studierna då de studier som undersökte eventuell depression och sexuell förmåga baserats på olika testskalor, och resultaten som framkommit har inte varit signifikanta. Vad det gäller subjektiva data som sexuell förmåga och grad av depression är det svårt att konkret jämföra och visa några skillnader när det inte finns några objektiva siffror att mäta och det är omöjligt att veta hur pass sanningsenliga testpersonerna har varit, det kan t ex vara svårt för en del att erkänna brister i den egna sexuella förmågan. Det finns en antydning om att graden av depression är något högre hos de som behandlats med opioider, och det anges i flera studier att det är ett problem. Tyvärr var detta inget som framkom med någon signifikans i de studier jag har valt att undersöka.

### **5.3.2 Intervjuer**

Opioid-inducerad hypogonadism beskrivs i litteraturen som ett mycket underdiagnostiserat problem (32). Något som även nämns av de intervjuade läkarna. Förklaringen till denna underdiagnostisering ligger troligtvis i det faktum att patienter som får opioider på medicinsk indikation ofta har en mycket allvarlig bakomliggande sjukdom, eller är missbrukare och att biverkningar som hypogonadism blir sekundära för patienten, som t ex läkare 5 antyder, ”en aktiv heroinist eller högdosmissbrukare av opioider är ständigt upptagen mentalt av drogsökandet, sexualiteten får som mycket annat en sekundär roll” och för en person med kronisk smärta förhåller det sig troligtvis på samma sätt, nämligen att smärtan får prioritet nummer ett, allt annat är underordnat. Jag kan också tänka mig att många drar sig för att ta upp besvären med sin läkare, det är ju något av ett lite genant problem, och en del patienter kanske helt enkelt inte kopplar ihop de sexuella besvären med sin smärtbehandling.

Enligt samma linje förekom det förvånande höga antal svar från läkare som jag mottog, som sa sig inte ha tillräcklig kompetens eller erfarenhet inom området och därför inte kunde svara på mina intervjufrågor. Som nämnt ovan borde det vara ett vanligt problem på kliniker runt om i landet med tanke på den höga förskrivningen, men i princip samtliga läkare inklusive de som svarat på frågorna har ”ringa erfarenhet”. Följden av detta ouppmärksammade tillstånd är att hypogonadism till följd av opioidanvändning drabbar många men förblir ett mycket underbehandlat tillstånd (32).

### **5.3.3 Antal rapporter i biverkningsregister**

Opioidförskrivningen inom sjukvården ökar och opioider används under lång tid i substitutionsprogram för opioidberoende och det pågår även ett omfattande missbruk av opioider (3). Hypogonadism till följd av opioidanvändning borde därför vara ett mycket omfattande problem och det borde finnas ett stort antal biverkningsrapporter och läkare borde rimligtvis stöta på många patienter som lider av den här typen av biverkningar. Det var mycket förvånande att kunna konstatera att det inte fanns några rapporter alls i den svenska biverkningsdatabasen, BiSi och mycket få rapporter i WHO's databas VigiLyze, i relation till den mycket stora förskrivningen av opioider världen över.

### **5.3.4 Sammanfattande diskussion**

Studier har sedan länge visat sig påverka det endokrina systemet (33) och flera studier utförda på 1970-talet visade att opioider orsakar testosteronbrist, ett tillstånd som ofta ses hos heroinmissbrukare och patienter under substitutionsbehandling med metadon (28) (29).

Alla studier som studerades i samband med det föreliggande arbetet visar samma tendenser, nämligen att testosteronnivåerna var betydligt lägre hos samtliga testpersoner som behandlades med opioider jämfört med kontrollpersoner som inte använt opioider (se sammanfattning i Tabell 14). Även värdena på LH var i samtliga studier lägre hos opioidanvändare, och i flertalet av studierna alldeles för låga i relation till de låga testosteronvärdena, något som tyder på att opioidanvändare lider av en central och inte perifer hypogonadism (23).

## **Hur vanligt förekommande är opioid-inducerad hypogonadism hos män?**

Det är svårt att få fram säkra incidenstal, men samtliga läkare som intervjuats anser att siffrorna är höga. Att många patienter förblir odiagnostiserade har troligtvis flera orsaker. Till största delen beror det på att symtomen inte sätts i samband med opioidanvändningen, vilket förmodligen också är anledningen till den i stort sett obefintliga biverkningsrapporteringen. Det kan också vara så att en del patienter inte påverkas nämnvärt av symtomen och därför inte söker hjälp, som en läkare nämnde tyckte en del patienter att det var "skönt att slippa det där med sex". Det finns också en viss risk att en del patienter upplever det som genant att ha problem med den sexuella förmågan och därför låter bli att söka vård. Det är sannolikt att många illegala missbrukare som står utanför sjukvården lider av hypogonadism utan att ge sig till känna. Alla dessa faktorer gör det svårt att sätta några siffror på hur vanlig denna åkomma är.

## **Finns skillnader i risk för hypogonadism mellan olika opioider?**

Även för den här frågeställningen finns ett mycket begränsat antal studier som visar på skillnader mellan olika opioider. De som finns att tillgå fokuserar på skillnader mellan metadon och buprenorfin. I det här arbetet har två studier (studie 5 och 6) tagits med som jämför metadon och buprenorfin, båda visar att metadon i mycket högre grad orsakar hypogonadism än buprenorfin. Buprenorfingruppen har testosteronvärden som inte skiljer sig märkbart från kontrollgruppernas, i studie 5 ses t o m ett högre testosteronvärde jämfört med kontrollgruppen, vilket är ganska anmärkningsvärt. I studie 5 kan man också se att metadonanvändarna har mycket större problem med libido och potens jämfört med buprenorfinanvändarna. Att det tyder på en stor skillnad mellan metadon och buprenorfin kan bero på att metadon är en agonist och buprenorfin endast en partiell agonist, men det skulle också kunna vara en artefakt då tyngre och äldre missbrukare i allmänhet behandlas med metadon och de yngre med lättare missbruk i större grad behandlas med buprenorfin (1), något som även läkare 1 påpekar. Då skulle skillnaden helt enkelt kunna bero på sjukdomsgraden, att metadonmissbrukarna helt enkelt har ett mer nedtryckt testosteronvärde och nedsatt potens på grund av missbruket snarare än en skillnad mellan substitutionspreparaten.

## **Kan opioiddosen spela en roll för risken att utveckla hypogonadism?**

Studie 2 antyder också att testosteronnivåerna sjunker i takt med att opioiddosen ökar, då grupperna med hög dos opioid hade lägre värden (med undantag för fritt testosteron gruppen som fick >120 mg hade aningen högre testosteronvärde än gruppen som fick 70-120 mg, men detta är troligtvis orsakat av ett felaktigt mätvärde). Detta resultat överensstämmer med en tidigare studie, utförd på 70-talet, där det visade sig att låga doser metadon inte minskar testosteronnivåerna på samma sätt som höga doser metadon (29). De intervjuade läkarna menar också att dosen opioid påverkar i hög grad, och det är därför behandling i första hand riktas åt dosreduktion.

## **Hur behandlas opioidinducerad hypogonadism och hur kan det påverka livskvaliteten?**

Alla studier visar att libido och potens i genomsnitt försämras vid opioidintag, det gäller dock inte alla testpersoner, en del personer har kvar sin förmåga trots relativt hög dos opioid, vilket innebär att det inte är helt knutet till sänkta testosteronvärden. Det visar också på vikten av att utreda både symptom och testvärden vid diagnosticering av hypogonadism.

Studie 4 visar att en hög andel av testpersonerna i opioidgruppen, 95,8 % hade lagt märke till en dramatisk minskning av libido och potens sedan opioidbehandlingens start. I de fall där testosteronbrist påvisats i kombination med dessa symtom påbörjades substitutionsbehandling med testosteron. Detta gjordes på 14 mån, med följderna att libido och potens ökade hos tio av dem. Detta var också den enda studien där testpersonerna fått behandling som redovisats. Tyvärr var antalet testpersoner alldeles för få även här, att det är omöjligt att säga vilken betydelse testosteron har för personer med opioidinducerad hypogonadism. Det finns väldigt många artiklar och studier att tillgå vad det gäller testosteronbehandling och hypogonadism generellt, men för just hypogonadism orsakad av opioider finns nästan ingenting. Även här behövs fler studier, och framförallt studier på större grupper testpersoner. De läkare jag har intervjuat är dock överens om att testosteronbehandling är en bra behandlingsmetod som kan innebära positiva effekter för patienten, framförallt för att det ökar livskvaliteten, minskar risken för osteoporos och att det kan förebygga/lindra depression när antidepressiva inte har någon effekt. Majoriteten av läkarna menar dock att det i första hand är värt att minska dosen opioid och överväga ett preparatbyte innan en substitutionsbehandling påbörjas. Detta är troligtvis på grund av de eventuella risker som finns med testosteronbehandling och också till stor del på grund av de kostnader som behandlingen medför. Det nämns också svårigheterna med injektioner av Nebido, att det är attraktivt att sälja ampullerna på svarta marknaden och att det därför är olämpligt att låta patienterna ha hand om sina injektioner själva (läkare 1 och 6). Den mest intressanta motiveringen till substitutionsbehandling framkom under intervjuerna. En läkare menar att den smärtlindrande effekten av opioider förbättras vid samtidig testosteronbehandling, vilket kan innebära att patienter kan klara sig med en lägre dos av opioider och på så vis hämmar toleransutvecklingen. Testosteronbehandling är dock inte enbart positiv, det finns även negativa aspekter, där den allvarligaste är risken att utveckla prostatacancer, och problem med aggressivitet och en hämning av den egna testosteronproduktionen är andra negativa effekter som kan uppstå. Risken för dessa biverkningar bidrar troligtvis till den blygsamma förskrivningen av testosteronpreparat till opioidanvändare som lider av hypogonadism.

Opioidinducerad hypogonadism bör behandlas i betydligt högre grad än vad som görs idag, i synnerhet på grund av alla biverkningar ex benskörhet, anemi, minskad muskelmassa etc. som är kopplat till tillståndet. Därför vore det önskvärt med en regelbunden undersökning av patienter som behandlas med opioider och därmed ändra en negativ trend av underdiagnostisering.

### **Opioider kan även orsaka depression, övervikt och osteoporos**

Studie 3 visar liksom övriga studier på lägre testosteronvärde för opioidgruppen jämfört med kontrollgruppen. Studien undersökte även huruvida opioidanvändare i högre grad lider av depression och ångest än övriga. Opioidgruppen hade också högre värden än kontrollgruppen i synnerhet för depression, men det är inget som tydligt kan kopplas ihop med just opioidanvändningen. Antal personer som deltog i studien var bland annat för få. Fler studier inom området behövs, då både depression och ångest i hög grad påverkar livskvaliteten och är viktigt att upptäcka och behandla.

## Styrkor och svagheter med detta arbete och möjliga felkällor

De olika studier som ingick i detta arbete har stora metodologiska olikheter. Det kan därför diskuteras hur jämförbara resultaten från de olika studierna är och i vilken grad resultaten från de olika studierna kan slås samman i en samlad värdering. I de flesta studier togs enbart ett blodprov, trots att det är rekommenderat att det tas minst två, vid olika tillfällen för att diagnosen hypogonadism ska kunna fastställas med säkerhet. Blodprov togs inte heller vid samma tid på morgonen i alla studier, som normalt rekommenderas, då testosteronnivåerna följer en bestämd dygnsrytm (33). Även detta försvårar jämförbarheten mellan studierna. Antalet testpersoner i de olika studierna är också väldigt lågt, och det var svårt att hitta helt jämförbara kontrollgrupper. Det är dessutom ett etiskt dilemma, då det inte går att behandla helt friska personer med opioider samtidigt som det kan vara svårt att undanhålla opioidbehandling för personer som lider av svår smärta.

Som nämnt tidigare är det låga antalet läkare och mitt urval av intervjuade läkare en stor felkälla. Att enbart intervjuva specialister återspeglar inte den allmänna läkarkårens kunskaper. Däremot kan man anta att då osäkerheten och kunskapen om opioidinducerad hypogonadism är så pass begränsad hos specialisterna, är den antagligen ännu lägre hos exempelvis allmänläkare som kanske knappt har hört talas om problematiken. Hade det här arbetet pågått under en längre tid hade det varit otroligt intressant att utöka intervjudelen av arbetet och intervjuva långt fler läkare och på så vis fått ett mer representativt resultat. De intervjuade läkarnas svar är också deras personliga åsikter och således subjektiva värderingar. Jag har ändå valt att ta med deras svar för att belysa synen på opioidinducerad hypogonadism i Sverige och att berätta om deras kvalificerade åsikter, hur vanligt det är, något som jag annars inte hittat någon information om.

I det föreliggande arbetet kunde konstateras att det endast fanns 24 rapporter i WHOs biverkningsdatabas och inga rapporter alls om hypogonadism i samband med opioidanvändning i den svenska biverkningsdatabasen. Dock kan man utifrån detta inte dra den motsatta slutsatsen att hypogonadism som biverkning av opioider inte finns. Det är generellt en allvarlig grad av underrapportering av biverkningar och det uppskattas att enbart 6 % av alla biverkningar som borde rapporteras i själva verket inrapporteras (44)(45)(46)(47). Orsakerna till att det inte rapporteras biverkningar är många, men i det aktuella fallet spelar det troligen en viktig roll att grundtillstånden som motiverar kronisk användning av opioider, alltså allvarlig sjukdom eller beroende, är som regel så pass dominerande att biverkningar som hypogonadism blir sekundära, som även svaret från LäkeMedelsverket (referens: personlig kommunikation) indikerar. En annan förklaring för brist på inrapportering kan vara att sjukvårdspersonalen tror att det är en redan känd biverkan som inte behöver inrapporteras ytterligare (44).

Generellt måste alltså data från dessa biverkningsdatabaser tolkas med stor försiktighet. Ändå kan man säga att 24 rapporter av hypogonadism i samband med opioidanvändning är ett väldigt lågt antal, vilket kan tolkas som en extrem underrapportering utifrån den stora användningen av opioider.

## 6. Slutsats

Hypogonadism tycks vara en vanligt förekommande biverkan av opioider framförallt i samband med kronisk användning av opioider. I synnerhet intratekal applikation och bruk av metadon förefaller vara associerat med ökad risk för hypogonadism. Detta till trots rapporteras denna biverkan bara i liten grad. Det är svårt att få exakta siffror för incidensen och prevalensen av denna biverkan. Patienter under behandling med opioider bör undersökas regelbundet vad gäller symptom på hypogonadism och det bör värderas om det finns indikation för substitutionsbehandling med testosteron i de fall där fortsatt opioidbehandling är nödvändig och där dosreduktion eller preparatbyte inte visat någon effekt, allt för att förbättra livskvaliteten och för att förebygga sekundäreffekter av testosteronbrist hos män, som t ex osteoporos, övervikt och depression.

# 7. Tack

Ett stort tack till alla som varit med och gjort det här arbetet möjligt, i synnerhet alla läkare runt om i landet som tagit sig tid och delat med sig av sina kunskaper. Ett särskilt stort tack vill jag ge min handledare Jörn Schneede som varit en fantastisk hjälp under min lärorika resa.

## 8. Referenser

1. Knudsen K. Intoxikation och missbruk - Heroin och andra opioider [Internet]. 2014 [cited 2015 Jan 28]. Available from: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=2706>
2. Kulich RJ, Stone M. Risk stratification with opioid therapy. *Headache*. 2012;52 Suppl 2:88–93.
3. Katz N. Opioids: after thousands of years, still getting to know you. *Clin J Pain*. 2007;23:303–6.
4. Vuong C, Van Uum SHM, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev*. 2010;31:98–132.
5. Rang HP, Dale MM. Rang and Dale's pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2011.
6. Smith HS, Elliott JA. Opioid-induced androgen deficiency (OPIAD). *Pain Physician*. 2012;15:ES145–56.
7. Läkemedelsboken. 2014. Uppsala: Läkemedelsverket; 2013.
8. Svaga opioider inte ofarligare än starka [Internet]. [janusinfo.se](http://www.janusinfo.se). [cited 2015 Feb 3]. Available from: <http://www.janusinfo.se/Nyheter/Symposiereferat-och-webbtv-sandningar/Referat-fran-Kloka-listan-forum-2007-/Svaga-opioider-inte-ofarligare-an-starka/>
9. Norlén P, Lindström E, Robertsson J. Farmakologi [Internet]. Stockholm: Liber; 2009 [cited 2015 Feb 3]. Available from: <http://www.liber.se/productimage/large/47093930.jpg>
10. Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta - Rekommendationer [Internet]. [Lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). 2013. Available from: [http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/opioider\\_rek\\_bokm.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/opioider_rek_bokm.pdf)
11. Kakko KJ, Eliasson L. Heroinberoende. Stockholm: Liber; 2011.
12. Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:5391–3.
13. Heinrich M. Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy. Edinburgh: Elsevier; 2012.
14. Lehmann KA. Opioids: overview on action, interaction and toxicity. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 1997;5:439–44.
15. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician*. 2008;11:S133–53.
16. Simonsen T, Aarbakke J. Illustrerad farmakologi. 1, Principer och tillämpningar. Stockholm: Natur & kultur; 2011.



17. Subutex (buprenorfin) - Läkemedelsverket / Medical Products Agency [Internet]. [cited 2015 Feb 1]. Available from: <http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Monografier-varderingar/Monografier-Humanlakemedel/Humanlakemedel-Arkiv/Subutex-buprenorfin/>
18. FASS - Morfin Meda [Internet]. 2013 [cited 2015 Feb 1]. Available from: <http://www.fass.se/LIF/product?nplId=19821022000070&userType=0>
19. Edgerton L, Loven B. Clinical inquiries. What are the adverse effects of prolonged opioid use in patients with chronic pain? *J Fam Pract.* 2011;60:288–9.
20. FASS -Oxikodon Actavis [Internet]. 2014 [cited 2015 Feb 1]. Available from: <http://www.fass.se/LIF/product?nplId=20111221000077&userType=0>
21. Colameco S, Coren JS. Opioid-induced endocrinopathy. *J Am Osteopath Assoc.* 2009;109:20–5.
22. Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clin São Paulo Braz.* 2013;68 Suppl 1:81–8.
23. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain.* 2009;25:170–5.
24. Hypogonadism. 2014 [cited 2015 Jan 28]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/922038-overview>
25. FASS - Testim [Internet]. [cited 2015 Feb 1]. Available from: <http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20040607008089>
26. Hellstrom WJG, Paduch D, Donatucci CF. Importance of hypogonadism and testosterone replacement therapy in current urologic practice: a review. *Int Urol Nephrol.* 2012;44:61–70.
27. Arver S. Testosteronbrist (hypogonadism) hos män [Internet]. 2013 [cited 2015 Jan 28]. Available from: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=2306>
28. Mendelson JH, Meyer RE, Ellingboe J, Mirin SM, McDougale M. Effects of heroin and methadone on plasma cortisol and testosterone. *J Pharmacol Exp Ther.* 1975;195:296–302.
29. Mendelson JH, Mendelson JE, Patch VD. Plasma testosterone levels in heroin addiction and during methadone maintenance. *J Pharmacol Exp Ther.* 1975;192:211–7.
30. Reddy RG, Aung T, Karavitaki N, Wass JAH. Opioid induced hypogonadism. *BMJ.* 2010;341:c4462.
31. Sjøgren P, Lindholm J. [Long-term treatment with opioid drugs.]. *Ugeskr Laeger.* 2014;176.
32. De Maddalena C, Bellini M, Berra M, Merigliola MC, Aloisi AM. Opioid-induced hypogonadism: why and how to treat it. *Pain Physician.* 2012;15:ES111–8.
33. Brennan MJ. The effect of opioid therapy on endocrine function. *Am J Med.* 2013;126:S12–8.

34. FASS -Testosteron [Internet]. [cited 2015 Feb 1]. Available from: <http://www.fass.se/LIF/substance?userType=0&substanceId=IDE4POBUU91SDVERT1>
35. U H Graneheim BL. Qualitative content analysis in nursing research: concepts, procedures and measures to achieve trustworthiness. *Nurse Educ Today*. 2004;24:105–12.
36. Ejlertsson G, Axelsson J. *Enkäten i praktiken : en handbok i enkätmetodik*. Lund: Studentlitteratur; 2005.
37. Finch PM, Roberts LJ, Price L, Hadlow NC, Pullan PT. Hypogonadism in patients treated with intrathecal morphine. *Clin J Pain*. 2000;16:251–4.
38. Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2002;3:377–84.
39. Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, Kaur G, Bruera E. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. *Cancer*. 2004;100:851–8.
40. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2215–22.
41. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmüller D. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:203–6.
42. Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon CG, Tynan P, Attia J. Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Int J Androl*. 2009;32:131–9.
43. Roberts LJ, Finch PM, Pullan PT, Bhagat CI, Price LM. Sex hormone suppression by intrathecal opioids: a prospective study. *Clin J Pain*. 2002;18:144–8.
44. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29:385–96.
45. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43:177–81.
46. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2009;32:19–31.
47. Gonzalez-Gonzalez C, Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Strategies to improve adverse drug reaction reporting: a critical and systematic review. *Drug Saf*. 2013;36:317–28.

# Appendix ”Sammanställning av originalsvaren från intervjuerna”

## Intervjufrågor med svar

1. Hur vanligt förekommande är opioid-orsakad hypogonadism hos män?
2. Hur behandlas detta idag?
3. Är sjukdomen mer associerad med vissa typer av opioider?
4. Förekommer samma problematik hos patienter som står på substitutionsbehandling med metadon, subutex eller suboxone?
5. Kan substitutionsbehandling med testosteron i samband med opioidbehandling innebära positiva effekter för patienten?

## Läkare 1, läkare vid psykiatrisk klinik

1. Patienter i agonistbehandling har ofta nedpressat testosteron vid analys, och ibland kliniska besvär som kan sättas i samband med detta. Har ringa erfarenhet av andra grupper på långvarig opioid/opiat.
2. Framförallt dosreduktion.
3. Ja, se ovan.
4. Mitt intryck är att Metadon är den större boven men den kan ofta vara en artefakt beroende på att den lite äldre gruppen män oftare står på Metadon än de yngre klienterna.
5. Har endast mycket enstaka klinisk erfarenhet av detta (som inte var så positiv).

## Läkare 2, urolog

1. Jag tror att det är ganska vanligt, speciellt hos dom som står på metadon, men jag har inga siffror på detta. Tyvärr uppmärksammas det inte alltid.
2. Jag tycker att de skall substitueras med transdermalt testosteron, eller intramuskulärt (men injiceras inom vården, då en ampull Nebido ger ett bra pris på den ”svarta marknaden”).
3. Se ovan, jag tror det är vanligast hos de som står på metadon, men har ingen säker vetenskaplig grund för detta.
4. Det beror på om Du menar ”terapeutiska” opioider eller ”knark”. –Jag vet inte.
5. Det är jag övertygad om! En man, som fick vänta länge på sin substitution (inte hos mig) hade en känsla att han ”straffades” för sitt tidigare missbruk, trots att han hade bevisligen varit ”ren” i ett flertal år.

## **Läkare 3, läkare allmänpsykiatri inriktning beroendemedicin**

1. Mycket vanlig. Har ingen exakt siffra. Har bifogat två artiklar och där kan man se att upp till varannan med metadon i underhållsbehandling kan lida av hypogonadism.
2. Provtagning testosteron. Om lågt, remiss till androlog för utredning och substitution.
3. Hos patienter med metadon är andelen med hypogonadism större än för de som behandlas med buprenorfin. När det gäller metadon är det också en dosfråga.
4. Framförallt associerad till långverkande opioider under lång tid.
5. Aboslut! Bättre livskvalitet, ökad sexuell lust, viktnedgång samt minskad dystymi och depressiva symtom.

## **Läkare 4, endokrinolog/ androlog**

Jag kan inte säga några generella siffror om hur vanligt detta är men vi får en hel del remisser från beroendecentrum och smärtenhet på män som är misstänkt hypogonada. Tillståndet är sannolikt ganska underdiagnostiserat. Detta kan drabba all som av olika anledning medicinerar med opiater, inkluderande metadon och subutex m.m. Mig veterligen är det mer en individuell känslighet, dosering och långvarigt bruk än specifika preparat som man kan peka på. Om medicineringen med opiater eller motsvarande inte kan avslutas så är patienterna betjänta av testosteronbehandling och substitueras.

## **Läkare 5, läkare på beroendecentrum**

Vill först framhålla att jag inte är någon expert på området. Därtill begränsad erfarenhet av testosteronbehandlade i LARO-behandling.

Vi har börjat uppmärksamma detta mer och mer och fenomenet är sedan länge beskrivet i litteraturen men dåligt kartlagt. Kliniskt är det ett betydande problem. Alla opioider verkar påverka testosteron. När det gäller våra preparat, metadon och buprenorfin så verkar metadon ge mer besvär än buprenorfin. Men båda preparaten kan som opioider ge symptom. I litteraturen beskrivs ibland att påverkan kan vara övergående, men så verkar inte vara fallet alltid. Snarare är det patienterna som resignerar.

Delvis verkar påverkan relaterad till dos av preparat liksom flertalet andra biverkningar.

Det finns ju både kräm för utvärtes smörjning och injektionsterapi. Jag vet att åtagandet innebar en betydande extra kostnad för LARO som man inte riktigt visste hur man skulle hantera. Jag gör så att jag tar prover enligt rekommendation från androlog och frågar ut patienten om testosteronrelaterade symptom i övrigt. Hittar jag sedan positivt prov med lågt testosteron eller låg Testosteron/SHBG kvot remitteras patienten till Reproduktionsmedicinskt Centrum för vidare utredning och bedömning av indikation för behandling. Där undersöks patienten ytterligare med klinisk undersökning, intervju om symptom och nya bekräftande prover tas alltid före besöket. Vi har ett antal som är kunder där nu. RMC anlitar PV för injektionsgivning men följer själva också. Ännu så länge är det inte så många jag remitterat. Genom att utnyttja RMC får vi bästa expertbedömning och undviker dessutom den betydande kostnaden som behandlingen

medför om volymen skulle öka kraftigt. Du kan själv se på [www.fass.se](http://www.fass.se) vad testosteronpreparaten kostar och hur de ges.

Konkreta svar på frågor:

1. Känner inte till någon siffra men sannolikt mycket vanligt om man gör screening. OBS! Många felkällor att beakta dock! Finns begränsad litteratur du kan hitta på Medline etc.

2. Klinisk utfrågning + prover, om positiva remiss till andolog på RMC. Ibland dosreduktion eller preparatbyte. Sexuell olust enbart har många orsaker. Fler preparat än LARO-medel kan ge sexuella biverkningar; t ex antidepressiva.

3. Se svar på fråga ett. Ja. Oklar frekvens. Vanligast på metadon av våra preparat, särskilt i höga doser.”

4. Vet ej, skillnad mellan metadon och buprenorfinpreparat verkar föreligga. Sannolikt ger alla opioider påverkan. Aktiva heroinister är oftast mindre sexuellt aktiva än när de inte är i aktivt missbruk. Så heroin sätter troligen ned driften – om det är via testosteronpåverkan eller andra mekanismer vet jag ej. Nog inte tydligt klarlagt. En aktiv heroinist eller högdosmissbrukare av opioider är ständigt upptagen mentalt av drogsökandet, sexualiteten får som mycket annat en sekundär roll. För att stimulera sexualitet använder man ofta intermittent centralstimulantia som kokain eller amfetamin (ett vanligt svar från patienterna).

5. Ja, definitivt och troligen ett mycket förbiset område då det oftast rör sig om unga sexuellt aktiva personer med behov samt önskan om att skaffa barn, särskilt när man kommit in i och fungerar i vår behandling i övrigt. Många har även nytta av Viagra-generika eller liknande medel, dvs sildenafil, tadalafil eller vardenafil. Finns nu som billigare generika men ger inte rabatt inom förmånen utan patienten får själv bekosta behandlingen. Ger jag särskilt om patienten har erektionsbesvär men lust kvar, kan ibland väcka lusten till liv igen genom förbättrad förmåga/självförtroende etc.

## Läkare 6, läkare på beroendeklinik

1) Jag har svårt att ange ett procenttal, men min bedömning är att siffran är hög. Framförallt gäller det de som substitueras med metadon - alltså en skillnad mellan olika opioider, vilket du ju berör i senare fråga.

2) Första steget är inte att behandla utan att a) sänka metadondos - finns ett samband med hög dos b) byta till substitutionsbehandling med buprenorfin. Jag skulle vilja säga att 3e hands alternativet är substitutionsbehandling med testosteron. Vi remitterar då till endokrinologen och det vanliga är att patienten får Nebido-injektioner. Vi behandlar alltså patienter med fungerande substitutionsbehandling (avser framförallt metadon), men ej de som är i aktivt missbruk.

3) Bedömning är att problemet är störst vid substitutionsbehandling med metadon. Problemet är mindre vid buprenorfin, som ju är en partiell opioidagonist. Troligtvis är problemet lika stort hos heroinberoende personer som hos de som behandlas med metadon, men här finns ju ett problem; heroinberoende är ett så tungt beroende och andra problem slår ut detta.

4) Ja, när det gäller metadon. Mindre problem med buprenorfinpreparaten.

5) Ja, absolut. Hypogonadism påverkar också psykiskt på ett sätt som påminner om depression. Positiva effekter handlar om sexualitet, psykiskt mående, ork/drive och även att de kvinnliga dragen minskar. Negativt är att patienterna ibland upplevs som mer aggressiva. Jag tror ev att detta inte beror på testosteronet i sig utan på att en del av våra patienter är vana att använda sin aggressivitet för att få igenom sin vilja. I dessa fall har det handlat om att man vill ha sina Nebido-injektioner tätare än vad som är ordinerat.

Det är ingen biverkan att tappa Nebido-injektioner på spårvagnen, men det kan ändå visa på svårigheten med att behandla intravenösa missbrukare med injektioner. Min åsikt är att patienterna inte själva ska få ha hand om ampullerna.

## Läkare 7, specialist i psykiatri

Jag är doktor på en LARO mottagning där vi behandlar patienter med opiatsubstitution, Buprenorfin och Metadon. Jag tänkte försöka svara på dina frågor utifrån min kliniska erfarenhet. Jag har arbetat specifikt 3-4år med opiatberoende patienter.

Vi frågar nog alldeles för sällan efter tecken på hypogonadism. Jag kan inte påminna mig att jag någonsin utrett annat än Metadon patienter för testosteronbrist.

Patienterna tar ibland upp detta ämne själv oftast om de har träffat en partner som inte själv har underhållsbehandling och därför vill ha sex.

Många patienter har en partner som själva har underhållsbehandling och tackar nej till att bli utredda då dem säger att de tycker att det känns skönt att slippa "det där med sex". De patienter där jag själv påkallat utredning har oftast varit dystyma och haft depression där antidepressiva ej hjälpt. Samtliga Metadon patienter jag prov tagit har haft testosteronbrist, dessa remitterar vi då till andrologen som sköter behandlingen. Min erfarenhet är att de av våra patienter som orka sköta denna behandling och kontakten med andrologen har blivit piggare och mått bättre psykiskt förutom att deras libido kommit åter.

## Läkare 8, endokrinolog/androlog

1. Hos män som behandlas med höga doser opiater är hypogonadism vanligt. Detta beror på att opiater har en hämmande effekt framförallt på den överordnade styrning av testiklarnas testosteronproduktion. Samma förhållanden gäller kvinnor som i motsvarande situation förlorar menstruationer.
2. Allt fler har lärt sig att opiat behandling ger en sänkning av testosteronnivåerna till nivåer där symtom på brist är vanligt. Dock är det på det stora hela få som får behandling med testosteron även om de skulle behöva det.
3. Det skiljer sig mellan opiater hur kraftigt hämmande effekt de har. Partiella agonister som subutex (buprenorfin) ger sällan upphov till hormonpåverkan. Antagonister som metadon, fentanyl, morfin har potent horondämpande effekt.
4. Om du menar hypogonadism som sjukdomen så är det typen av opiater som ger varierande hämning. Dock är de personer som behandlas med opiater ofta drabbade av någon sjukdom vilken i sig kan öka risken för hypogonadism t.ex cancersjukdom där man genomgått behandling med cytostatika och/eller strålbehandling.
5. Ja, vid behandling återställs androgenberoende funktioner. Detta gäller anabola effekter. Testosteronbrist bidrar till muskelförlust och därmed påverkan på fysisk kapacitet. Behandling leder till ökning av muskelmassa. Effekt på CNS av testosteronbehandling är ökad mental energi, minskad depressionstendens, återkomst av sexuell lust och funktion. Det mest intressanta är att den smärtlindrande effekten av opiater förbättras om man behandlar hypogonadism med testosteron.





Kemiska institutionen  
901 87 Umeå, Sweden  
Telefon : 090-786 50 00  
Texttelefon 090-786 59 00  
[www.umu.se](http://www.umu.se)