

En kartläggning av testosteronförskrivning – aktuell statistik från Sverige och övriga Norden, kostnader, en global litteraturöversikt samt etiska reflektioner

[Prescription of Testosterone in Sweden 2001-2020: Trends, Costs, Ethics, and a Systematic Review of Studies on Off-Label Use]

- Lars Breimer, Petros Nousios, Rolf Ahlzén, Louise Olsson
HTA-enheten Camtö

Följande personer har bidragit till rapporten

Litteratursökning: Liz Holmgren, Medicinska biblioteket, Örebro universitet

Läkemedelsstatistik: Louise Olsson, Petros Nousios

Hälsoekonomi: Petros Nousios

Systematisk litteraturöversikt: Lars Breimer, Louise Olsson

Etik: Rolf Ahlzén

Layout: Camilla Mortyr, Tryckeriet, Region Örebro län

Samtliga författare rapporterar avsaknad av jäv i relation till rapportens innehåll.

Extern granskning

Michael Andresen, överläkare, Läkemedelscentrum, Region Örebro Län

Richard Nagy, Specialistläkare, Rehabiliteringsmedicin, Region Gävleborg,

Allmänmedicinsk och psykiatrisk konsult, Kriminalvården i Gävle

Niclas Abrahamsson, Överläkare, Sektionschef Endokrin, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Vi framför vårt varma tack till

- Mikael Hoffman, läkare och VD för stiftelsen NEPI (nätverk för läkemedelsepidemiologi) som bistått med datauttag från E-hälsomyndighetens analysverktyg Concise och med anvisningar om nordiska datakällor samt granskat redovisade uppgifter om expediering av testosteron.
- Överläkare Anna-Karin Åkerman och överläkare, docent Jeanette Wahlberg, Endokrinologi- och diabetessektionen, VO Medicin, Universitetssjukhuset, Örebro för sammanställning av den medicinska faktarutan.
- Anna Linko-Parvinen, överläkare, med dr, MLA klinisk kemi och hematologi, laboriemedicin (Tykslab), Åbo Universitetssjukhus, ordförande i Finsk förening för klinisk kemi för initial hjälp med statistik från Finland och Jens Petter Berg, professor och expert på endokrinologi, Department of Medical Biochemistry, Oslo University Hospital för initial hjälp med statistik från Norge.

Rapporten publiceras på

<https://www.regionorebrolan.se/camto>

HTA-enheten Camtö

Universitetssjukhuset Örebro

701 85 Örebro

Mailadress: camto@regionorebrolan.se



Översikt HTA-metod

- ✓ PICO
- ✓ Systematisk litteratursökning
- ✓ Flödesschema
- Relevansgranskning SÖ
- ✓ Relevansgranskning primärstudier
- ✓ Redovisning av studier exkluderade på fulltextnivå
- Kvalitetsgranskning SÖ
- ✓ Kvalitetsgranskning primärstudier
- ✓ Tabellering av extraherade data
- ✓ Narrativ analys
- Metaanalys
- GRADE
- ✓ Etik
- ✓ Hälsoekonomi
- ✓ Pågående studier
- ✓ Expertmedverkan
- ✓ Intern granskning
- ✓ Extern granskning

Förkortningar

| | |
|---------------------|--|
| AAS | Anabola androgena steroider |
| AUP | Apotekets utförsäljningspris |
| DDD | Definierade dygnsdoser. En måttenhet som fastställs för varje substans av WHO. Det motsvarar den förmodade genomsnittliga dygnsdosen då ett läkemedel används av vuxen vid läkemedlets huvudindikation. Används för att följa användning av ett läkemedel över tid. DDD innebär inte automatiskt ekvipotens och bör användas med försiktighet bland annat vid studier av fr a barn och äldre med annan dosering. |
| DDD/TIND | DDD per 1000 invånare och dag, dvs motsvarar det genomsnittliga antalet definierade dygnsdoser som en population om 1000 invånare dagligen behandlas med. |
| FSH, LH | Follikelstimulerande och luteiniserande hormon från hypofysen som stimulerar könskörtlar (s k gonadotropiner). |
| KPP | Kostnad-per-patient; databas hos Sveriges Kommuner och Regioner |
| NEPI | Nätverk för läkemedelsepidemiologi |
| SALAR | Swedish Association of Local Authorities and Regions, Sveriges kommuner och regioner (SKR) |
| SHBG | Sex hormone binding globulin |
| TIND | Tusen invånare och dag |
| TRT | Testosterone replacement therapy |
| Årsprevalens | Antal patienter som fått minst ett recept expedierat av aktuellt läkemedel under ett kalenderår. Årsprevalensen är normalt högre eller avsevärt högre än punktprevalensen, dvs den andel av befolkningen som behandlas med aktuellt läkemedel en given dag. |

Innehåll

| | |
|---|-----------|
| Abstract | 6 |
| Populärvetenskaplig sammanfattning | 7 |
| Medicinsk faktaruta om hypogonadism och lågt S-testosteron | 8 |
| 1 Praxiskartläggning | 9 |
| 1.1 Incidens hypogonadism E 29 | 9 |
| 1.2 Förskrivning av testosteron i Sverige år 2000-2020 | 12 |
| 1.3 Förskrivning av testosteron i Finland, Norge och Danmark | 22 |
| 1.4 Laboratorieanalyser S-testosteron | 26 |
| 2 Hälsoekonomiska aspekter | 28 |
| 2.1 Försäljning av testosteron | 28 |
| 2.2 Läkemedelskostnader och förmånssystemet | 29 |
| 2.3 Kostnader för diagnostik och läkarbesök vid hypogonadism | 31 |
| 2.4 Diskussion | 35 |
| 3 Systematisk litteraturoversikt | 38 |
| 3.1 Bakgrund | 38 |
| 3.2 Metod | 39 |
| 3.3 Resultat | 41 |
| 3.2 Diskussion | 46 |
| 4 Etik | 48 |
| 4.1 Etiska aspekter på förskrivning av läkemedel | 48 |
| 4.2 Autonomi, evidens och prioritering | 48 |
| 4.3 Etisk diskussion och slutsats | 49 |
| 5 Sammanfattande diskussion | 50 |
| 6 Kunskapsluckor | 53 |
| Appendix | 54 |
| Appendix 1 Number of men prescribed G03BA03 filled at pharmacies per region 2006-2020 | 54 |
| Appendix 2 Number of men per 1000 prescribed G03BA3 filled at pharmacies per region 2006-2020 | 55 |
| Appendix 3 Number of dispensations of G03BA3 per region 2006-2020 | 56 |
| Appendix 4 Number of dispensations of G03BA3 per 1,000 men and region 2006-2020 | 57 |
| Appendix 5 Search strategy | 58 |
| Appendix 6 Excluded studies | 60 |
| Appendix 7 Risk of bias assessment | 62 |
| Appendix 8 Ongoing studies | 63 |

Abstract

Introduction

Testosterone replacement therapy (TRT) is only approved for hypogonadism, yet increasing prescription rates have been observed in some parts of Sweden.

Methods

Hypogonadism (E 29) reported to the out-patient specialized care registry at the National Board of Health and Welfare, and prescription data on TRT from the Swedish Prescribed Drug Register and eHälsomyndigheten for the last 20 years were collected. Medline and Embase were searched for primary studies on this topic up to 17th March, 2021. PRISMA guidelines were followed, risk of bias assessed and a narrative analysis carried out.

Results

The reported incidence of hypogonadism increased from 9 to 69 per 100 000 men for all Sweden in 2001-20, and most substantially among men aged 45-64 years. There were large regional differences.

The proportion of men who had at least one prescription of TRT filled in 2001 vs 2020 increased from 1.8 per 1000 to 4.4, with large regional differences. The number of DDD filled at pharmacies per 1000 men increased from 0.9 in 2000 to 2.9 in 2020 and since 2016, men aged 45-64 are prescribed at the highest rates.

In 2020, 75% of TRT (73/98 million SEK) was reimbursed by the pharmaceutical benefits scheme and 60% of TRT was prescribed via public health care.

Seven relevant studies were identified and similar increasing prescription rates of TRT were reported from e.g. USA and Australia.

Conclusion

Further investigation of this complex and ongoing phenomenon is warranted. It involves challenging differential diagnoses, increasing expectations of fitness, addiction and possibly medical ethics.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Sjukdomar och skador på testiklarna kan orsaka mycket låga testosteronhalter (hypogonadism). Hypogonadism är den enda godkända indikationen för förskrivning av testosteron på recept. Med stigande ålder minskar testosteronproduktionen successivt men i vilken utsträckning det ska ersättas med läkemedel är betydligt mer svårbedömt och för de allra flesta män behövs det inte. Vi använde officiell statistik från bland annat Socialstyrelsen, Läkemedelsregistret och eHälsomyndigheten för att ta reda på mer.

Under de senaste 20 åren har antalet män som rapporteras med hypogonadism ökat påtagligt. Särskilt bland män i medelåldern mellan 45-64 år ser ökningen anmärkningsvärd ut. Vidare är det stora skillnader mellan olika delar av landet.

Det noteras också en ökad förskrivning av testosteron på recept, framför allt till män i åldern 45-64 år. Stora geografiska skillnader ses, med störst förskrivning i Stockholm/Gotland-regionen. Läkemedelsförmånssystemet ersätter 75 % av försäljningen av testosteron och 60 % förskrivs ifrån regionerna.

Vi sökte efter vetenskaplig litteratur kring förskrivning av testosteron. Sju relevanta studier påträffades vilka visar att en ökande förskrivning av testosteron pågår i ett flertal länder över världen. Försök från myndigheter att dämpa förskrivningen har mestadels endast medfört en tillfällig nedgång. TV-reklam för läkemedel riktat direkt till allmänheten, som är tillåtet i vissa länder, nämns som en bidragande faktor.

Sammanfattningsvis har denna kartläggning visat en betydligt ökad aktivitet relaterat till testosteron-användning, i Sverige såväl som utomlands, vilket väcker många frågor om bakomliggande orsakssammanhang. Det berör svårigheter som att ställa rätt diagnos, ökande förväntningar på ”ungdomlighet”, och möjligen missbruk av anabola steroider och etiska tveksamheter. Utvecklingen inger oro och bör klarläggas närmare.

Medicinsk faktaruta om hypogonadism och lågt S-testosteron

Överläkarna Anna-Karin Åkerman och Jeanette Wahlberg, Endokrinologi- och diabetessektionen, Universitetssjukhuset Örebro

Det finns sjukdomstillstånd där testosteronbehandling uppenbart är indicerat. Det kan t ex röra sig om sällsynta avvikelser i uppsättningen av könskromosomer, direkt påverkan på testiklarna eller sjukdomar i hypofys/hypothalamus, dvs de organ som skickar signaler till testiklarna att börja producera testosteron.

Med ökande ålder hos män stiger gonadotropinnivåerna från hypofysen (FSH och LH) och testosteronnivåerna sjunker. Testosteronnivåerna hos män mellan 70-80 år är ca 30 % lägre än hos män i 40-45 års ålder och det bedöms vara en kombination av både primär och sekundär hypogonadism. Sex hormone binding globulin (SHBG) stiger med ökande ålder (och ökande vikt) och den fria testosteronandelen blir då lägre. I motsats till hos kvinnor inträder dock inte en i det närmaste total brist på könshormonet, dvs det finns inte någon direkt manlig motsvarighet till kvinnans menopaus.

Det finns inga säkra kliniska konsekvenser av sjunkande testosteronvärden hos äldre män kända. Det är därmed inte klarlagt om behandling av äldre män med testosteron gör någon nytta utöver placeboeffekten. En ökad förekomst av prostatacancer hos äldre män måste också beaktas, då testosteronbehandling oftast är kontraindicerad vid denna diagnos.

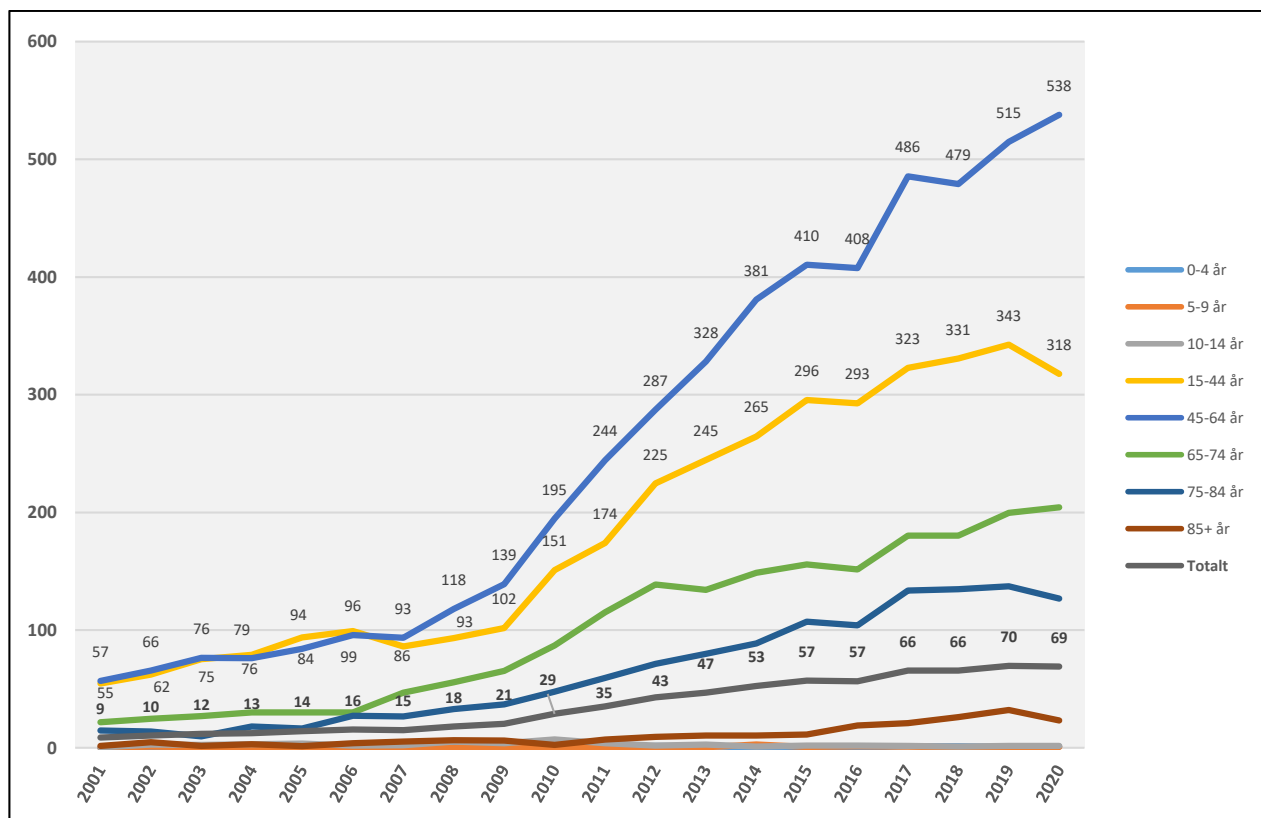
Övervikt och fetma, oaktat ålder, bidrar till lägre total testosteronnivå sekundärt till lägre LH-nivåer (sekundär hypogonadism). Även alkohol påverkar testosteronnivåerna, liksom vissa läkemedel som kortison eller missbruk av opioider. Vid missbruk av anabola steroider (liksom vid intag av testosteronpreparat) hämmas kroppens egen produktion av testosteron. Det påverkar även spermieproduktionen som paradoxalt nog minskar vid tillförsel av testosteron utifrån. Det kan ta tid (upp till ett år) för kroppen att återfå normal testosteronproduktion efter att den pressats tillbaka av hormontillförsel utifrån.

S-testosteron ska kontrolleras fastande på morgonen då det finns en dygnsvariation och matintag sänker testosteronnivån. En svårighet vid bedömning av testosteronvärden är att det råder oklarhet om den nedre gränsen för ett acceptabelt värde. Över 12 nmol /L bedöms normalt och vid <8 nmol /L bedöms sannolikt brist föreligga. Intervallet mellan 8-12 nmol/L betraktas som en gråzon. Man bör i de fall där det råder tveksamhet om testosteronvärdet är acceptabelt beräkna "fritt testosteronindex" utifrån SHBG-värdet. Slutligen föreligger en individuell känslighet för testosteron på receptornivå och koncentration i blodet speglar därmed endast en aspekt. Laboratorievärden måste värderas tillsammans med en komplett klinisk kartläggning.

1 Praxiskartläggning

1.1 Incidens hypogonadism

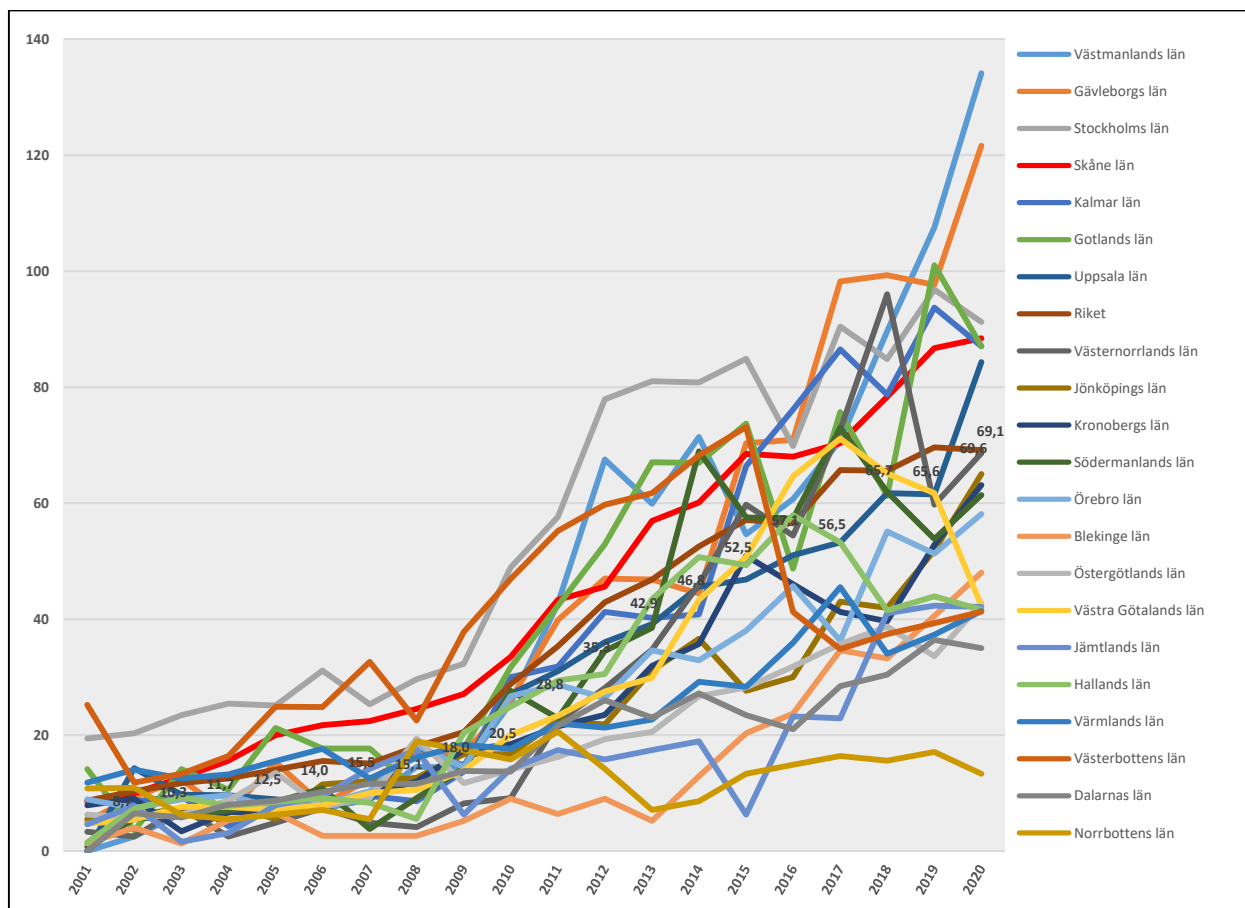
Enligt Socialstyrelsens register över specialiserad öppenvård med statistik sedan 2001 har antal män som årligen diagnosticeras med hypogonadism E 29 (rubbningsar i testiklarnas funktion) ökat påtagligt från 382 år 2001 till 3600 män år 2020 [1]. Det motsvarar en ökning från 9 till 69 per 100 000 män och år (Figur 1 grön linje). Siffrorna måste dock tolkas med försiktighet då registreringen blivit bättre och mer nogsam med åren. Det framkommer emellertid att ökningen inte varit likartad i alla åldersgrupper (Figur 1). I de yngsta åldersgrupperna 0-4 respektive 5-14 år fluktuerar incidensen något mellan åren, men återfinns oförändrat på en mycket låg nivå. Hypogonadism har ökat mest i åldersgruppen 45-64 år från ca 50 till ca 500 per 100 000 män per år mellan 2001 och 2020. Ökningen har varit oförändrat brant under den senare delen av perioden. Diagnosen hypogonadism förefaller därmed vanligast bland män 45-64 år, följt av åldersgruppen 15-44 år.



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

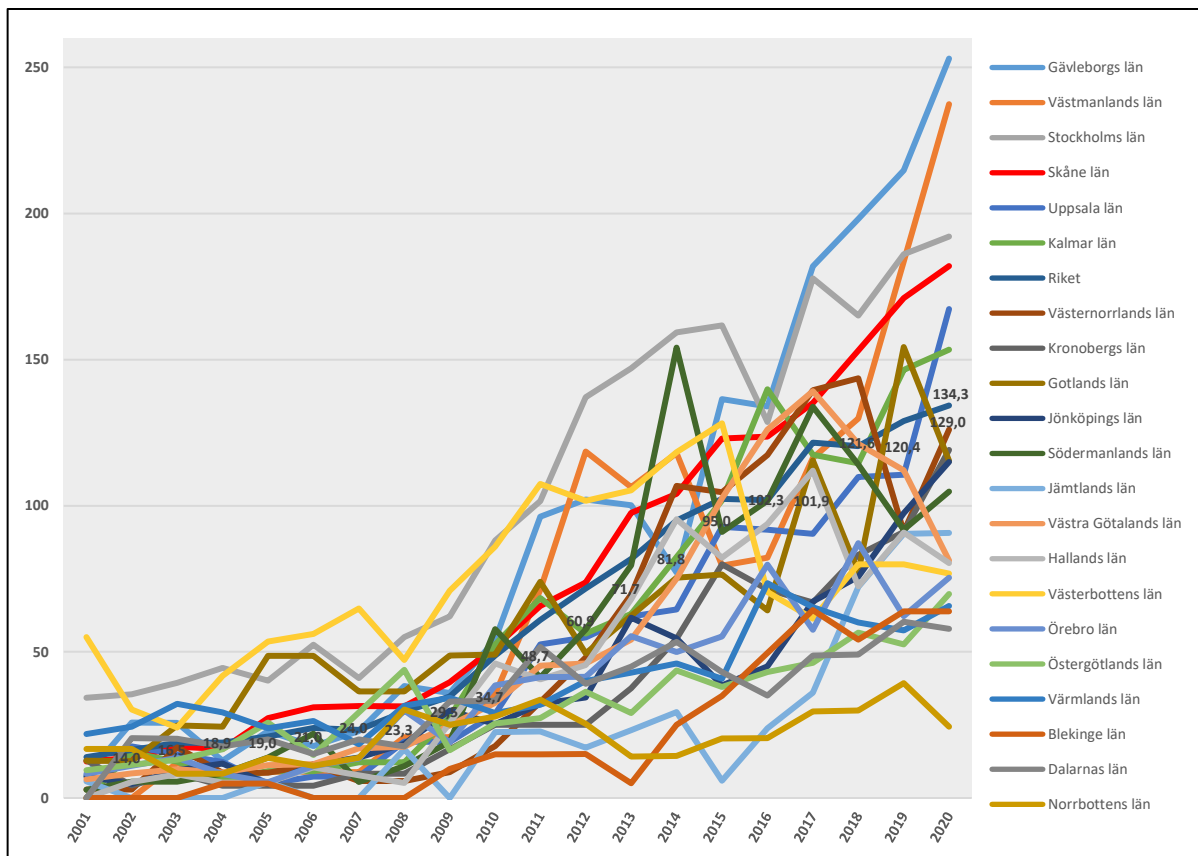
Källa: [1]

Diagnosen hypogonadism varierar vidare mellan olika regioner. Det är en tiofaldig skillnad (korrigerat 220309) mellan Norrbotten, där ca 13/100 000 män diagnosticerades med hypogonadism år 2020 i jämförelse med ca 130/100 000 i Västmanland samma år (Figur 2). Det bör dock påpekas att inrapporterad statistik inte justerats för skillnader i ålderssammansättning mellan de olika regionerna.



Figur 2 Hypogonadism E 29 per 100 000 män (alla åldrar), kalenderår och län
Källa: [1]

Avgränsat till män i åldern 45-64 år noteras dock även specifikt för denna åldersgrupp en påtaglig variation av diagnosen hypogonadism från ca 24/100 000 i Norrbotten till ca 250/100 000 i Gävleborg år 2020 (Figur 3).



Figur 3 Hypogonadism E 29 per 100 000 män i åldern 45-64 år per kalenderår och län
Källa: [1]

Sammanfattning diagnos hypogonadism

Det är en stor geografisk spridning vad gäller incidens av hypogonadism och den förefaller också ha ökat, framför allt bland medelålders män. Mönstret gör att det ter sig mindre troligt att enbart biologiska faktorer ligger bakom förändringarna.

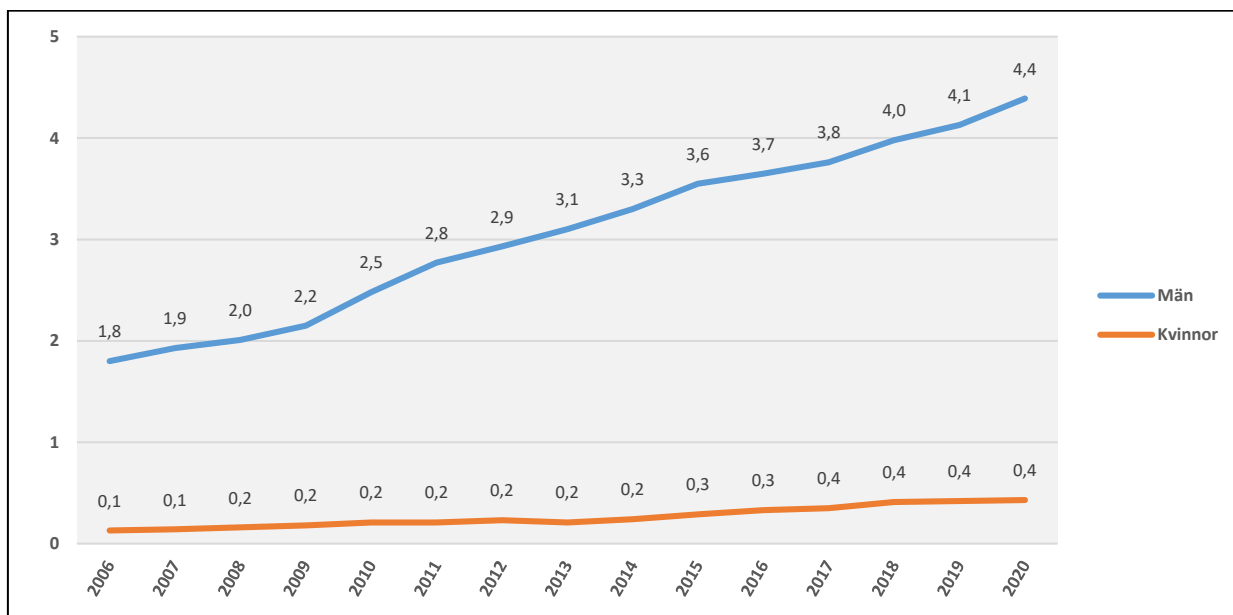
1.2 Förskrivning av testosteron i Sverige år 2000-2020

Förskrivning av testosteron redovisas nedan på två olika sätt. Det ena måttet baseras på redovisning av individdata för årsprevalens av förskrivning, dvs antal individer som fått ett recept på testosteron expedierat vid minst ett tillfälle per år. Information om detta har hämtats från Läkemedelsregistret vid Socialstyrelsen som har data tillgängliga från 1 juli 2005 [2]. Ett annat mått för att beskriva förskrivning av testosteron är genom officiellt tillgänglig volymstatistik för åren 2000-2020 över antal DDD, expeditioner och kostnader.

Definitionen av DDD för testosteron (G03BA03) har fastställts av WHO [3]. Information om volym förskriven DDD av testosteron har inhämtats från eHälsomyndighetens databas Concise [4].

1.2.1 Årsprevalens

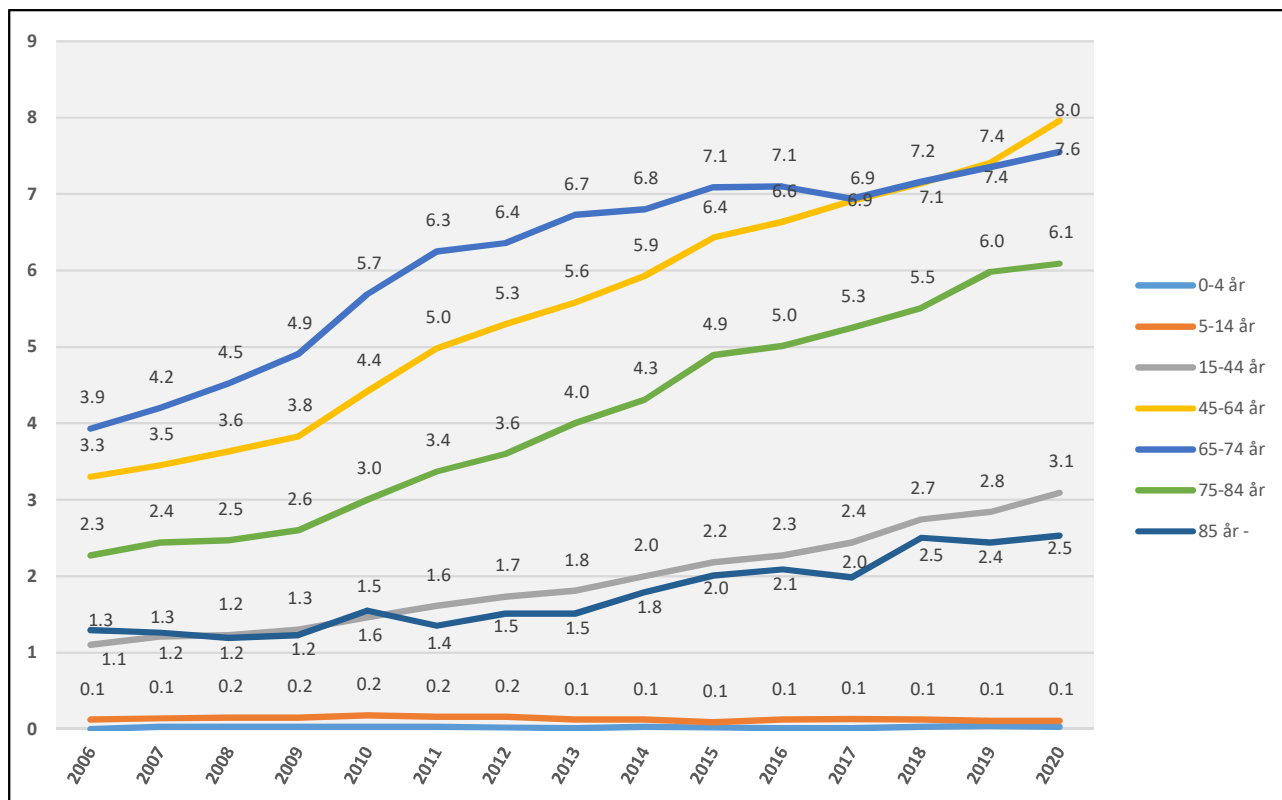
Antal män per 1000 som fått minst ett testosteronrecept expedierat per år har ökat från 1,8 under år 2006 till 4,4 år 2020 (Figur 4). Andel kvinnor i motsvarande situation är mycket låg, även om en viss ökning kan ses under de senaste fem åren. År 2020 hämtade 0,4 per 1000 kvinnor ut minst ett recept på testosteron. I absoluta tal motsvarar detta 590 kvinnor och 8073 män år 2006 samt 2 200 kvinnor och 22 806 män år 2020. Ytterligare statistik avseende män redovisas i Appendix 1-4.



Figur 4 Antal män respektive kvinnor 0-85+ år per 1000 med minst en expediering av testosteron på recept per kalenderår under perioden 2006-2020.

Källa: [2]

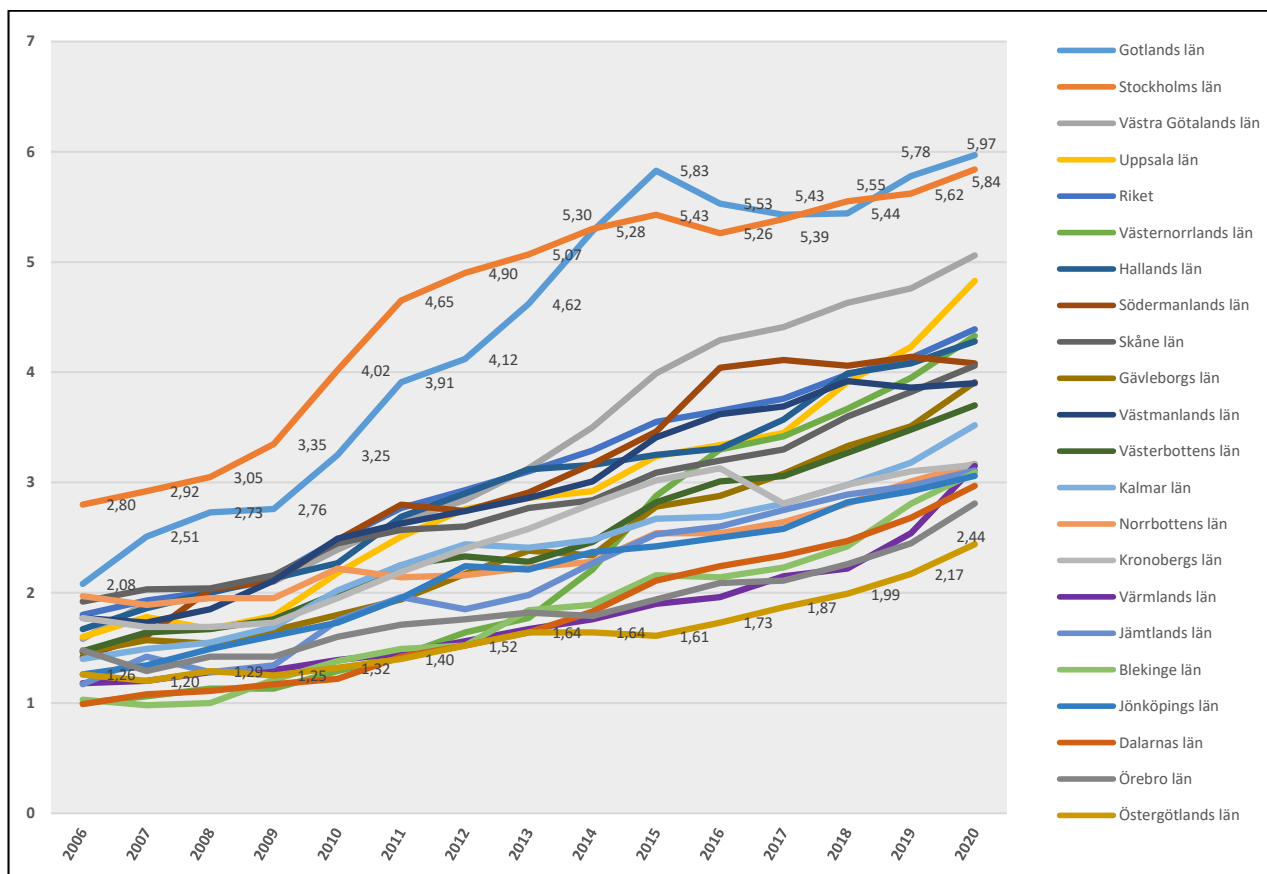
I de yngsta ålderskategorierna är det i synnerhet för 0-4 år och även för 5-14 år oförändrat under hela perioden en mycket liten andel som fått ett testosteronrecept expedierat (Figur 5). Även bland de äldsta männen från 85 år och uppåt är förskrivningen på en låg nivå. Män i åldern 65-74 år har länge legat högst i andel som fått ett testosteronrecept expedierat men år 2020 passerade åldersgruppen 45-64 år förbi.



Figur 5 Antal per 1000 män i respektive åldersgrupp med minst en expediering av recept på testosteron under år 2006-2020

Källa: [2]

Under 2006-2020 har andelen män som fått minst ett testosteronrecept expedierat per år legat högst i Stockholm, sedan år 2014 i sällskap med Gotland (Figur 6). Östergötland har däremot haft lägst i andel män som fått testosteronrecept expedierat. Även i Örebro har en relativt sett låg andel män hämtat ut testosteronrecept, i synnerhet under de senaste åren.

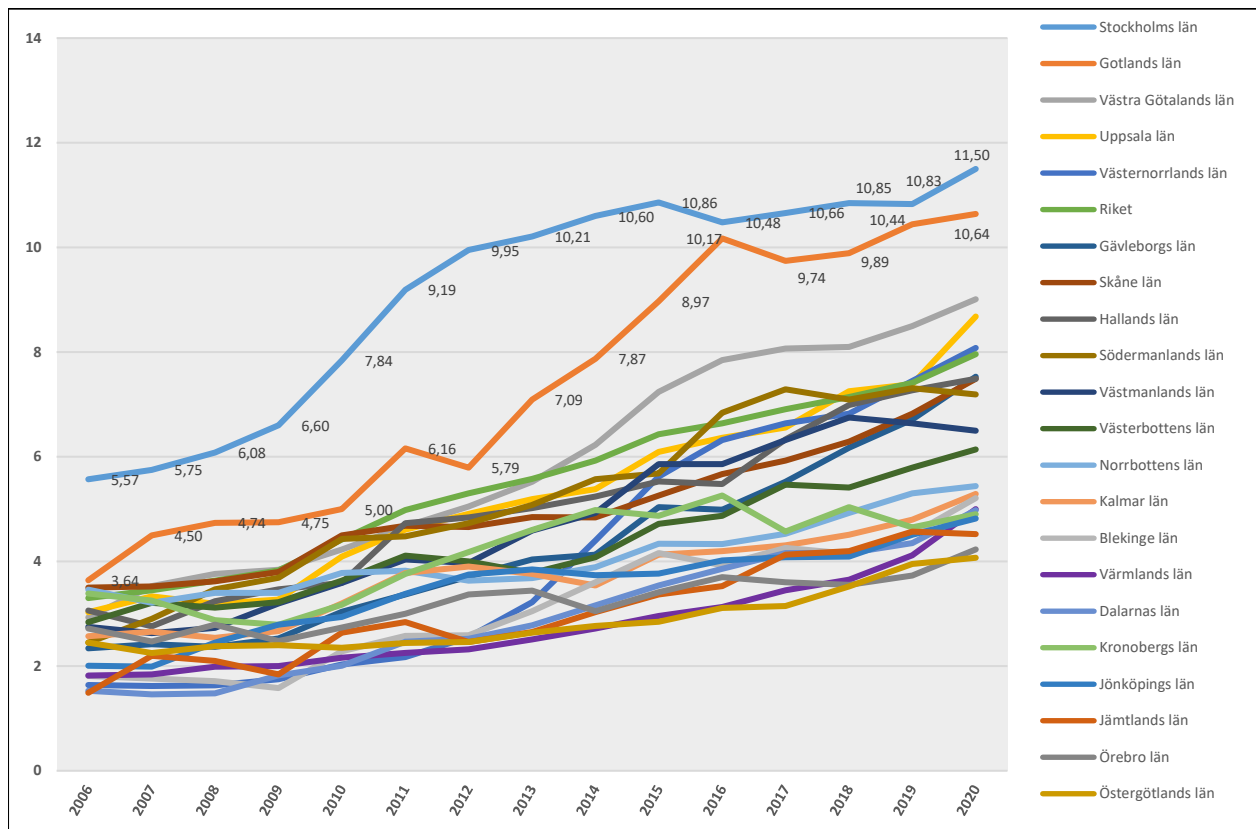


Figur 6 Antal män per 1000 alla åldrar som fått minst ett testosteronrecept expedierat per region under år 2006-2020

Källa: [2]

Uppgifterna är inte justerade för skillnad i ålderssammansättning mellan de olika regionerna.

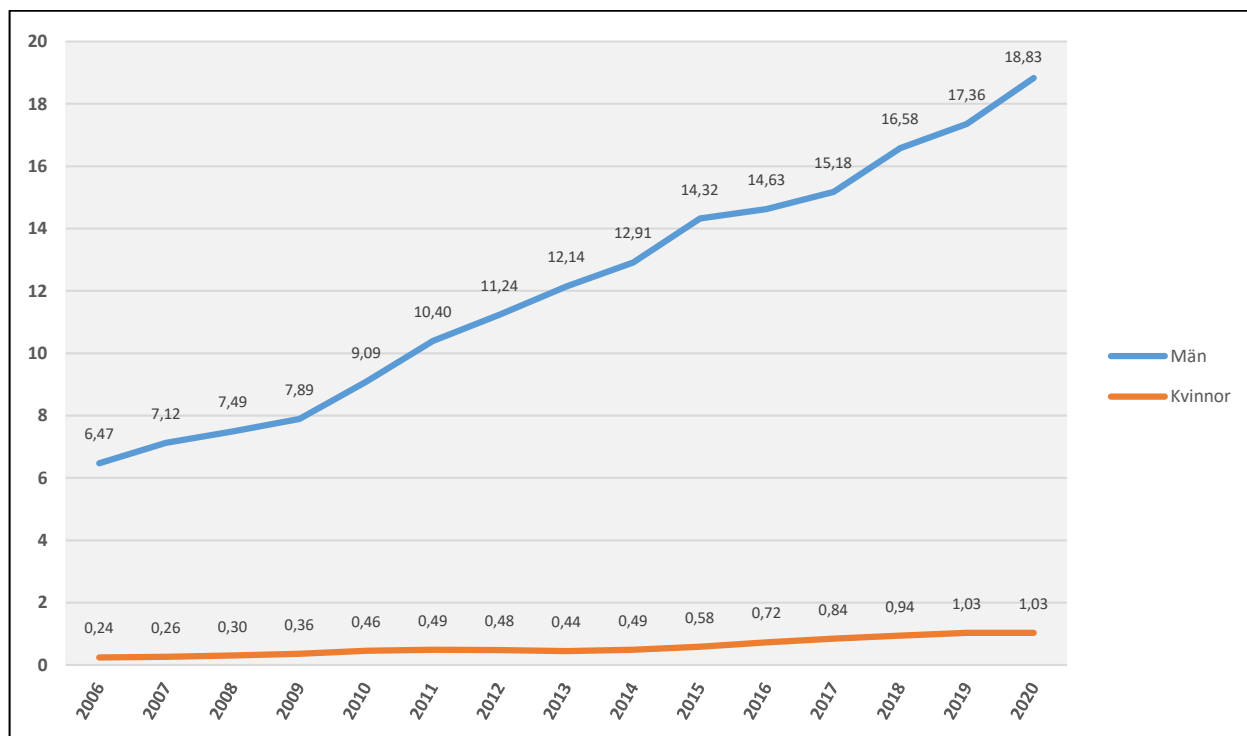
Förskrivningsstatistik specifikt stratifierat på åldersgruppen 45-64 år uppvisar emellertid ett mycket likartat mönster (Figur 7). Det framkommer att i Stockholms län har ≥ 1 % av medelålders män 45-64 år fått minst ett recept expedierat per år sedan år 2013.



Figur 7 Antal män per 1000 45-64 år som fått minst ett testosteronrecept expedierat per region under år 2006-2020

Källa: [2]

Ur Socialstyrelsens statistik kan även inhämtas data över antal expedieringar av testosteron per 1000 individer. Det ger också en tydlig bild av ökad användning bland män (Figur 8).

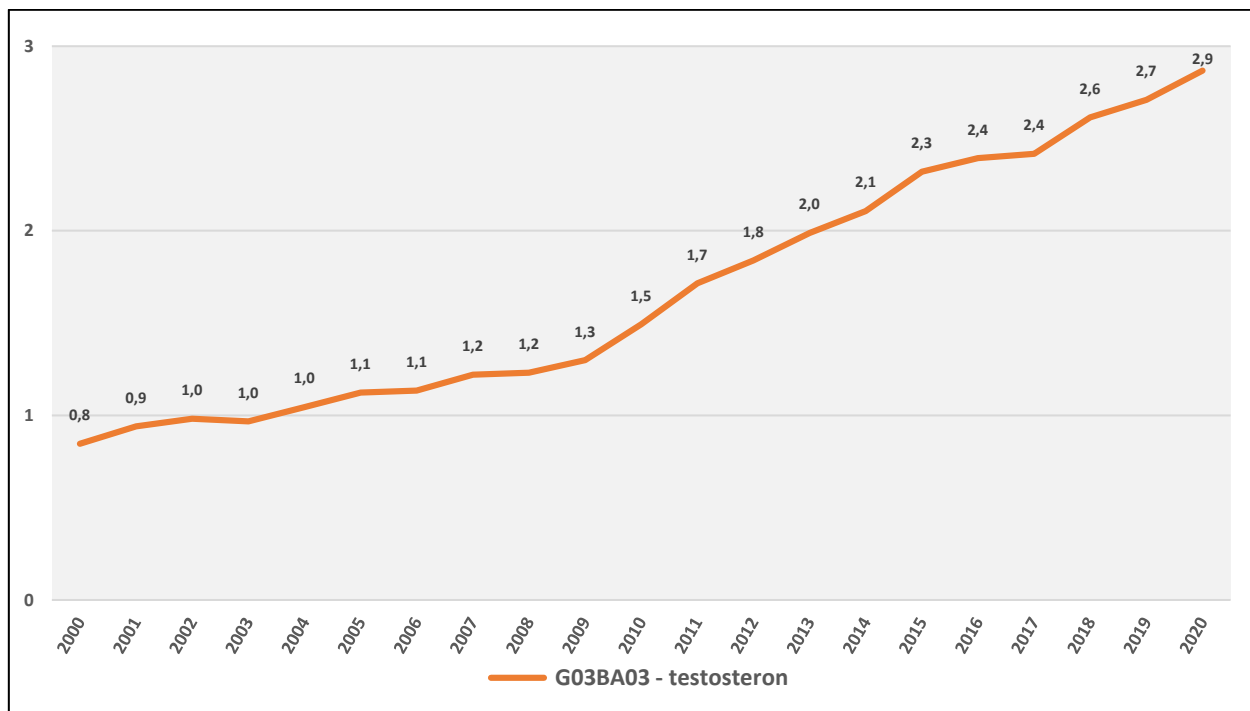


Figur 8 Antal expedieringar av testosteron per 1000 män respektive 1000 kvinnor alla åldrar år 2006-2020
Källa: [2]

1.2.2 Förskrivning av testosteron via redovisning av volymstatistik (DDD)

Antal förskrivna DDD av testosteron (G03BA03) till män ökade från 1 356 760 DDD år 2000 till 5 453 679 DDD år 2020, dvs en ökning med 302 %. Antal expedierade DDD under 2020 fördelades på 97 843 expedieringar, eller med andra ord i genomsnitt 56 DDD/expeditionstillfälle och 239 DDD/ behandlad man. I genomsnitt expedierades testosteron 4,3 gånger per behandlad man under 2020. Endast en mindre del (3,2 %) av expedieringarna skedde via dosförpackade läkemedel [4]. Sammantaget talar detta för att en stor del av männen behandlas under lång tid med testosteron.

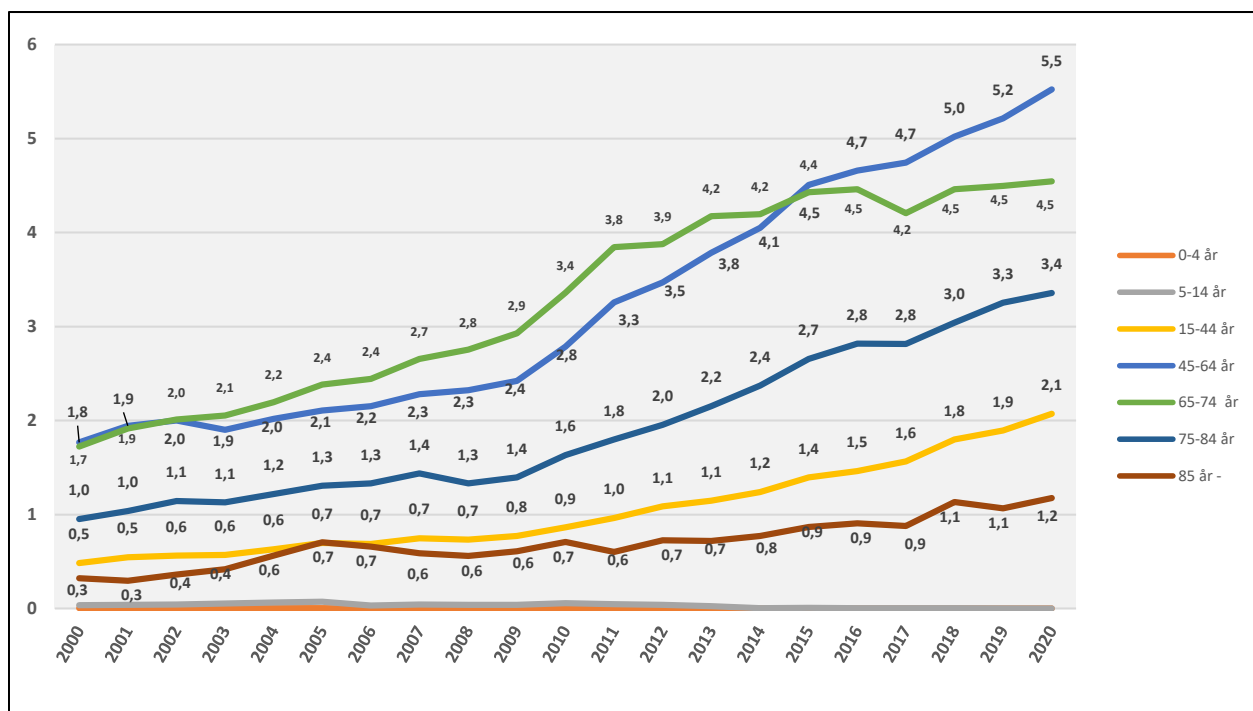
Samtidigt med en ökad mängd förskrivna (expedierade) testosteron ökade också dock den manliga befolkningen i Sverige med 19 % (från 4 392 753 år 2000 till 5 222 847 individer mellan år 2000-2020) [5]. Nedan redovisas därför endast expedierad mängd testosteron i DDD/TIND.



Figur 9 Förskrivning av testosteron DDD/1000 män och dygn i Sverige, alla åldrar, 2000-2020

Källa: [4]

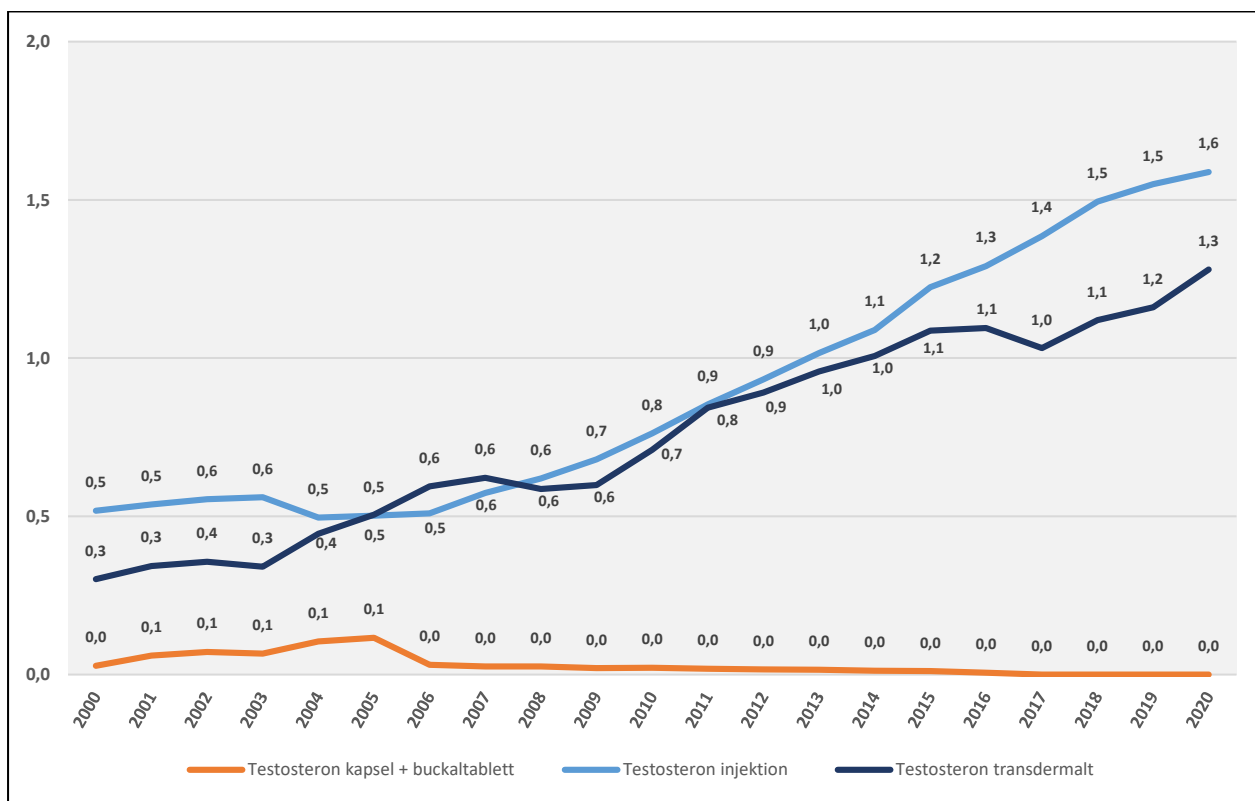
I de två yngsta åldersgrupperna återfinns förskrivningen på ytterst låga nivåer under hela perioden 2000-2020 medan den ökat i samtliga övriga åldersgrupper (Figur 10). Män i åldern 45-64 år (klarblå linje) har haft en brant ökning sedan 2010 och förskrivs nu flest DDD/1000 och dygn, år 2020 motsvarande 5,5 DDD/TIND. Bland män 65-74 år (grön linje) har däremot förskrivning mätt i antal DDD/1000 och dygn varit relativt oförändrad under de senaste fem åren. Det överensstämmer med utvecklingen för årsprevalens för testosteron (andel med minst ett expedierat recept per år; se Figur 5).



Figur 10 Förskrivning av testosteron DDD/1000 män och dygn i Sverige, alla åldrar, 2000-2020

Källa: [4]

Testosteron till män i gelform mätt i DDD/TIND ökade 326 % (från 0,30 till 1,28) mellan år 2000 och 2020 och för injektionsform med 206 % (från 0,52 till 1,59) (Figur 11). Förskrivningen av testosteron i gelform DDD/1000 och dygn var någorlunda lika med injektioner under 2005-2008 men därefter har testosteron för injektionsbruk blivit alltmer vanligt mätt i DDD. Förskrivningen av testosteron för peroralt bruk till män har helt upphört sedan några år. Mätt i antal expeditioner per 1000 män och år ökade testosteron totalt med 305 % (från 4,6 år 2000 till 18,8 år 2020) (se även Figur 8). Antal expeditioner för gel ökade med 626 % (från 1,1 till 8,2) och injektion med 191 % (från 3,4 till 9,8).

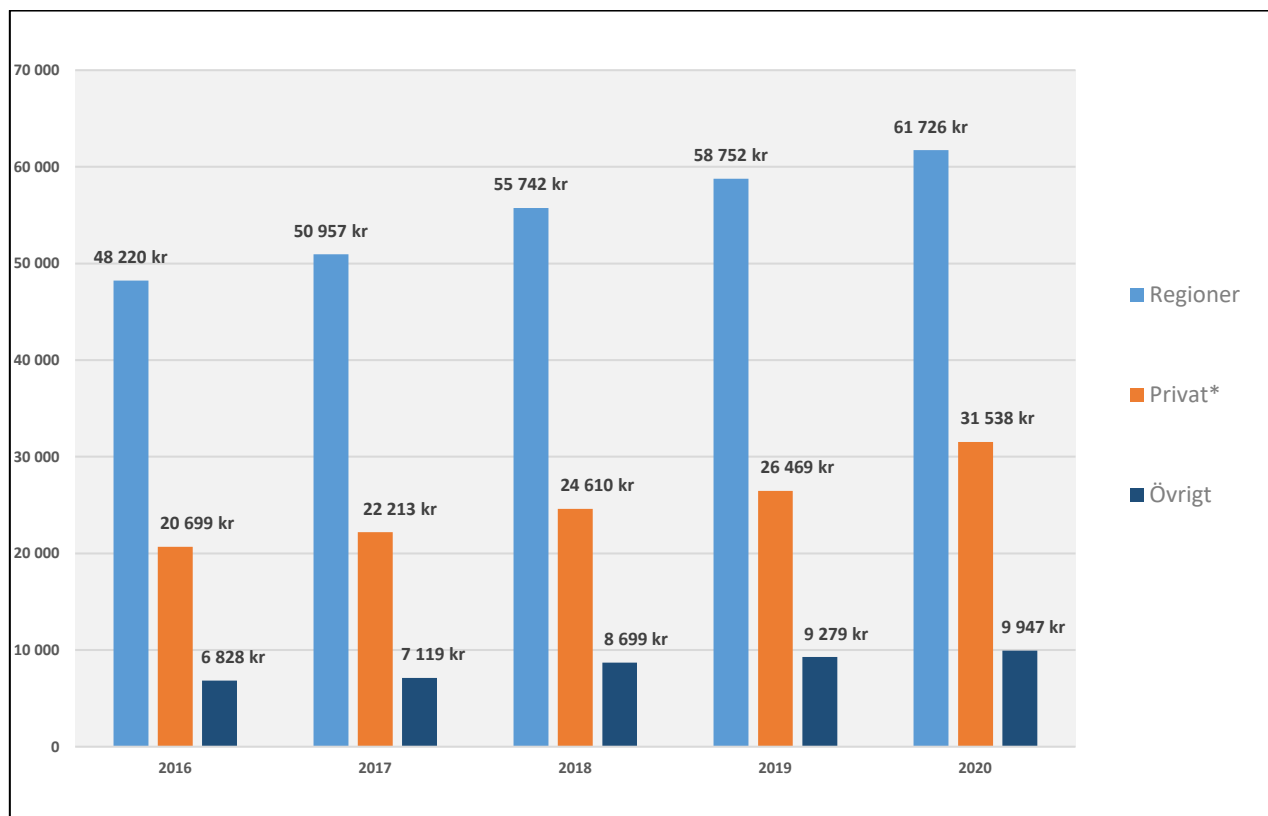


Figur 11 Expediering av testosteron DDD /1000 män och dygn per beredningsform och alla åldrar år 2000-2020
Källa: [4]

1.2.3 Organisatorisk hemvist hos förskrivare av testosteron

I eHälsomyndighetens system för analys av läkemedelsstatistik (Concise) [4] finns ytterligare information som saknas i Läkemedelsregistret. Bland annat finns data registrerat avseende förskrivarnas organisatoriska hemvist. Val av ägarform och verksamhetskoder är något som regionerna själva väljer utifrån en lista fastställd av Socialstyrelsen, med olika typer av fördefinierade ägarformer och verksamhetsområden. Då det är regionerna själva som gör valen så kan man anta att tolkningarna varierar och att de gör olika val. Vi har grupperat dem efter bästa förmåga, såsom vi tolkat dem, men t ex gruppen ”övrigt” har inte gått att närmare specificera.

Samtliga tre kategorier (regioner, privat och övrigt) har ökat sin förskrivning av testosteron mellan 2016 och 2020 (Figur 12). Förskrivningen fördelar sig tämligen lika med regioner som står för omkring 60 %, 30 % förskrivs från olika former av privata vårdgivare och 10 % från ”övrigt”.

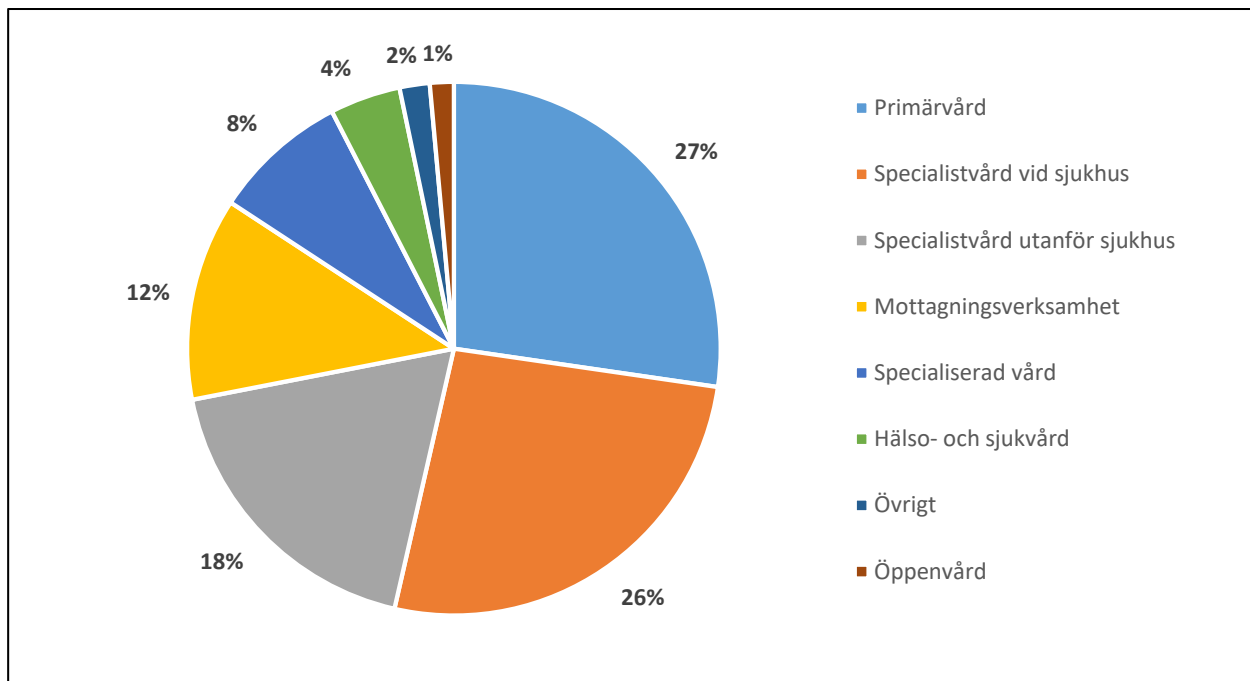


Figur 12 Antal expedieringar av testosteron per **huvudman** år 2016-2020

Källa: [4]

*Gruppen "privat" omfattar privat enligt lagen om läkarvårdsersättning, privat utan offentlig finansiering och privat med vårdavtal

Vad gäller typ av vård/vårdkategori förskrevs 27 % av volymen DDD testosteron i primärvården, 26% från specialistvård vid sjukhus och 18 % från specialistvård utanför sjukhus år 2020 (Figur 13).



Figur 13 Förskrivning av testosteron per vårdkategori år 2020 (kategoriseringen sker på regionnivå)
Källa: [4]

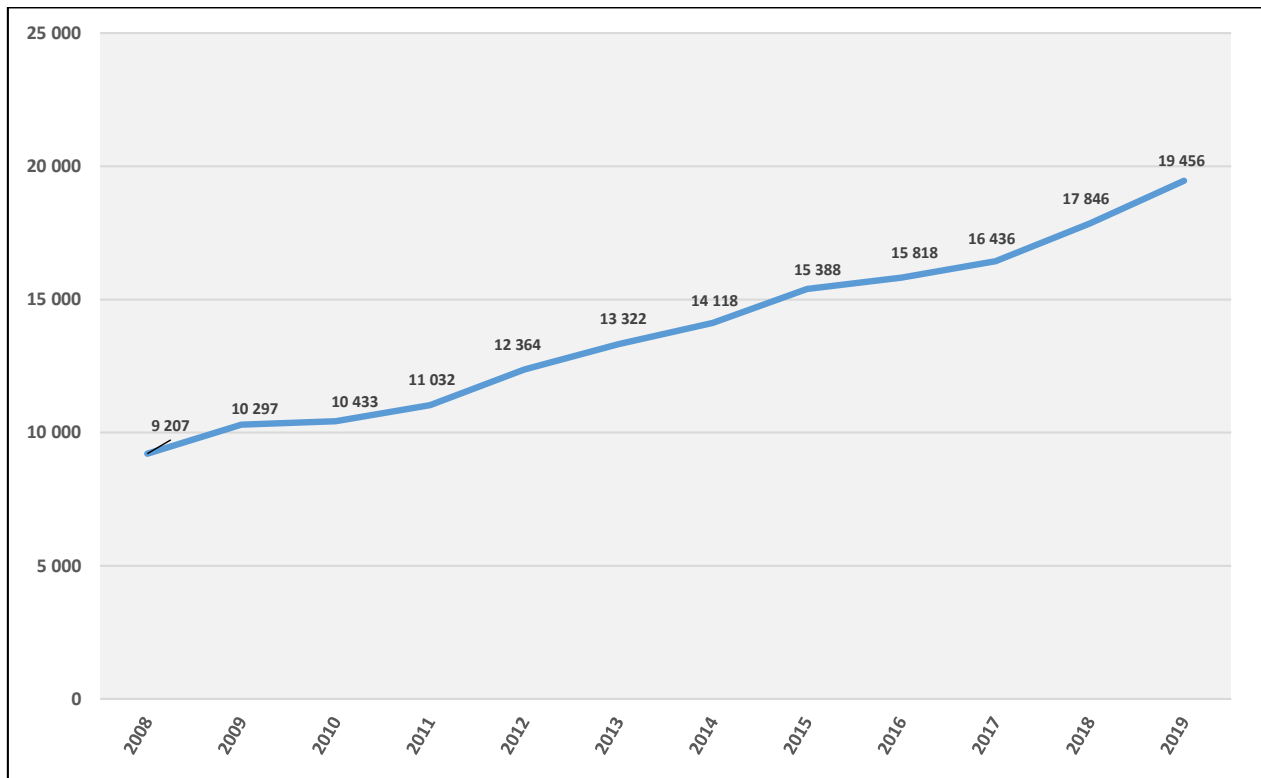
Sammanfattning testosteronförskrivning i Sverige

Förskrivningen av testosteron till män har ökat avsevärt under de senaste 20 åren, både mätt som årsprevalens, antal expeditioner per 1000 män och år och som expedierad mängd testosteron uttryckt som DDD/1000 män och dygn. Förskrivningen karaktäriseras vidare av att testosteron mätt i DDD/1000 män och dygn är vanligast hos män i åldern 45-64 år samt att det föreligger stora regionala skillnader. Något anmärkningsvärt är att injektioner numera är den klart vanligaste beredningsformen mätt i såväl DDD/1000 män och dygn då utvecklingen utomlands tidigare talat för att gel drivit på en ökad förskrivning. Sextio procent förskrivs ifrån regionerna.

1.3 Förskrivning av testosteron i Finland, Norge och Danmark

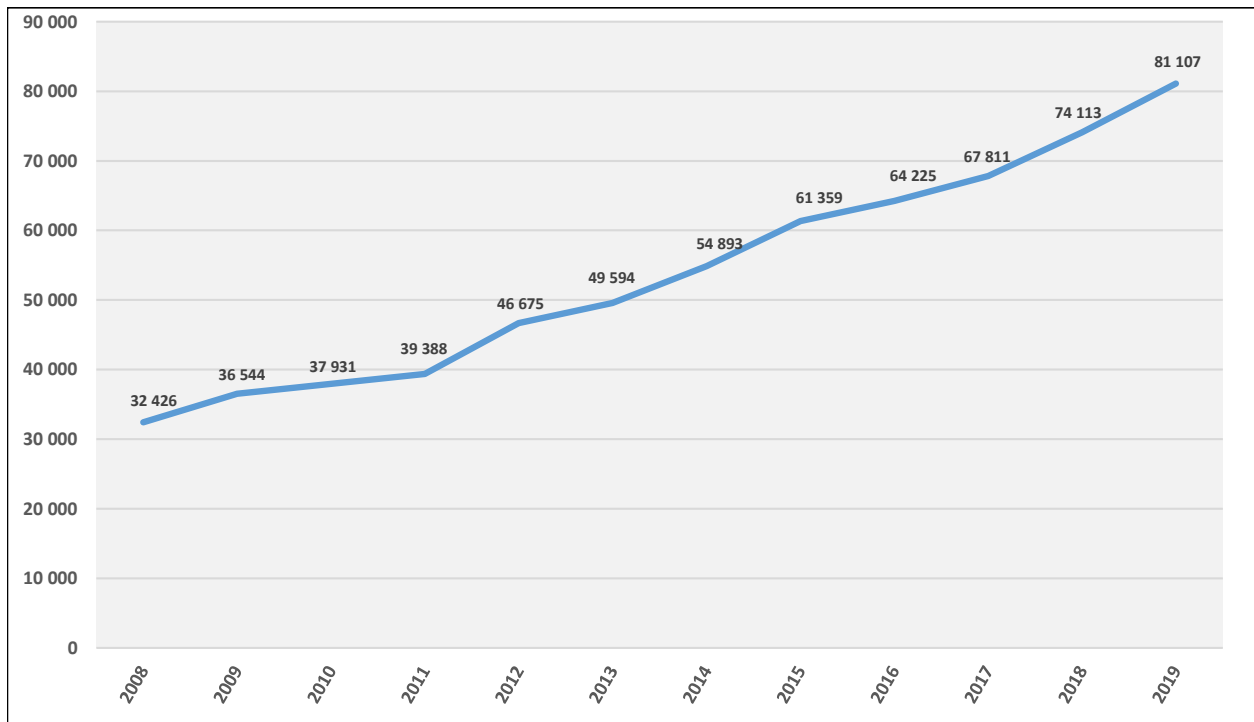
Finland

Antal individer i Finland som förskrevs testosteron ökade från 9 207 år 2008 till 19 456 år 2019 (Figur 14), en ökning med 111 % enligt landets offentliga statistik [6]. Det måste dock observeras att uppgifterna ej justerats för befolkningsökning under samma period.



Figur 14 Antal mottagare av recept på testosteron 2008 - 2019 i Finland
Källa: [6]

Antal förskrivna recept på testosteron har ökat från 32 426 till 81 107 mellan år 2008 och 2019, en ökning med 150 % (Figur 15).



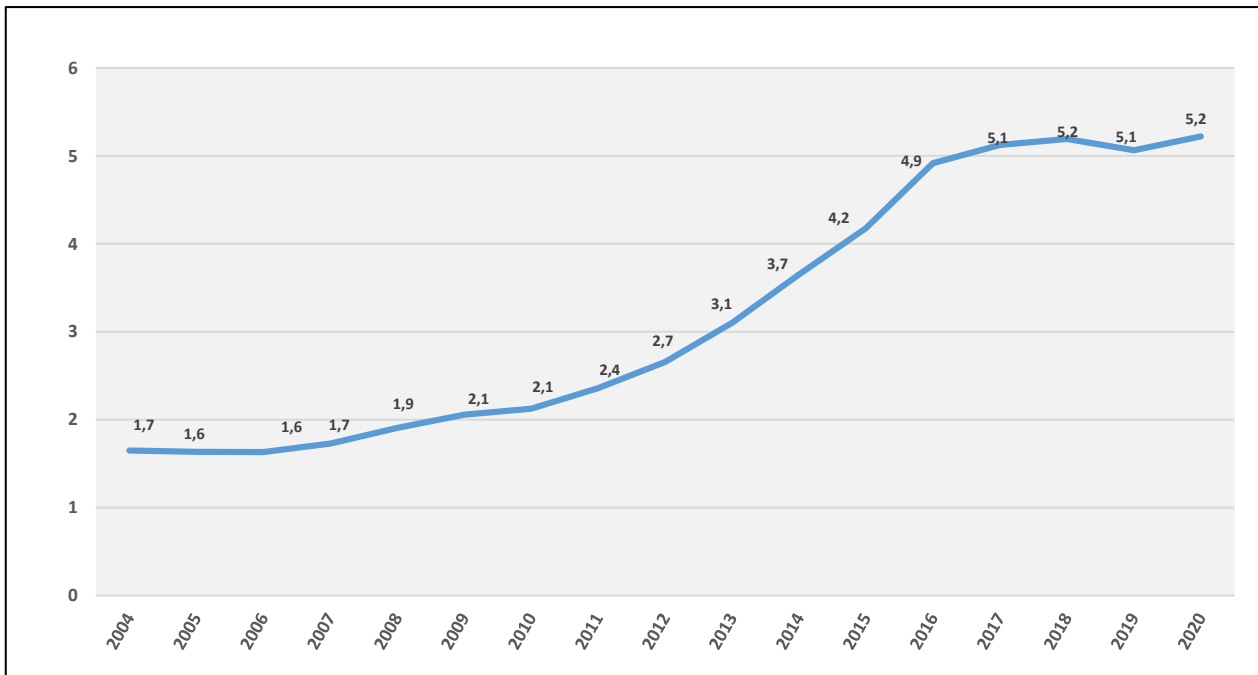
Figur 15 Antal recept på testosteron år 2008-2019 i Finland

Källa: [6]

Antal recept på testosteron utfärdat per läkare ökade från 2,3 år 2015 till 3,0 år 2019 för hela Finland, en ökning med 30 %. En liknande förändring sågs även specifikt för Åbo (500 000 inv) där antalet recept/läkare ökade från 4,1 år 2015 till 5,0 recept/läkare år 2019, dvs en ökning med 22 % (pers komm dr Linko-Parvinen, Åbo).

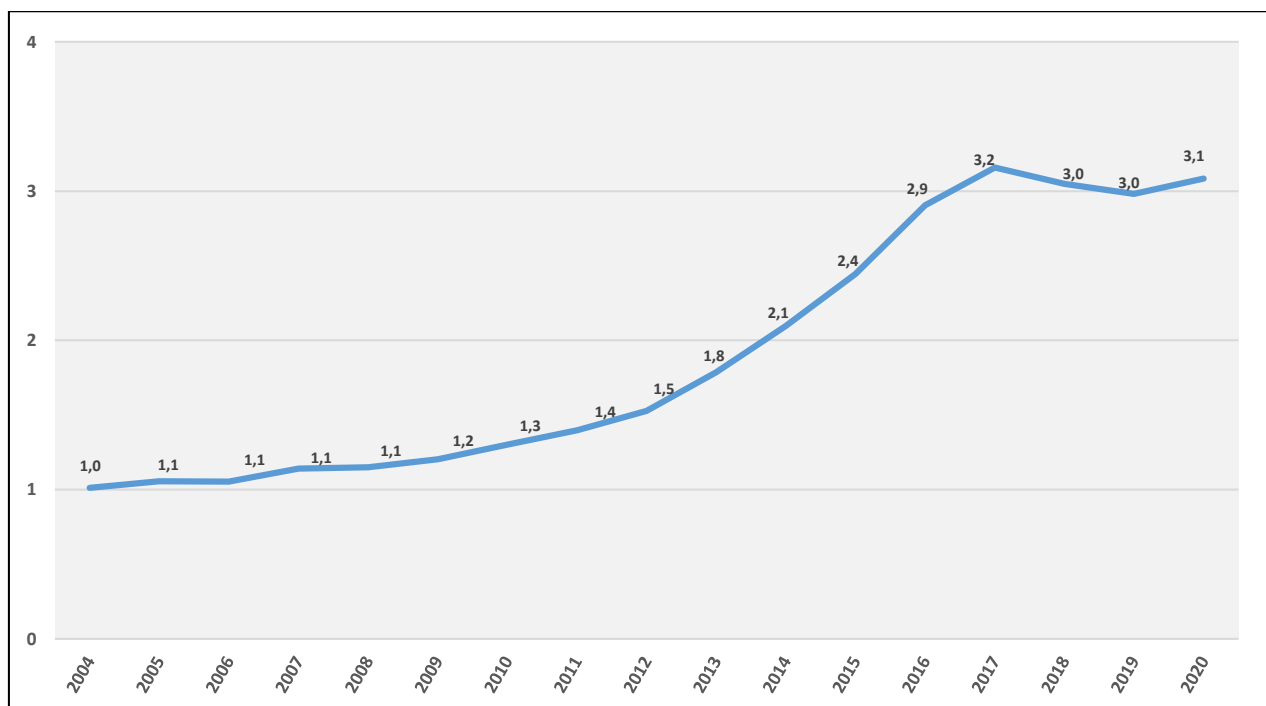
Norge

Enligt officiellt tillgänglig statistik för Norge [7] ökade antal män per 1000 som förskrevs testosteron från 1,65 år 2004 till 5,22 år 2020, en ökning med 216 % (Figur 16).



Figur 16 Årsprevalens förskrivning av testosteron (G03B) per 1000 män år 2004-2020 i Norge
Källa: [7]

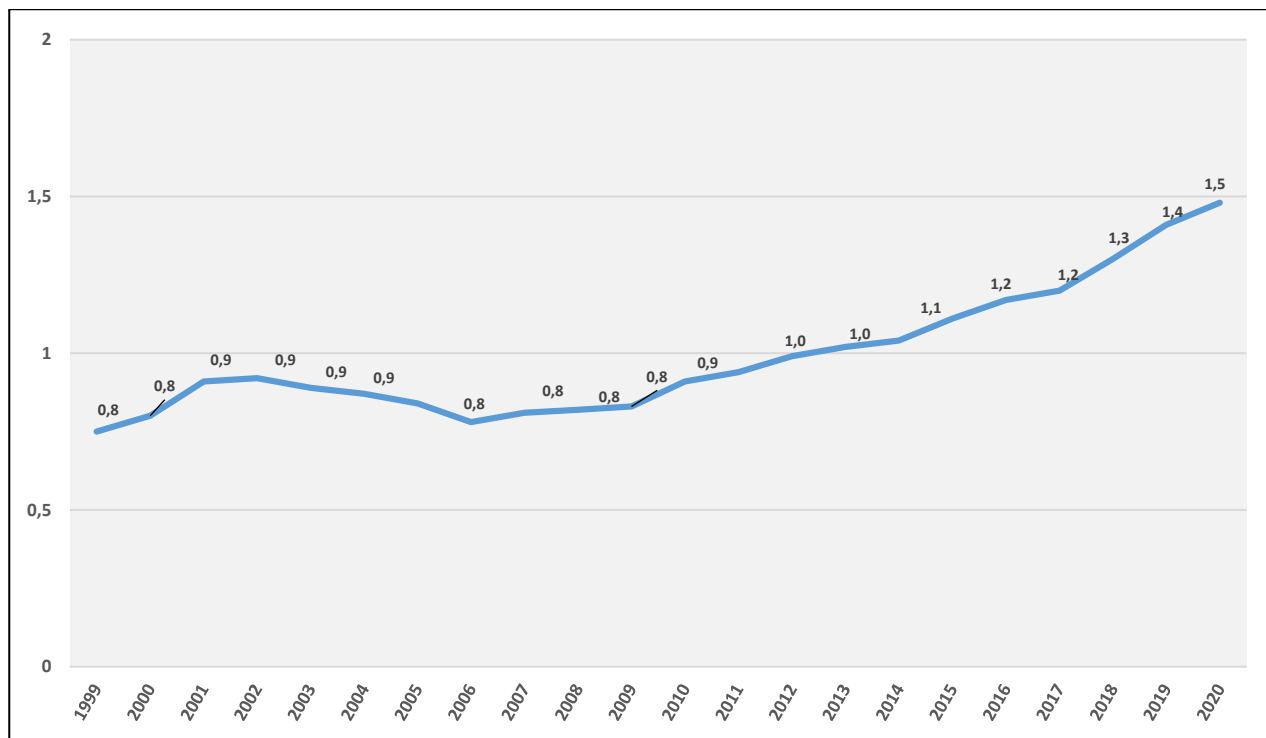
Förskrivna volym testosteron uttryckt som DDD/1000 män och dag [7] visade en ökning från 1,01 år 2004 till 3,08 år 2020, dvs en ökning med 205 % (Figur 17).



Figur 17 Förskrivning av testosteron DDD/1000 män och dygn år 2004-2020 i Norge
Källa: [7]

Danmark

Enligt officiell statistik över försäljning av läkemedel i Danmark [8] ökade antal män per 1000 som förskrevs testosteron från 0,75 år 1999 till 1,48 år 2020, dvs en ökning med 97 % (Figur 18).



Figur 18 Årsprevalens förskrivning av testosteron per 1000 män år 2004-2020 i Danmark
Källa: [8]

Uttryckt i volymförskrivning DDD/1000 invånare och dag ökade förskrivningen från 0,4 år 1999 till 0,8 år 2020, dvs en ökning med 100 %.

Sammanfattning testosteronförskrivning i nordiska grannländer

En liknande trend som i Sverige med ökande förskrivning av testosteron noteras i våra nordiska grannländer, både vad gäller årsprevalens och förskriven volym. Eftersom en mängd faktorer påverkar de data som finns tillgängliga i respektive land är det inte möjligt att göra några närmare jämförelser.

1.4 Laboratorieanalyser S-testosteron

Laborrietester för S-testosteron i Region Örebro län och Åbo, Finland

Antalet tester för S-testosteron i Region Örebro län totalt ökade med 26 % från 2015 till 2020 enligt nedanstående tabell (pers komm dr Linko-Parvinen, Åbo).

Tabell 1 Antal test för S-testosteron i Region Örebro län 2015-2020

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|
| S-testosteron antal | 1621 | 1778 | 1927 | 1885 | 1906 | 2049 |

Under tre kartlagda månader under år 2020 kom beställningarna för kvinnor huvudsakligen från kvinnoklinikens och onkologens mottagningar medan beställning av S-testosteron för män framför allt kom ifrån allmänpraktiker, digitala mottagningar, privata mottagningar och urologkliniken.

Laborrietester för S-testosteron i Åbo, Finland

På laboriet vid Universitetssjukhuset i Åbo, Finland (Egentliga Finland/ÅUCS/Tykslab) har man haft 27 % ökning i alla typer av testosteronanalyser sedan 2015 (pers komm dr Linko-Parvinen, Åbo) dvs en helt parallell utveckling jämfört med Region Örebro län. Subgruppen med analys för fritt S-testosteron (VL tabell 2 nedan) har under samma tid ökat med 69 %.

Tabell 2 Antal test för S-testosteron vid universitetssjukhuset i Åbo

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|--------------------------|------|------|------|------|------|------|
| S-testosteron | 3694 | 4079 | 4244 | 4033 | 4460 | 4695 |
| S-testosteron fritt (VL) | 754 | 756 | 652 | 956 | 1150 | 1273 |

Ökningen för S-testosteron total är således helt jämförbar med den inom Region Örebro län (26 % jmf 27 %). Antal analyser redovisade här gäller bestämningar gjorda inom den offentliga vården.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Öppenvårdsregistret. Statistikdatabas för diagnoser i slutenvård och specialiserad öppenvård 2021 [cited 2021 Sept 09]. Available from: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_par/val.aspx.
2. Socialstyrelsen. Läkemedelsregistret 2021 [cited 2021 Sept 09]. Available from: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_lak/val.aspx.
3. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Updates included in the ATC/DDD Index 2020 [cited 2021 Sept 09]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=G03BA03.
4. eHälsomyndigheten. Statistik och läkemedelsförsäljning 2021 [cited 2021 Sept 29]. Available from: <https://www.ehalsomyndigheten.se/statistik-och-lakemedelsforsaljning/>.
5. Statistiska centralbyrån. Statistikdatabasen 2021 [cited 2021 Sept 29]. Available from: http://www.statistikdatabasen.scb.se/pxweb/sv/ssd/START__BE__BE0101__BE0101/BefolkningNy/
6. Folkpensionsanstalten. Statistik över recept och ersatta läkemedel 2021 [cited 2021 Oct 05]. Available from: <https://www.kela.fi/web/sv/statistik-efter-amne/recept-och-ersatta-lakemedel>.
7. Folkhelseinstituttet. Statistikk fra Reseptregisteret 2021 [cited 2021 Oct 05]. Available from: <http://www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx>.
8. Sundhedsdatastyrelsen. MEDSTAT.DK 2021 [cited 2021 Oct 05]. Available from: <https://medstat.dk/>.

2 Hälsöekonomiska aspekter

Analysen av de hälsöekonomiska aspekterna kring förskrivningen av testosteron har baserats på information från eHälsomyndigheten [1] och Kostnad-per-patient databasen (KPP) [2], en databas som skapades och som administreras av Sveriges Kommuner och Regioner (SKR) för att beräkna sjukvårdssystemets kostnader för varje enskild hälso- och sjukvårdskontakt. Beräkningarna baseras på en sammanställning av inrapporterade information från regioner och avser patienters resursförbrukning efter diagnos och/eller åtgärd inom sluten- och öppenvård.

2.1 Försäljning av testosteron

Försäljningen av testosteron omfattade 98 MSEK år 2020 jämfört med 8,7 MSEK år 2000, dvs. en ökning med 756 % (Tabell 1). I Sverige tillhandahålls för närvarande testosteron som injektioner och transdermala geller [3]. Till och med 2016 marknadsfördes också kapslar och buckala tablett (se även Figur 11, s. 19).

Tabell 1 Försäljning av testosteron per beredningsform 2000-2020 (AUP exkl. moms, SEK)

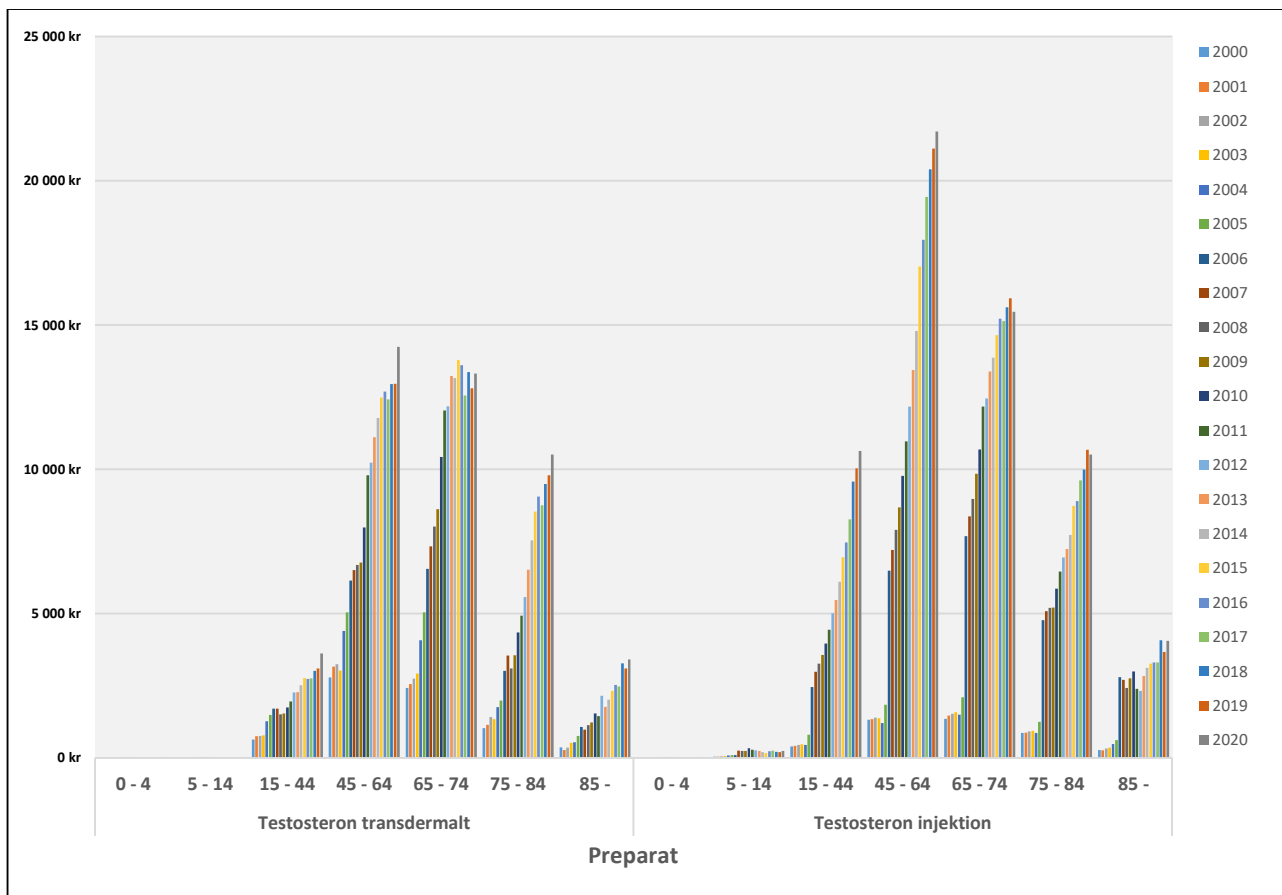
| Beredningsform | AUP | | Förändring (%)* | AUP / 1000 invånare | | Förändring (%)* |
|---------------------------|------------------|-------------------|-----------------|---------------------|---------------|-----------------|
| | 2000 | 2020 | | 2000 | 2020 | |
| Kapsel och buckal tablett | 440 659 | 49 439 | -91% | 101 | 10 | -92% |
| Transdermal gel | 5 377 471 | 36 488 598 | +417% | 1 228 | 7 023 | +336% |
| Injektion | 2 910 284 | 61 498 420 | +1510% | 664 | 11 836 | +1258% |
| Total | 8 728 413 | 98 036 457 | +756% | 1 993 | 18 869 | +621% |

Förkortningar: AUP – Apotekets utförsäljningspris

(*) Obs: % baserat på inflationsjusterad försäljningsdata

Källa: [1]

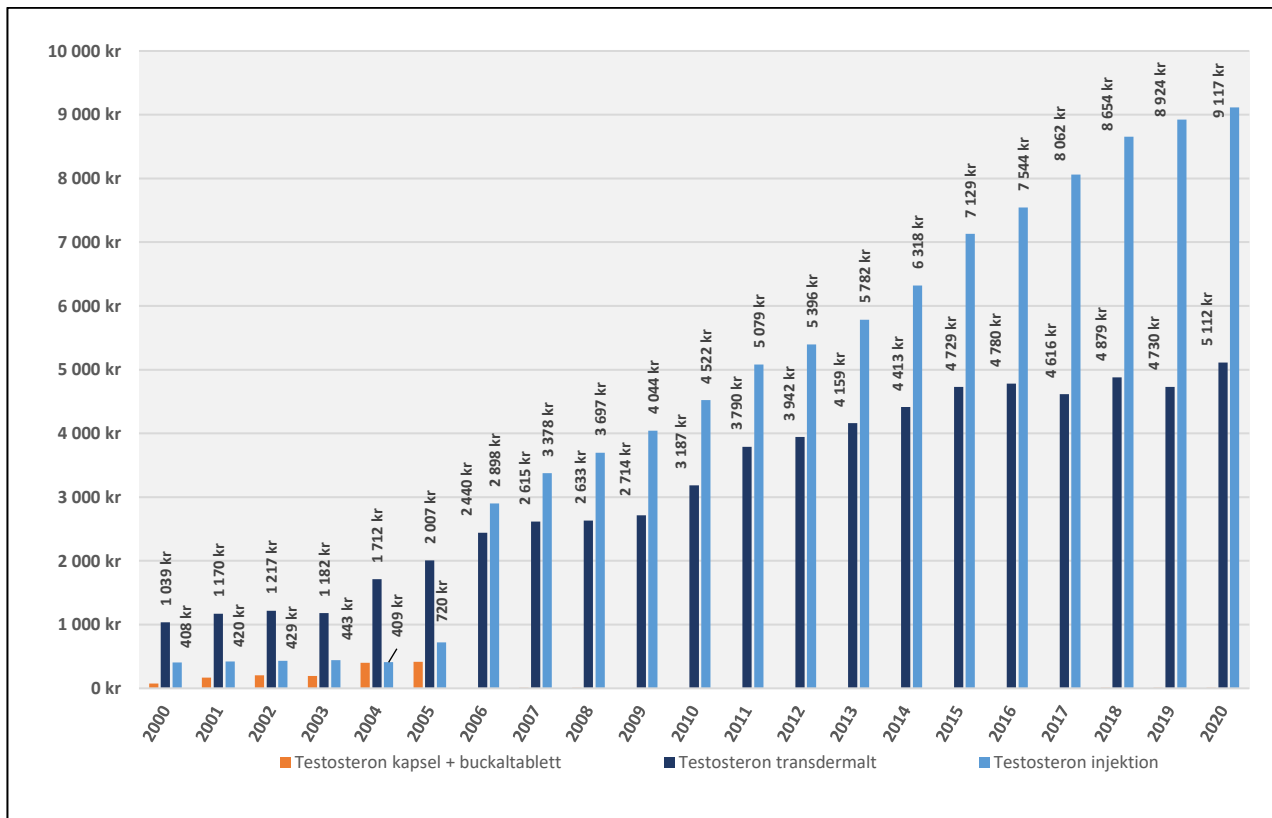
Ökningen i totala kostnader har drivits av förskrivning till män i åldersgruppen 45-84 år. Fram till 2018 var det män i åldern 65-74 år som hade de högsta utgifterna för gel per 1000, men detta förändrades till män i åldern 45-64 år 2019. Samma förändring har noterats för injektioner då det fram till 2012 var män i åldern 65-74 år som hade de högsta försäljningsutgifterna och därefter blev till män i åldrarna 45-64 år (Figur 1).



Figur 1 Utgifter per 1000 invånare per åldersgrupp och beredningsform av testosteron, år 2000-2020
Källa: [1]

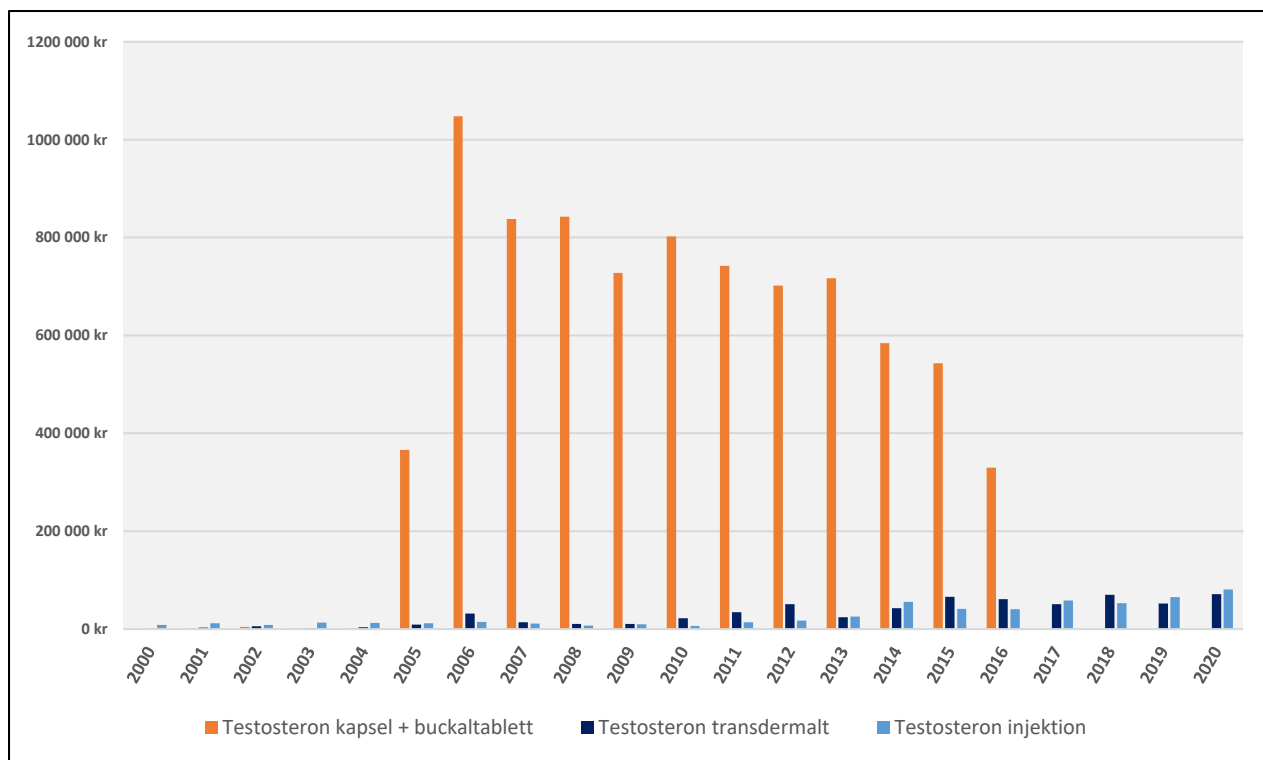
2.2 Läkemedelskostnader och förmånssystemet

Subventionen motsvarade ca. 73 MSEK (14 236 SEK per 1 000 invånare) år 2020 jämfört med 6,7 MSEK (1 523 SEK per 1000 invånare) år 2000 (Figur 2). Det motsvarar drygt 75 % (73/98 MSEK) av den totala försäljningsvolymen år 2020.



Figur 2 Läkemedelskostnader inom förmån utan egenavgift per 1000 invånare och beredningsform 2000-2020
Källa: [1]

Samtidigt minskade totalkostnaden för testosteronläkemedel förskrivna helt utanför förmånen från 1,1 MSEK (244 SEK per 1000 invånare) år 2000 till 431 425 SEK (30 SEK per 1000 invånare) år 2020 (Figur 3). Kapslar och tabletter registrerade den största minskning från ca. 1 MSEK (233 SEK per 1000 invånare) år 2006 till 329 611 SEK (67 SEK per 1000 invånare) år 2016.



Figur 3 Totalkostnaden för läkemedel förskrivna utanför förmån per beredningsform 2000-2020
Källa: [1]

2.3 Kostnader för diagnostik och läkarbesök vid hypogonadism

För att få en uppskattning av ett sjukdomstillstånds totala kostnader behöver läkemedelskostnaderna kombineras med de övriga kostnaderna som kan uppstå vid de olika stegen i vårdförloppet, inklusive de som gäller för diagnostik och läkarbesök. Svensk Urologisk Förening och Svensk Andrologisk Förening har båda publicerat behandlingsrekommendationer för testosteronbrist respektive hypogonadism hos män, men båda uppger jäv [4, 5]. Den nedanstående kalkylen baseras på vårdprogram från Region Skåne och Stockholm [6,8] och redovisar de möjliga kostnaderna per patient under ett års behandling med fokus på diagnostik (Tabell 2). Enhetsprisinformation har baserats på lokala prislistor från Region Örebro Län [7].

Tabell 2 Uppskattade kostnader avseende laboratorieprover vid hypogonadism (2021)

| Prover vid: | Objekt | Enhetspris |
|---------------------------------|--------------------|-------------|
| Utredning | Testosteron | 51 kr |
| Påvisad testosteronbrist | Testosteron | 51 kr |
| | LH | 82 kr |
| | SHBG | 67 kr |
| | Prolaktin | 240 kr |
| | Hb, EVF (blodprov) | 56 kr |
| | LDL | 15 kr |
| | HDL | 15 kr |
| | Kolesterol | 13 kr |
| | Triglycerider | 13 kr |
| | PSA | 36 kr |
| | Uppföljning | Testosteron |
| Hb, EVF (blodprov) | | 56 kr |
| PSA | | 36 kr |
| Kolesterol | | 13 kr |
| Totalkostnad | | |
| Månader | 3 | 794 kr |
| | 6 | 950 kr |
| | 12 | 1106 kr |

Källa: [6-8]

Det bör noteras att uppskattningarna inte har baserats på en observerad resursförbrukning, vilket innebär osäkerhet vad gäller den faktiska bördan på laboratorier och associerade verksamheter (t ex totala kostnader, resursförbrukning osv). Å andra sidan är de kalkylerade kostnaderna sannolikt en underskattning av totalkostnaderna med tanke på att hypogonadism kräver systematisk uppföljning av patienterna och åtgärder i mer än tolv månader, inklusive prostatapalpation som borde utföras årligen [8].

Vad gäller läkarbesök enligt KPP-databasen [2] genomfördes i Sverige 4 313 kontakter inom öppenvård år 2020 med diagnoskod E29 (Rubbningar i testiklarnas funktion) motsvarande en kostnad på 17,1 MSEK (3 962 SEK per kontakt) jämfört med 3 437 kontakter och en kostnad på 14 MSEK (4 080 SEK per kontakt) år 2018 (sista sökningsdatum 2021-09-28) (Tabell 3). Ökningen av antal öppenvårdsbesök motsvarar 25 % år 2018-2020.

Tabell 3 Antal läkarbesök och kostnader för hypogonadism (E 29) inom öppenvård per region 2018-2020

| Region | 2018 | | | 2019 | | | 2020 | | | Relativ förändring i antal kontakter 2018-2020 |
|---------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|--|
| | Antal kontakter | Kostnad (SEK) | SEK per kontakt | Antal kontakter | Kostnad (SEK) | SEK per kontakt | Antal kontakter | Kostnad (SEK) | SEK per kontakt | |
| Stockholm | 739 | 3 034 102 | 4 106 | 1 279 | 5 861 578 | 4 583 | 1 167 | 4 657 653 | 3 991 | 58 % |
| Uppsala | 122 | 846 123 | 6 935 | 120 | 562 352 | 4 686 | 135 | 321 506 | 2 382 | 11 % |
| Sörmland | 89 | 619 323 | 6 959 | 72 | 369 763 | 5 136 | 84 | 435 759 | 5 188 | -6 % |
| Östergötland | 121 | 502 265 | 4 151 | 117 | 528 717 | 4 519 | 134 | 683 223 | 5 099 | 11 % |
| Jönköping | 122 | 311 574 | 2 554 | 155 | 418 171 | 2 698 | 223 | 536 593 | 2 406 | 83 % |
| Kronoberg | 40 | 123 862 | 3 097 | 53 | 208 702 | 3 938 | 87 | 243 336 | 2 797 | 118 % |
| Kalmar | 93 | 467 979 | 5 032 | 128 | 503 522 | 3 934 | 157 | 795 133 | 5 065 | 69 % |
| Blekinge | 34 | 164 066 | 4 825 | 37 | 213 236 | 5 763 | 31 | 247 195 | 7 974 | -9 % |
| Skåne | 631 | 1 465 184 | 2 322 | 781 | 1 723 536 | 2 207 | 830 | 1 752 990 | 2 112 | 32 % |
| Halland | 59 | 289 977 | 4 915 | 60 | 299 787 | 4 996 | 56 | 342 069 | 6 108 | -5 % |
| Västra Götaland | 508 | 2 407 232 | 4 739 | 442 | 2 248 810 | 5 088 | 430 | 2 183 676 | 5 078 | -15 % |
| Värmland | 51 | 254 753 | 4 995 | 60 | 353 530 | 5 892 | 59 | 464 812 | 7 878 | 16 % |
| Örebro | 126 | 540 018 | 4 286 | 129 | 553 490 | 4 291 | 121 | 603 194 | 4 985 | -4 % |
| Västmanland | 176 | 551 884 | 3 136 | 220 | 646 402 | 2 938 | 262 | 779 499 | 2 975 | 49 % |
| Dalarna | 48 | 186 735 | 3 890 | 54 | 241 184 | 4 466 | 55 | 275 778 | 5 014 | 15 % |
| Gävleborg | 225 | 1 241 746 | 5 519 | 234 | 1 102 132 | 4 710 | 297 | 1 815 214 | 6 112 | 32 % |
| Västernorrland | 143 | 487 895 | 3 412 | 88 | 351 929 | 3 999 | 101 | 428 200 | 4 240 | -29 % |
| Jämtland/Härjedalen | 29 | 111 284 | 3 837 | 31 | 92 386 | 2 980 | - | - | - | - |
| Västerbotten | 54 | 302 932 | 5 610 | 60 | 353 118 | 5 885 | 65 | 447 176 | 6 880 | 20 % |
| Norrbottnen | 27 | 112 515 | 4 167 | 22 | 89 536 | 4 070 | 19 | 76 542 | 4 029 | -30 % |
| Total | 3 437 | 14 021 449 | 4 080 | 4 142 | 16 721 881 | 4 037 | 4 313 | 17 089 548 | 3 962 | 25 % |

Obs: (-) inte rapporterad

Källa: [2]

Antal icke-fysiska läkarbesök för hypogonadism (E 29) ökade från 841 år 2018 till 2056 år 2020 vilket motsvarar en förändring från 24 % av alla läkarbesök år 2018 till 48 % år 2020 (Tabell 4). Kostnaden för besöken ökade från 2,3 MSEK (2 763 SEK per kontakt) år 2018 till 6,2 MSEK (3 051 SEK per kontakt) år 2020.

Tabell 4 Kostnader för icke-fysiska läkarbesök (distansbesök) för hypogonadism (E 29) inom öppenvård per region 2018-2020

| Region | 2018 | | | 2019 | | | 2020 | | | Relativ förändring i antal kontakter 2018-2020 |
|---------------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|--|
| | Antal kontakter | Kostnad (SEK) | SEK per kontakt | Antal kontakter | Kostnad (SEK) | SEK per kontakt | Antal kontakter | Kostnad (SEK) | SEK per kontakt | |
| Stockholm | 193 | 456 305 | 2 364 | 254 | 591 160 | 2 327 | 506 | 1 623 459 | 3 208 | 162.2% |
| Uppsala | 15 | 58 042 | 3 869 | 14 | 21 974 | 1 570 | 75 | 164 507 | 2 193 | 400.0% |
| Sörmland | - | - | - | 1 | 5 281 | 5 281 | 1 | 2 590 | 2 590 | - |
| Östergötland | 44 | 118 382 | 2 691 | 54 | 140 171 | 2 596 | 72 | 297 638 | 4 134 | 63.6% |
| Jönköping | 63 | 68 436 | 1 086 | 79 | 70 213 | 889 | 145 | 164 972 | 1 138 | 130.2% |
| Kronoberg | - | - | - | - | - | - | 41 | 77 728 | 1 896 | - |
| Kalmar | 19 | 34 917 | 1 838 | 45 | 102 669 | 2 282 | 77 | 303 967 | 3 948 | 305.3% |
| Blekinge | 9 | 35 457 | 3 940 | 11 | 36 591 | 3 326 | 9 | 61 541 | 6 838 | 0.0% |
| Skåne | 113 | 186 035 | 1 646 | 170 | 232 630 | 1 368 | 367 | 553 438 | 1 508 | 224.8% |
| Halland | - | - | - | - | - | - | 21 | 124 172 | 5 913 | - |
| Västra Götaland | 83 | 202 448 | 2 439 | 52 | 78 035 | 1 501 | 232 | 788 886 | 3 400 | 179.5% |
| Värmland | 6 | 20 245 | 3 374 | 1 | 3 999 | 3 999 | 10 | 49 664 | 4 966 | 66.7% |
| Örebro | 44 | 183 719 | 4 175 | 62 | 266 037 | 4 291 | 62 | 309 546 | 4 993 | 40.9% |
| Västmanland | 74 | 100 960 | 1 364 | 98 | 115 309 | 1 177 | 161 | 252 010 | 1 565 | 117.6% |
| Gävleborg | 142 | 748 605 | 5 272 | 136 | 549 644 | 4 042 | 208 | 1 238 315 | 5 953 | 46.5% |
| Västernorrland | 31 | 98 564 | 3 179 | 36 | 100 534 | 2 793 | 62 | 239 002 | 3 855 | 100.0% |
| Jämtland/Härjedalen | 2 | 3 466 | 1 733 | 5 | 10 911 | 2 182 | - | - | - | - |
| Norrbottnen | 3 | 8 275 | 2 758 | 1 | 1 771 | 1 771 | 7 | 21 767 | 3 110 | 133.3% |
| Total | 841 | 2 323 856 | 2 763 | 1 019 | 2 326 929 | 2 284 | 2 056 | 6 273 202 | 3 051 | 144.5% |
| % totala kontakter | 24,5 | | 24,6 | | 47,7 | | | 17 089 548 | 3 962 | 25 % |

Obs: (-) inte rapporterad

Källa: [2]

Antalet kontakter med sjuksköterskor avseende diagnos E29 minskade från 1 734 år 2019 till 1 712 år 2020 [2]. Samtidigt ökade totalkostnaden för sjuksköterskebesök från 3,8 MSEK (2 211 SEK per kontakt) till 4,5 MSEK (2 614 SEK per kontakt) [2].

2.4 Diskussion

Analysen sammanställde hälsoekonomisk information i samband med förskrivning av TRT i det nationella hälso- och sjukvårdssystemet. Rapporten fokuserade inte på kostnadseffektiviteten av TRT på grund av att kostnadseffektivitetsanalys baseras på antagandet att en behandling förskrivs enligt den korrekta indikationen. Sammanställningen visade ett skifte till fördel för injektioner och gel, till skillnad från kapslar och tabletter som inte längre subventioneras och/eller marknadsförs i Sverige. Samtidigt visade analysen att förskrivningen av TRT kännetecknas av signifikanta regionala variationer. Det kan diskuteras hur de observerade skillnaderna möjligtvis förknippas med variationer i regionernas epidemiologiska och demografiska profil eller om de speglar övriga faktorer som har mer att göra med sjukvårdssystemets decentraliserade struktur och rollen av olika aktörer i förskrivningsprocessen. Preferenserna av hälso- och sjukvårdspersonal och patientbeteende har lyfts fram i forskning som viktiga faktorer för off-label förskrivningsmönster [9].

Sammanställningen baserades på information från etablerade, nationella elektroniska databaser som kännetecknas av hög täckningsgrad och som anses ge tillförlitlig information om processer och utfall av olika insatser inom hälso- och sjukvårdssystemet. EHälsomyndighetens Concise system rapporterade omfattande information kring förskrivningen av testosteron över en lång tidsperiod. Detta möjliggjorde tydlig redovisning av olika trender i alla beredningsformerna som testosteron marknadsfördes i, samt olika åldersgruppers bidrag till den observerade konsumtionen. Å andra sidan är databasen baserad på inrapporterad information från regioner som använder olika definitioner och klassificeringsstandarder för enheterna där förskrivning äger rum. Dessutom var det svårt att dra mer precisa slutsatser om den relativa vikten av olika vårdgivare och verksamheter i de rapporterade trenderna. Utmaningen gällde bägge sjukhusbaserad vård och primärvårdsverksamheter som ansvarar för en tredjedel av förskrivningen.

Enligt de tillgängliga vårdprogrammen klassificeras hypogonadism under följande ICD-10 diagnoser: E29.1 (Testikulär hypofunktion) och E 23.0 (Hypopituitarism). Sammanställningen fokuserade på E 29.1 baserad på expertinformation och behovet av att skilja mellan primär och sekundär sjukdom. Hypopituitarism kan spegla brister på andra hormoner än LH/FSH som styr testosteron, vilket kan innebära i sin tur att indikationen för behandling med testosteron inte uppfylls (J. Wahlberg, mejl kommunikation). Hur de förskrivna läkemedelsvolymerna kopplas till den valda diagnoskoden var inte möjligt att redovisa direkt på grund av avsaknaden av integration mellan databaserna. Hur olika register klassificerar och organiserar information har noterats som en viktig faktor kring möjligheten för att integrera datauttaget med motsvarande från andra källor och för att genomföra analyser med tillförlitliga resultat [10]. Den begränsningen gällde också KPP-databasen som registrerade kostnaderna och antalet vårdkontakter. Trots att databasen möjliggör jämförelser mellan olika regioner, rapporteras informationen på ett överskådligt sätt efter större diagnostiska grupper (E 29) och inte efter enskilda diagnoser (E 29.1). Samtidigt varierade regionernas rapportering vilket begränsade mer systematiska

jämförelser. Användning av individuella patientdata var inte möjliga för en mer systematisk uppskattning av diagnostiska och övriga kostnader för patienter som ordinerats testosteron. Å andra sidan inkluderade de rapporterade uppskattningarna kostnaden för diagnostiska undersökningar så informationen har fångats in och inkluderats i analysen på ett aggregerat sätt. Rapporten fokuserade på läkarbesök och inte sjuksköterskebesök, vilket kan innebära ytterligare konsekvenser vad gäller resursanvändning. Hur dessa sjuksköterskebesök hänger ihop med ökningen i testosteronförskrivning är oklar.

En ytterligare utmaning handlade om pandemins roll i patienters vårdsökande och förskrivning av testosteron. Sammanställningen visade en ökning i icke-fysiska besök. Trenden började före pandemin, men syftet av dessa besök och vad de innebär för förskrivningspraxis undersöktes inte på grund av det begränsade antalet år som var tillgängliga.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis har användningen av testosteronbehandling ökat avsevärt under de senaste 20 åren. Tre fjärdedelar av läkemedelskostnaderna har täckts av det nationella subventioneringssystemet. Testosterons ökande användning innebär högre kostnader för en rad hälso- och sjukvårdstjänster som diagnostik och uppföljningsbesök. En fjärdedel av besöken äger rum på distans. Resultaten behöver tolkas med försiktighet på grund av begränsningarna i de underliggande data. Tillgång till detaljerad klinisk information med hjälp av elektroniska hälso- och sjukvårdsdatabaser och information på patientnivå är avgörande för studier om off-label användning av läkemedel.

Referenser

1. eHälsomyndigheten. Statistisk och läkemedelsförsäljning 2021 [cited 2021 Sept 09]. Available from: <https://www.ehalsomyndigheten.se/statistik-och-lakemedelsforsaljning/>
2. Sveriges kommuner och regioner. Kostnad per patient KPP-databas 2021 [cited 2021 Sept 20]. Available from: <https://skr.se/skr/halsasjukvard/ekonomiavgifter/kostnadperpatientkpp/kppdatabas.46722.html>
3. De forskande läkemedelsföretagen LIF. Farmaceutiska specialiteter i Sverige FASS 2021 [cited 2021 Sept 16]. Available from: <https://www.fass.se/LIF/startpage>.
4. Abramsson L., Arver S., Damber J-E., Ekström U., Giwercman A., Lehtihet M., Link K., et al. (2016) Testosteronbrist: Vårdprogram och behandlingsrekommendationer. [cited 2021 Sept 11]. Available from: https://urologi.org/wp-content/uploads/2016/12/Riktlinjer_Testosteronbrist.pdf
5. Svensk Andrologisk Förening. Hypogonadism hos män 2021 [cited 2021 Sept 12]. Available from: <https://svenskandrologi.se/sjukvardspersonal/andrologiska-tillstand/>.
6. Skåne R. Hypogonadism hos män. AKO Skåne-riktlinje för primärvården utifrån nationellt kliniskt kunskapsstöd. 2021 [cited 2021 Sept 12]. Available from: <https://vardgivare.skane.se/vardriktlinjer/njur-och-urinvagssjukdomar/ako/hypogonadism-hos-man/>
7. Region Örebro län. Aktuella priser för laboratorieanalyser som utförs vid Laboratoriemedicinska länskliniken 2021 [cited 2021 Sept 09]. Available from: <https://vardgivare.regionorebrolan.se/sv/vardriktlinjer-och-kunskapsstod/provtagningsinformation/priser/>
8. Region Stockholm. Testosteronbrist hos män. Manlig hypogonadism 2019 [cited 2021 Sept 28]. Available from: <https://viss.nu/kunskapsstod/vardprogram/testosteronbrist-hos-man>.
9. Weda M., Hoebert J., Vervloet M., Moltó Puigmarti C., Damen N., Marchange S., Langedijk J., Lisma J., van Dijk L. Study on off-label use of medicinal products in the European Union 2017. European Commission: Brussels [cited 2021 Sept 09]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf
10. Gliklich RE, Leavy MB, Dreyer NA, (eds). Tools and Technologies for Registry Interoperability, Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide, 3rd Edition, Addendum 2. AHRQ Publication No. 19(20)-EHC017-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; October 2019 [cited 2021 Sept 09]. Available from: <https://doi.org/10.23970/AHRQEPCCRE-GISTRIES3ADDENDUM2>

3 Systematisk litteraturoversikt

3.1 Bakgrund

Förskrivning av testosteron har ökat i Sverige under de senaste 15 åren. Bland män i nedre medelåldern och i vissa regioner rör det sig om en dramatisk utveckling. Indikationen för behandling med testosteron har inte ändrats utan den är oförändrat diagnos av hypogonadism baserat på både klinisk bild och laborietestning. Det är därmed oklart vad som drivit på utvecklingen. En tidigare underdiagnostik och därmed underbehandling i vissa grupper kan inte uteslutas. Mönstret för den ökande förskrivningen talar dock emot en enbart biologisk/medicinsk förklaring.

När läkemedel förskrivs utanför godkända indikationer benämns det ”off-label”. Det används för att läkare baserat på klinisk kompetens ska kunna förskriva läkemedel för annan indikation än den som blivit godkänd av myndigheter. Systemet med off-label är exempelvis helt avgörande för att barn ska kunna få ta del av viktiga läkemedel.

Det är omöjligt att utan närmare och detaljerad kunskap om de patienter som berörs uttala sig om de exakta orsakerna till den ökande förskrivning av testosteron som noterats i Sverige, och våra grannländer. De patienter som ökat mest i förskrivning återfinns dock oväntat nog bland medelålders män och möjligheten att det rör sig om förskrivning av testosteron utanför tidigare godkända indikationer kan inte helt avfärdas. I någon mån måste praxis ändå ha ändrats, såvida det inte döljer sig en hälsokris bakom förskrivningssiffrorna. Det bedömdes därför av värde att ta reda på om fenomenet studerats närmare.

Syftet med denna systematiska översikt var att sammanställa vetenskaplig litteratur som fokuserat på off-labelförskrivning av testosteron.

Frågeställning

I vilken omfattning förekommer off-labelförskrivning av testosteron globalt sett?

3.2 Metod

PICO

- Population Män som förskrivs testosteron off-label
- Outcome
 - Tidstrender
 - Geografiska områden
 - Demografiska och kliniska karaktäristika

Litteratursökning

Litteratursökning gjordes av bibliotekarie vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet 2021-03-17 i databaserna Medline och Embase utan någon bakre tidsbegränsning. Söksträngar redovisas i Appendix 5.

Inklusionskriterier

Endast primärstudier, alla studietyper.

Studier avseende vuxna män.

Endast studier publicerade på engelska.

Exklusionskriterier

Översikter, systematiska översikter, kommentarer, fallrapporter och konferensrapporter.

Studier som fokuserar på den farmakologiska effekten av testosteron.

Selektion

Relevansbedömning av samtliga träffar gjordes av två granskare oberoende av varandra och i två steg.

I en första omgång selekterades de träffar som bedömdes relevanta utifrån titel och abstrakt.

En publikation som bedömdes relevant av någon av granskarna gick vidare till läsning i fulltext.

På denna nivå gjorde de två granskarna först en oberoende bedömning av studiens relevans utifrån projektets frågeställning, P(ICO)O och inklusions- och exklusionskriterier. Eventuella oenigheter avseende slutgiltig relevansbedömning löstes i konsensus.

Referenslistor från inkluderade studier och från påträffade systematiska översikter gick igenom för att identifiera viktiga korsreferenser. De selekterades på samma sätt som de referenser som påträffades via en systematisk eftersökning i databaser. Selektionsprocessen redovisas i ett PRISMA-diagram.

Granskning avseende risk för bias

En övergripande risk för bias bedömdes utifrån följande aspekter: om studien hade ett förpublicerat protokoll, om registret som data hämtades ifrån kan anses lämpligt och tillförlitligt, om datauthämt-

ningen var gjord på ett sätt blindat för studiens syfte, vilka kriterier som tillämpades vid urval av data, hur analysen utfördes och om det förekom jäv.

Analys

Sammanställning av extraherade studieresultat och en därpå följande narrativ analys planerades.

Pågående studier

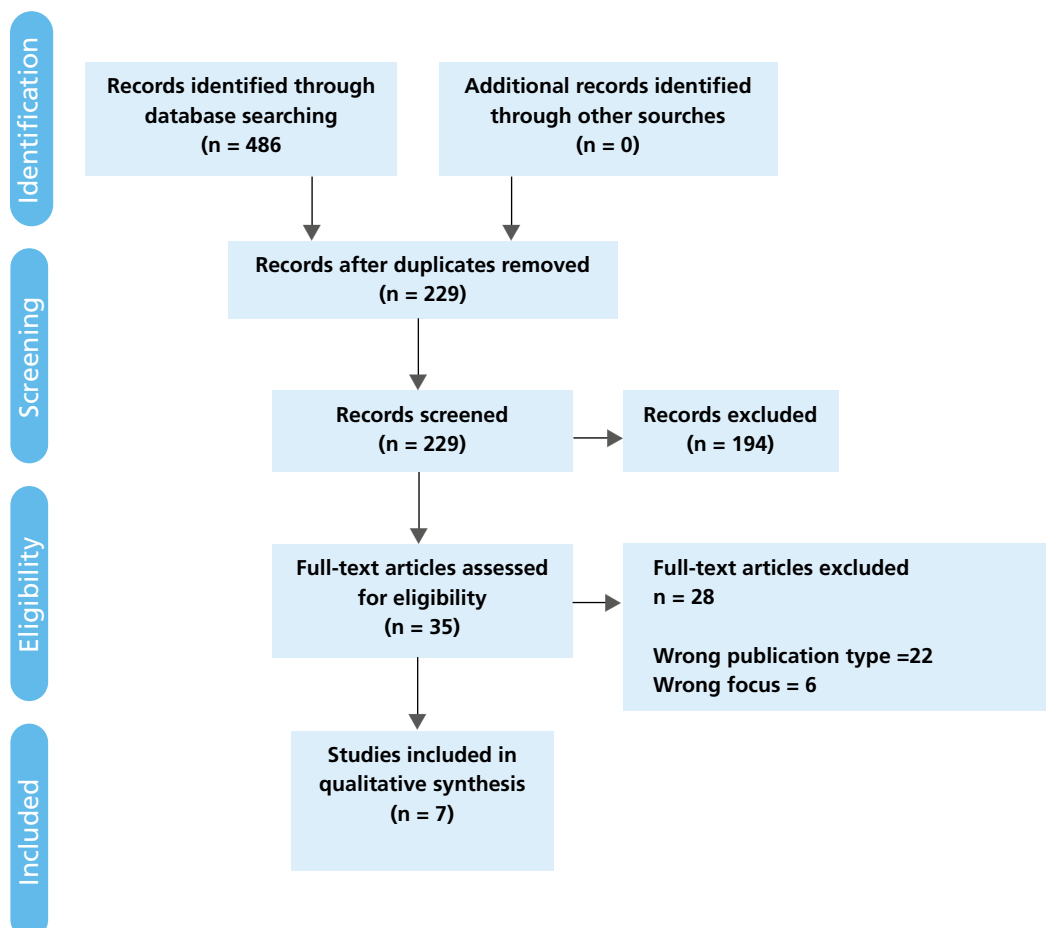
Pågående systematiska översikter eftersöktes i databasen PROSPERO

<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>. Pågående primärstudier eftersöktes i databasen Clinicaltrials.gov

<https://clinicaltrials.gov> och ISRCTN <https://www.isrctn.com/>

3.3 Resultat

Av 280 unika träffar valdes 55 ut att läsas i fulltext och slutligen inkluderades 7 primärstudier (Figure 1). Studier exkluderade på fulltextnivå redovisas i Appendix 6.



Figur 1 Study flow chart

Av de inkluderade studierna är tre från Australien [1-3], två från Canada [4, 5], en studie från Sverige [6] samt en från USA [7] (Table 1). En studie baseras på försäljningsdata från 41 länder [1], två på nationella data från Australien [2, 3], och tre studier är populations-baserade kartläggningar från British Columbia respektive Ontario i Canada, samt från Skåne [4-6]. Den sista är en kartläggning från veteransjukvården i USA [7].

Tabell 1 Basic characteristics of included studies

| Author Year Country | Participants | n | Years | Study design | Data source |
|--|-----------------------|--|-----------|---|---|
| Handelsman, 2020 [3] Australia | Men All age groups | 78,766 | 2012-2018 | Nationwide cross-sectional | Pharmaceutical Benefits Scheme Drug Utilization Subcommittee IQVIA (industrial commercial supplier) |
| Handelsman, 2017 [2] Australia | Men All age groups | NR | 1992-2016 | Nationwide cross-sectional | Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) Repatriation Pharmaceutical Benefits Scheme (RPBS) Drug Utilization Sub-Committee (DUSC) |
| Jasuja et al., 2017 [7] USA | Men All age groups | 682, 915 (132,764 prescribed and 550,151 not prescribed testosteron) | 2008-2012 | Cross-sectional within the VA system | Patients who had received at least one outpatient prescription identified via VA Pharmacy Data |
| Bjerkeli et al., 2016 [6] Sweden | Men 65-84 years | 78, 657 (cohort) | 2006-2014 | Population-based cohort (Scania) National data on testosterone pres- cription | Swedish Prescribed Drug Register (SPDR) LOMAS (individual data on med- ication/sociodemography) Swedish Patient Register |
| Locke et al., 2016 [4] Canada | Men Age ≥40 years | 37,741 | 1997-2013 | Population-based (British Columbia), cross-sectional | Discharge Abstracts Database Medical Services Plan PharmaNet Outpatient laboratory results |
| Piszczek et al., 2014 [5] Canada | Men ≥66 years | 28, 477 | 1997-2012 | Population-based, cross-sectional time series analysis (Ontario) | Ontario Drug Benefit Database Canadian Institutet for Health Information (CIHI): Discharge Abstract Database and National Ambulatory Care Reporting System Ontario Health Insurance Plan database Ontario Diabetes Database Registered Persons Database Institute for Clinical Evaluative Sciences Physician Database |
| Handelsmann, 2013, Australia | NR | NR | 2000-2011 | Global, cross-sectional | National sales data of all testosterone products from 41 countries |

Abbreviations: NR Not reported; VA Veteran Affairs Department

Huvudresultaten i studierna är sammanställda i Table 2. Nedan följer en kort summering:

David Handelsman sammanställde försäljningssiffror på samtliga testosteronprodukter i 41 länder under 2000-2011 och visade att en stor ökning i antal månadsdoser per år och per capita ägt rum i samtliga studerade länder [1]. Ökningen var mest markant under andra hälften av perioden och det var framför allt gelprodukter av testosteron som drev på den kraftfulla ökningen. Författaren pekar på betydelsen av att riktlinjer (guidelines) varken i USA eller Europa tydligt nog betonat den avgörande skillnaden mellan patologiskt låga nivåer av testosteron vid hypogonadism och en åldersrelaterad funktionell nedgång i S-testosteron. Tvärtom påtalades att detta förhållningssätt (att inte skilja mellan dessa två tillstånd) kan ha medfört att riktlinjerna bidragit till en okontrollerad förskrivning av testosteron, särskilt till äldre män, då förfarandet fått ett visst mått av legitimitet.

De övriga två studierna av Handelsman kartlade hur användningen av testosteron utvecklats i Australien sedan 1990-talet. År 2015 infördes striktare kriterier för förskrivning av testosteron inom ramen för systemet med subventionerade läkemedel [2]. Före införandet av dessa mer strikta kriterier var mer än 80 % av testosteron förskrivet till män över 40 år vid lågt testosteron initierat av allmänpraktiker. Med de nya mer restriktiva reglerna sjönk förskrivningen drastiskt bland allmänläkare, och särskilt för indikationen ”low T”. Förskrivningen av endokrinologer vid hypogonadism och i pediatrik population fortsatte oförändrat. I en uppföljande studie år 2020 visade det sig dock att nedgången varit kortvarig och att förskrivningen i stället flyttade över från det allmänna till privata mottagningar när restriktioner infördes [3].

Den populationsbaserade studien från British Columbia, Canada visade att testosteronförskrivning ökade mellan år 2008 till 2013, i synnerhet bland män i åldern 51-60 år [4]. Injektioner var kvarvarande vanligast men förskrivning av gelprodukter ökade stadigt från år 2005. Andelen män som fått S-testosteron analyserat före förskrivning av testosteronprodukter ökade till 85 %, men endast 51 % fick S-testosteron analyserat efter att testosteronbehandlingen påbörjats. En stor andel av de män som förskrivits testosteron fick endast ett eller två recept.

Den andra studien från Canada kartlade utvecklingen av testosteronförskrivning till män över 65 år i Ontario mellan 1997 och 2012 [5]. Förskrivningen ökade stadigt från 1997 till 2006 då restriktioner för subventionering av testosteron infördes. Efter en temporär nedgång fortsatte dock ökningen i en snarast än snabbare takt. Sedan 2005 har förskrivningen av gelprodukter ökat stadigt och är nu vanligare än injektioner och tabletter.

En svensk studie av Bjerkeli et al visade att förskrivningen av testosteron nästan fördubblades i Sverige under perioden 2006 till 2014 [6]. Denna kartläggning från Skåne visade också att förskrivningen av testosteron inte sker slumpmässigt i befolkningen utan i specifikt denna kartläggning var den associerad med hög inkomst och bland fränskilda män.

En kartläggning från veteransjukvården i USA visade att förskrivning av testosteron, till skillnad från i Skåne, var högre bland gifta män med kaukasiskt ursprung och bland de som inte bodde i områden där en större andel av befolkningen kategoriserades som fattig [7]. Förskrivning av testosteron hade också en koppling till missbruk av opiater och högt BMI.

Tabell 2 Main findings of included studies

| Study | Trends for off-label prescription | Subgroups of patients prescribed off-label testosterone |
|-------------------------------------|---|---|
| Population-based studies | | |
| Handelsman 2020 [3] Australia | Tightening criteria for subsidized testosterone prescription in 2015 lowered prescription within this system but overall national prescriptions remained stable, reflecting a shift to private prescribers. | Number of new prescriptions for low T fell dramatically indicating iatrogen androgen dependence had been induced in patients now prescribed testosterone via private care. |
| Handelsman 2017 [2] Australia | 8.2-fold inflated-adjusted increase of subsidized testosterone products in Australia 1992-2014 was broken in 2015 tightening prescription criteria. Decreased usage was observed in all states and for all products. Prescription for new users fell from 7% to 4%. | Prescription of testosterone to men aged 40-80 years fell from >80% to 64%. The number of GP initiated testosterone treatment for new users fell from 80% to 33% of all prescriptions. |
| Bjerkeli et al. 2016 [6] Sweden | The proportion of testosterone users increased from 3.3/1000 in 2006 to 6.0/1000 in 2014 (83%). | 11% prescribed testosterone had been discharged with a hypogonadism diagnosis. Testosterone was more common among in the highest income quintile OR 3.4 (95% CI 2.1-5.7) and among divorced patients OR 2.4 (95% CI 1.6-3.5). |
| Locke et al. 2016 [4] Canada | 1.57-fold increase in prescriptions from 1998 to 2013, and a rising trend from 2008 and onwards | "39.5 % received one testosterone prescription, 13.5% two whereas 27% received ≥ 10 prescriptions during 17 years follow-up; the vast majority were treated by general practitioners; only 36 % had a follow-up serum testosterone test" |
| Piszczek et al. 2014 [5] Canada | Testosterone use increased from 3.6/1000 men in 1997 to 10.2/1000 in 2003. Prescription restrictions in 2006 led to a drop from 9.5 to 6.9/1000 men within 6 months but in 2012 rates were 11/1000 men, a 310% increase from the beginning of the study period. The increase was largely driven by topical testosterone products. | 6.3% of men prescribed testosterone had a diagnosis of hypogonadism. 1/90 men ≥ 66 years had TRT in 2012. |
| Handelsmann 2013 [1] Australia | Total testosterone sales increased 12-fold. The rise was steeper from the middle of the decade, as was transdermal products. The most dramatic change was in Canada, followed by USA and Sweden | - |
| Not population-based studies | | |
| Jasuja et al. 2017 [7] USA | | 6.3% of men prescribed testosterone had a diagnosis of hypogonadism. The following variables were associated with increased likelihood to be on testosterone: Age 50-69 years, white non-Hispanic race, married. Sleep apnea, hyperlipidemia, depression, bipolar disorder, diabetes, hypertension, anxiety, posttraumatic stress disorder, opioid use, antidepressants, glucocorticoids, BMI>40. The following factors were associated with a decreased likelihood of being on testosterone: living in zip codes with more than 30% of residents living in poverty, copayment for medication, prostate cancer, stroke, dementia, heart failure. |

Risk för bias

En sammanställning avseende risk för bias i de inkluderade studierna finns i Appendix 7. Ingen av studierna utgick ifrån ett förpublicerat protokoll. De register som användes bedömdes rimliga och tillförlitliga; i de flesta fall rörde det sig om offentliga register. Det saknas information avseende blindning vid uthämtning av data men i de flesta fall förefaller det ha gjorts av andra än forskarna själva. Inga specifika invändningar gick att utläsa vad gäller urvalet av data och analyser. Jäv var beskrivet för tre studier men omständigheterna bedömdes inte graverande. Totalt sett bedömdes risken för snedvridna resultat som måttlig.

Pågående studier och systematiska översikter

Det finns ett antal studier pågående (Appendix 8) men de förefaller inte vara ägnade åt att besvara de kunskapsluckor som identifierats under projektets gång (s 53).

3.2 Diskussion

En systematisk genomgång av litteraturen visar att en ökande off-label-förskrivning av testosteron är ett globalt fenomen. Både Australien och USA har gjort försök att stävja denna förskrivning. En regulatorisk åtstramning har dock endast lett till temporär minskning, följt av ånyo ökande förskrivning. Läkemedelsreklam direkt riktat till konsumenter, där det är tillåtet, har bedömts som en pådrivande faktor, liksom opioidmissbruk. Otydlighet i riktlinjer för förskrivning av testosteron förs även fram som en bidragande orsak.

Ett aktuellt dokument, som sätter ökad förskrivning av testosteron i ett större perspektiv, är ett aktuellt s k "position statement" med tyngdpunkt på risker och kostnader från "American Association of Clinical Endocrinologists" och "American College of Endocrinology" avseende förskrivning och missbruk av såväl testosteron som tillväxt-, tyreoida- och binjurehormoner [8]. Tidigare systematiska översikter inom området har fokuserat på hur testosteron marknadsförts i USA respektive Australien [9, 10].

Direktreklam för läkemedel är inte tillåtet i Sverige, varför denna orsak till ökande förskrivning av testosteron inte är aktuell här. Andra teoretiskt möjliga orsaker kan vara förhöjt BMI eller kvarstående beroende av exogen tillförsel av testosteron efter tidigare missbruk av anabola steroider. Det saknas dock kunskap om var orsakerna till den ökande förskrivningen i Sverige specifikt beror på. Det går därför inte heller att påstå att den ökande förskrivning i Sverige är att betrakta som enbart off-label, dvs utanför godkänd indikation. Ur folkhälsoperspektiv ter det sig oväntat och oroande att en ökande andel män redan i tidig (medel)-ålder bedöms ha en sådan brist på testosteron att den behöver substitueras.

Referenser

1. Handelsman DJ. Global trends in testosterone prescribing, 2000-2011: expanding the spectrum of prescription drug misuse. *The Medical journal of Australia* 2013; 199: 548-51.
2. Handelsman DJ. Pharmacoepidemiology of testosterone: Curbing off-label prescribing. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2017; 26: 1248-55. doi:<https://dx.doi.org/10.1002/pds.4284>
3. Handelsman DJ. Pharmacoepidemiology of testosterone: Impact of reimbursement policy on curbing off-label prescribing. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2020; 29: 1030-6. doi:<https://dx.doi.org/10.1002/pds.5080>
4. Locke J, Flannigan R, Luo H, Etminan M, Hoyda T, Goldenberg SL. Evaluating patterns of testosterone prescription among 40,878 users in British Columbia between 1997-2013. *Journal of Urology* 2016; 195: e504.
5. Piszczek J, Mamdani M, Antoniou T, Juurlink DN, Gomes T. The impact of drug reimbursement policy on rates of testosterone replacement therapy among older men. *PloS one* 2014; 9: e98003. doi:<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0098003>
6. Bjerkeli PJ, Mulinari S, Merlo J. Testosterone prescribing in the population-a short social epidemiological analysis in Sweden. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2016; 25: 11-5. doi:<https://dx.doi.org/10.1002/pds.3836>
7. Jasuja GK, Bhasin S, Reisman JI, Hanlon JT, Miller DR, Morreale AP, et al. Who Gets Testosterone? Patient Characteristics Associated with Testosterone Prescribing in the Veteran Affairs System: a Cross-Sectional Study. *Journal of general internal medicine* 2017; 32: 304-11. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s11606-016-3940-7>
8. Irwig MS, Fleseriu M, Jonklaas J, Tritos NA, Yuen KCJ, Correa R, et al. Off-label use and misuse of testosterone, growth hormone, thyroid hormone, and adrenal supplements: risks and costs of a growing problem. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2020; 26: 340-53. doi:<https://dx.doi.org/10.4158/PS-2019-0540>
9. Mintzes B. The marketing of testosterone treatments for age-related low testosterone or 'Low T'. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 2018; 25: 224-30. doi:<https://dx.doi.org/10.1097/MED.0000000000000412>
10. Bandari J, Ayyash OM, Emery SL, Wessel CB, Davies BJ. Marketing and Testosterone Treatment in the USA: A Systematic Review. *European urology focus* 2017; 3: 395-402. doi:<https://dx.doi.org/>

4 Etik

4.1 Etiska aspekter på förskrivning av läkemedel

Den etiska grunden för förskrivning av läkemedel kan beskrivas på följande vis:

- Läkemedlets lämplighet avseende effekt för tillståndet som ska behandlas och nytto-/riskförhållandet har värderats.
- Fördelarna för patienten med intag av läkemedlet överväger tydligt nackdelarna vid en sammanvägning av kort- och långsiktiga konsekvenser.
- Patienten har givit sitt informerade samtycke till medicineringen. I händelse av att patienten inte är beslutskompetent har en noggrann värdering gjorts om av vad som ligger i patientens intresse.
- Patientens upplevelse av behandlingen och medicinska reaktion på behandlingen med effekter och bieffekter av läkemedlet följs av förskrivande läkare.

Läkemedlets kostnad står i prioriteringsetiskt rimlig proportion till dess nytta för individen och är inte högre än att alla med jämförbara tillstånd också kan förskrivas det.

Som framgår av denna rapport påvisar ett antal studier en ökande förskrivning av testosteron i flera länder. Det faktum att försöken att kontrollera den inte varit framgångsrika inger oro. Från ett etiskt perspektiv bör beaktas att ytterligare en betydande användning av testosteron dessutom kan antas härröra från försäljning via nätet, även om omfattningen av denna per definition är omöjlig att fastställa.

Det är vanskligt att spekulera kring orsakerna till den ökande användningen av testosteron. Att den kan innebära vissa risker tycks klart. I rapporten nämns sänkt spermieproduktion och risk för tillväxt av annars ”tysta” prostatacancer. Det kan antas att de effekter som eftersträvas av män som önskar förskrivning är bl a vitalisering, virilisering och potensökning. Om uppenbara risker finns men värdet för individen är osäkert föreligger ett brott mot de etiska principer för förskrivning som ovan nämns.

4.2 Autonomi, evidens och prioritering

Vilka etiska värden står på spel vid omfattande förskrivning av testosteron?

- Det får antas att dessa förskrivningar speglar individers egna önskningar, varför principen om autonomi tycks respekterad. Men det finns skäl att ifrågasätta på vilken information denna önskan grundas. En felinformerad patient kan utöva autonomi på ett sätt som kan skada de egna intressena.
- Det kan ifrågasättas om sjukvårdens grundläggande skyldighet att göra gott och inte skada respekteras i detta fall. I avsaknad av välgrundad kunskap om fördelar och risker med medicinering för andra personer än de med en fastställd hypogonadism bör medicinering inte ske. Sådan förskrivning skulle kunna liknas vid ett etiskt vågspel, med insatser som är oklart höga och i alla händelser okända för patienten.

- Sker förskrivning av testosteron i enlighet med etablerade prioriteringsetiska principer? Det må röra sig om små kostnader i det enskilda fallet men på aggregerad nivå kan dessa bli betydande. Vid prioritering ska patientnyttan (här oklar) vägas samman med evidens (saknas helt) och kostnad (inte hög men heller inte försumbar). Svaret blir att testosteronförskrivning utan klarlagd indikation inte heller kan anses prioriteringsetiskt försvarbar.

4.3 Etisk diskussion och slutsats

Resultatet av denna studie är således oroande sett ur ett etiskt perspektiv. Den tycks leda till frågan varför reglering av förskrivningen inte sker på kraftfullare sätt. En så snabb ökning av förskrivningen på så oklar vetenskaplig grund kan inte anses stå i överensstämmelse med god praxis.

Rapporten väcker givetvis frågor om motiven bakom denna ökning, både från patienters och förskrivares perspektiv. Svaret på dessa frågor blir med nödvändighet osäkert, men några möjliga svar skall här antydast:

Förskrivaren kan vara felinformerad och tro att det finns god vetenskaplig grund för att anta att tillskott av testosteron vid bara lätt subnormala eller normala nivåer ändå är gynnsamt för patienten. Han eller hon kan alternativt vara klar över det mycket osäkra evidensläget för farmakologisk effekt men utgå från att en betydande gynnsam placeboeffekt kan förväntas. Att någon grad av placeboeffekt kan föreligga på vissa av de problem dessa män önskar hjälp med är väl inte bara möjligt utan sannolikt. Om denna förhoppning kombineras med ett (som det verkar ogrundat) antagande om att förskrivningen inte kan skada patienten – ja då kan ett tillmötesgående av patientens önskan ligga nära till hands. Men användning av placebobehandling i svensk sjukvård anses allmänt som etiskt oacceptabelt och därmed kringgår förskrivaren grundläggande etik vid läkemedelsförskrivning.

Patientens vilja att få testosteron förskrivet kan drivas av en mer eller mindre stark önskan att uppnå en förändring – bli vitalare på ålderdomen, se mer manlig ut, förbättra potensen, minska håravfall, får bort rynkor, minska sjukdomsrisker etc. För den som söker på nätet kan säkert sådana förhoppningar få rikligt med stöd. Den som inte får sin önskan om förskrivning infriad kan ”hota” med att istället köpa ”informellt”, och då riskera att få preparat vars farmakologiska kvalitet kan vara ytterst varierande.

Sammanfattningsvis inger den snabba ökningen av förskrivning av testosteronpreparat oro. Risker finns och fördelarna tycks ytterst osäkra. Den prioriteringsetiska grunden för förskrivning – sammanvägd patientnytta, kostnad och evidens för effekt – är mycket svag. Vidare studier med eventuellt åtföljande försök till reglering torde vara etiskt påkallade.

5 Sammanfattande diskussion

Det pågår en ökad aktivitet kring testosteron i Sverige som har tilltagit under de senaste tio åren. Allt fler individer får diagnosen hypogonadism, det testas mer för S-testosteron och det förskrivs ökande mängder testosteron. Det senare förefaller vara en del av en likartad utveckling i många västländer. De hälsoekonomiska konsekvenserna är inte negligerbara och både prioriteringsetiska och sedvanliga kliniska principer om nytta-risk utmanas.

Några fenomen som påträffats under arbetet men inte närmare kartlagts förtjänar att kommenteras:

Det är känt att missbruk av anabola steroider och försäljning av testosteronpreparat via nätet är en pågående verksamhet, men det är oklart i vilken omfattning det hänger samman med ökningen av den legala förskrivningen av testosteron. Långvarigt missbruk av anabola steroider/testosteron hämmar dock den egna produktionen och skapar ett beroende av tillförsel utifrån. Test för S-testosteron i denna situation visar en låg koncentration. Det mesta av förskrivningen av testosteron sker inom förmånssystemet, dvs det blir billigare för den enskilde än att köpa på nätet. Det är inte omöjligt att här finns ett samband som måste undersökas närmare. Ett bekymmer är att missbruk med just anabola androgena steroider (AAS) lätt faller mellan stolarna då beroendemedicin mer fokuserar på t ex narkotika. Ett annat problem är att kunskap om hur testosteronkoncentrationen kan manipuleras för att uppvisa ett lågt värde vid själva testtillfället sprids i missbrukskretsar och försvårar en korrekt sammanvägd klinisk bedömning.

Det är vidare oklart varför diskussionen om en specifik gråzon med angivande av specifika gränsvärden för ett mer svårbedömt testosteronvärde blivit så framträdande. Alla laboratorietester måste tolkas ur ett kliniskt perspektiv och det är en integrerad del av klinisk läkarkompetens att göra denna bedömning. En kliniskt uttalad bild av hypogonadism torde inte vara svår för en tränad läkare att känna igen. Ökat fokus på mindre distinkta symtom tillsammans med en ökad osäkerhet kring acceptabla gränser verkar i samma riktning, dvs ökar benägenheten att påbörja behandling. I denna rapport har vi inte prioriterat att sammanställa studier med data om testosteronnivåer hos friska normalviktiga män i olika åldrar. Vidare har vi inte kartlagt studier kring effekten av testosteron i olika patientgrupper i olika ålder, med olika koncentration av S-testosteron och olika komorbiditet. Det är en angelägen framtida uppgift, i den mån det finns primärstudier tillgängliga. Det kliniska ”problemet” med ett visst utrymme för osäkerhet kring när förskrivning av testosteron är indicerad torde ändå kvarstå i någon form. Kliniska beslut är inte liktydigt med svar på laboratoriedata med angivande av koncentrationsnivåer utan baserar sig på en sammanvägning av fakta, analys och omdöme.

Svensk andrologisk förening är den professionella gruppering i Sverige som tillhandahåller riktlinjer för behandling av hypogonadism hos män [1] och som utan att hänvisa till några specifika studier lyfter fram att ”nivåer mellan 8-12 nmol/l anses vara en gråzon”. Övrigt noteras också på hemsidan att fyra

läkemedelsföretag (Bayer HealthCare, Ferring Pharmaceuticals, Gedeon Richter och Kyowa Kirin) sponsrar föreningen. Två av dessa företag tillhandahåller testosteronpreparat för den svenska marknaden i nuläget och ett företag har gjort det tidigare. Vi har inte kommit i kontakt med liknande arrangemang i Sverige tidigare.

Riktlinjer från Svensk andrologisk förening anger att för att ställa diagnosen hypogonadism ska en vanlig kroppsundersökning göras med bedömning av behåring, muskulatur och fettfördelning och klinisk undersökning av testiklar samt prostata hos män över 45 år. Detta kontrasterar mot den utveckling som noterats med ökande förskrivning via icke-fysiska besök som fördubblats mellan 2018 och 2020 (se Hälsoekonomi Tabell 5).

Ytterligare en aspekt som framkommit under arbetet är den distinktion som framförs i skillnaden mellan koncentration av cirkulerande testosteron och känslighet för hormonet på receptornivå. Hur vanligt detta är och i vilken omfattning det innebär en klinisk svårighet har inte kartlagts. Här finns direkta paralleller till thyreoideahormon, som noterats av amerikanska endokrinologer [2].

Sammantaget bedömer vi dock att ökningen i antal patienter med rapporterad hypogonadism (ICD10: E29) är den mest dramatiska uppgiften i denna genomgång. Det är oklart om det signalerar en reell ökning av diagnosen i befolkningen där möjliga hypoteser kan vara ett ökande BMI eller missbruk. Alternativt är ökningen ett uttryck för en glidning i diagnoskriterier och en tendens till överdiagnostik. Oavsett har berörda parter anledning att känna oro och orsaken bör klargöras. Under arbetets gång har vi även blivit varse att förskrivning av testosteron inte är okontroversiellt i klinisk vardag. Utöver de kostnader som redovisats i kapitlet om hälsoekonomi borde extra tidsåtgång för att diskutera önskemål om testosteronbehandling med patienter och även stöd i professionsgrupperingar också räknas in.

Referenser

1. Svensk Andrologisk Förening. Hypogonadism hos man 2021 [cited 2021 Sept 12]. Available from: <https://svenskandrologi.se/sjukvardspersonal/andrologiska-tillstand/>. [<https://svenskandrologi.se/sjukvardspersonal/andrologiska-tillstand/> hämtat 2021-09-12]
2. Irwig MS, Fleseriu M, Jonklaas J, Tritos NA, Yuen KCJ, Correa R, et al. Off-label use and misuse of testosterone, growth hormone, thyroid hormone, and adrenal supplements: risks and costs of a growing problem. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2020; 26: 340-53. doi:<https://dx.doi.org/10.4158/PS-2019-0540>

6 Kunskapsluckor

Följande kunskapsluckor har identifierats under arbetets gång:

- orsaker till den rapporterade ökande incidensen av hypogonadism i Sverige
- orsaker till den ökande förskrivningen av testosteron i Sverige. Det innefattar frågor om övriga karaktäristika hos män som förskrivs testosteron, såsom komorbiditet, BMI, missbruk, socioekonomiska variabler liksom karaktäristika hos förskrivarna.
- Tidsåtgång och arbetsmiljöaspekter relaterade till förskrivning, eller icke-förskrivning, av testosteron
- normalvärde $\pm 2SD$ av S-testosteron hos normalviktiga friska drogfria män
- i vilken omfattning det föreligger jäv vid utformandet av kliniska riktlinjer i Sverige

Appendix

Appendix 1 Number of men prescribed G03BA03 filled at pharmacies per region in 2006-2020

| Region | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Stockholms län | 2 596 | 2 759 | 2 929 | 3 273 | 4 007 | 4 724 | 5 078 | 5 345 | 5 690 | 5 936 | 5 837 | 6 102 | 6 403 | 6 590 | 6 954 |
| Uppsala län | 252 | 282 | 268 | 290 | 359 | 419 | 466 | 487 | 502 | 564 | 590 | 623 | 721 | 796 | 928 |
| Södermanlands län | 184 | 210 | 268 | 281 | 332 | 377 | 371 | 398 | 439 | 485 | 573 | 593 | 593 | 612 | 610 |
| Östergötlands län | 261 | 250 | 272 | 266 | 282 | 302 | 329 | 358 | 360 | 358 | 388 | 427 | 461 | 508 | 575 |
| Jönköpings län | 207 | 221 | 248 | 270 | 290 | 328 | 379 | 375 | 406 | 419 | 438 | 458 | 509 | 533 | 564 |
| Kronobergs län | 158 | 153 | 154 | 159 | 180 | 203 | 224 | 242 | 266 | 289 | 304 | 278 | 299 | 315 | 325 |
| Kalmar län | 163 | 173 | 181 | 196 | 235 | 262 | 284 | 281 | 290 | 316 | 322 | 344 | 366 | 393 | 436 |
| Gotlands län | 59 | 71 | 77 | 78 | 92 | 111 | 117 | 131 | 150 | 166 | 158 | 157 | 159 | 171 | 178 |
| Blekinge län | 78 | 75 | 77 | 93 | 107 | 116 | 118 | 142 | 146 | 169 | 170 | 180 | 197 | 229 | 252 |
| Skåne län | 1 104 | 1 185 | 1 212 | 1 296 | 1 495 | 1 586 | 1 615 | 1 736 | 1 796 | 1 976 | 2 074 | 2 180 | 2 413 | 2 596 | 2 797 |
| Hallands län | 238 | 267 | 290 | 311 | 335 | 401 | 436 | 472 | 483 | 504 | 521 | 573 | 649 | 674 | 717 |
| Västra Götalands län | 1 201 | 1 459 | 1 556 | 1 628 | 1 872 | 2 091 | 2 252 | 2 497 | 2 822 | 3 254 | 3 546 | 3 700 | 3 937 | 4 095 | 4 402 |
| Värmlands län | 160 | 163 | 175 | 177 | 190 | 198 | 213 | 228 | 241 | 261 | 271 | 301 | 313 | 360 | 448 |
| Örebro län | 200 | 175 | 194 | 195 | 221 | 237 | 246 | 256 | 254 | 279 | 304 | 312 | 338 | 371 | 429 |
| Västmanlands län | 218 | 214 | 230 | 263 | 312 | 332 | 347 | 366 | 390 | 447 | 480 | 496 | 535 | 533 | 543 |
| Dalarnas län | 136 | 149 | 153 | 161 | 169 | 197 | 210 | 227 | 254 | 296 | 317 | 336 | 358 | 389 | 433 |
| Gävleborgs län | 201 | 216 | 212 | 229 | 249 | 268 | 300 | 330 | 326 | 390 | 407 | 442 | 479 | 506 | 566 |
| Västernorrlands län | 121 | 129 | 137 | 137 | 156 | 173 | 198 | 214 | 268 | 352 | 405 | 423 | 456 | 489 | 537 |
| Jämtlands län | 74 | 90 | 81 | 85 | 111 | 124 | 117 | 125 | 144 | 161 | 167 | 179 | 190 | 196 | 206 |
| Västerbottens län | 189 | 211 | 215 | 228 | 259 | 293 | 304 | 298 | 323 | 373 | 400 | 411 | 445 | 476 | 509 |
| Norrbottnens län | 251 | 241 | 248 | 247 | 280 | 270 | 273 | 282 | 289 | 324 | 324 | 338 | 362 | 386 | 407 |
| Riket | 8 073 | 8 718 | 9 191 | 9 893 | 11 526 | 12 980 | 13 854 | 14 787 | 15 863 | 17 301 | 17 983 | 18 864 | 20 204 | 21 218 | 22 793 |

Source: Swedish National Board of Health and Welfare (accessed 2021-10-27)

NB. Riket : Total, national estimate

Appendix 2 Number of men per 1000 prescribed G03BA3 filled at pharmacies per region in 2006-2020

| Region | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Stockholms län | 2,80 | 2,92 | 3,05 | 3,35 | 4,02 | 4,65 | 4,9 | 5,07 | 5,3 | 5,43 | 5,26 | 5,39 | 5,55 | 5,62 | 5,84 |
| Uppsala län | 1,60 | 1,78 | 1,67 | 1,79 | 2,18 | 2,51 | 2,76 | 2,86 | 2,92 | 3,24 | 3,34 | 3,45 | 3,91 | 4,23 | 4,83 |
| Södermanlands län | 1,42 | 1,61 | 2,03 | 2,11 | 2,48 | 2,80 | 2,74 | 2,91 | 3,17 | 3,46 | 4,04 | 4,11 | 4,06 | 4,14 | 4,08 |
| Östergötlands län | 1,26 | 1,20 | 1,29 | 1,25 | 1,32 | 1,40 | 1,52 | 1,64 | 1,64 | 1,61 | 1,73 | 1,87 | 1,99 | 2,17 | 2,44 |
| Jönköpings län | 1,26 | 1,34 | 1,49 | 1,61 | 1,73 | 1,95 | 2,24 | 2,21 | 2,37 | 2,42 | 2,5 | 2,58 | 2,82 | 2,92 | 3,06 |
| Kronobergs län | 1,77 | 1,69 | 1,69 | 1,73 | 1,95 | 2,19 | 2,40 | 2,58 | 2,81 | 3,02 | 3,13 | 2,81 | 2,98 | 3,10 | 3,16 |
| Kalmar län | 1,40 | 1,49 | 1,55 | 1,69 | 2,02 | 2,25 | 2,44 | 2,41 | 2,48 | 2,67 | 2,69 | 2,81 | 2,98 | 3,18 | 3,52 |
| Gotlands län | 2,08 | 2,51 | 2,73 | 2,76 | 3,25 | 3,91 | 4,12 | 4,62 | 5,28 | 5,83 | 5,53 | 5,43 | 5,44 | 5,78 | 5,97 |
| Blekinge län | 1,03 | 0,98 | 1,00 | 1,21 | 1,38 | 1,49 | 1,52 | 1,84 | 1,89 | 2,16 | 2,14 | 2,23 | 2,42 | 2,81 | 3,09 |
| Skåne län | 1,92 | 2,03 | 2,04 | 2,16 | 2,45 | 2,57 | 2,60 | 2,77 | 2,84 | 3,09 | 3,20 | 3,30 | 3,6 | 3,82 | 4,06 |
| Hallands län | 1,67 | 1,86 | 2,00 | 2,13 | 2,27 | 2,69 | 2,90 | 3,12 | 3,16 | 3,25 | 3,31 | 3,57 | 3,99 | 4,08 | 4,28 |
| Västra Götalands län | 1,58 | 1,91 | 2,02 | 2,1 | 2,39 | 2,65 | 2,84 | 3,13 | 3,50 | 3,99 | 4,29 | 4,41 | 4,63 | 4,76 | 5,06 |
| Värmlands län | 1,18 | 1,2 | 1,28 | 1,30 | 1,39 | 1,45 | 1,56 | 1,67 | 1,76 | 1,90 | 1,96 | 2,15 | 2,22 | 2,54 | 3,15 |
| Örebro län | 1,48 | 1,29 | 1,42 | 1,42 | 1,60 | 1,71 | 1,76 | 1,82 | 1,79 | 1,94 | 2,09 | 2,11 | 2,26 | 2,45 | 2,81 |
| Västmanlands län | 1,77 | 1,73 | 1,85 | 2,11 | 2,49 | 2,63 | 2,74 | 2,86 | 3,01 | 3,41 | 3,62 | 3,69 | 3,92 | 3,86 | 3,90 |
| Dalarnas län | 0,99 | 1,08 | 1,11 | 1,17 | 1,22 | 1,42 | 1,52 | 1,64 | 1,83 | 2,11 | 2,24 | 2,34 | 2,47 | 2,68 | 2,97 |
| Gävleborgs län | 1,46 | 1,57 | 1,54 | 1,66 | 1,80 | 1,94 | 2,17 | 2,38 | 2,34 | 2,78 | 2,88 | 3,08 | 3,33 | 3,51 | 3,91 |
| Västernorrlands län | 1,00 | 1,06 | 1,13 | 1,13 | 1,29 | 1,43 | 1,64 | 1,77 | 2,21 | 2,88 | 3,3 | 3,42 | 3,67 | 3,95 | 4,33 |
| Jämtlands län | 1,17 | 1,42 | 1,28 | 1,34 | 1,75 | 1,96 | 1,85 | 1,98 | 2,27 | 2,53 | 2,6 | 2,75 | 2,89 | 2,97 | 3,11 |
| Västerbottens län | 1,47 | 1,64 | 1,67 | 1,76 | 2,00 | 2,25 | 2,33 | 2,28 | 2,46 | 2,82 | 3,01 | 3,06 | 3,27 | 3,48 | 3,70 |
| Norrbottnens län | 1,97 | 1,89 | 1,95 | 1,95 | 2,22 | 2,14 | 2,16 | 2,23 | 2,28 | 2,54 | 2,54 | 2,64 | 2,81 | 3,01 | 3,17 |
| Riket | 1,80 | 1,93 | 2,01 | 2,15 | 2,48 | 2,77 | 2,93 | 3,10 | 3,29 | 3,55 | 3,65 | 3,76 | 3,98 | 4,13 | 4,39 |

Source: Swedish National Board of Health and Welfare (accessed 2021-10-27)

NB. Riket : Total, national estimate

Appendix 3 Number of dispensation of G03BA3 per region in 2006-2020

| Region | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Stockholms län | 8803 | 9931 | 10647 | 11802 | 14371 | 17321 | 19401 | 20633 | 21703 | 23234 | 22322 | 23420 | 25474 | 26016 | 28065 |
| Uppsala län | 884 | 1047 | 986 | 1022 | 1306 | 1535 | 1790 | 1898 | 1957 | 2235 | 2383 | 2374 | 2926 | 3459 | 3925 |
| Södermanlands län | 661 | 772 | 993 | 1051 | 1267 | 1417 | 1431 | 1536 | 1721 | 1990 | 2325 | 2401 | 2541 | 2489 | 2579 |
| Östergötlands län | 1060 | 1076 | 1092 | 1062 | 1113 | 1160 | 1275 | 1385 | 1470 | 1468 | 1587 | 1702 | 2028 | 2310 | 2606 |
| Jönköpings län | 769 | 843 | 881 | 963 | 1055 | 1186 | 1251 | 1358 | 1409 | 1593 | 1722 | 1789 | 2108 | 2191 | 2316 |
| Kronobergs län | 557 | 525 | 545 | 592 | 676 | 806 | 857 | 1045 | 1070 | 1187 | 1196 | 1225 | 1305 | 1315 | 1426 |
| Kalmar län | 635 | 642 | 690 | 724 | 820 | 963 | 998 | 1055 | 1056 | 1192 | 1288 | 1266 | 1409 | 1564 | 1759 |
| Gotlands län | 218 | 303 | 318 | 302 | 319 | 407 | 449 | 564 | 615 | 702 | 702 | 634 | 652 | 720 | 730 |
| Blekinge län | 250 | 262 | 310 | 357 | 403 | 465 | 510 | 587 | 611 | 706 | 674 | 745 | 809 | 974 | 1126 |
| Skåne län | 3982 | 4319 | 4607 | 4715 | 5413 | 6105 | 6213 | 6758 | 7093 | 8034 | 8244 | 8526 | 9602 | 10710 | 11729 |
| Hallands län | 811 | 889 | 1041 | 1148 | 1212 | 1480 | 1719 | 1822 | 1960 | 2010 | 2117 | 2352 | 2674 | 2901 | 3152 |
| Västra Götalands län | 4397 | 5348 | 5692 | 5870 | 6677 | 7664 | 8401 | 9689 | 11047 | 13369 | 14514 | 15871 | 16973 | 17842 | 19675 |
| Värmlands län | 569 | 601 | 622 | 655 | 696 | 756 | 760 | 873 | 851 | 996 | 1101 | 1209 | 1444 | 1562 | 1983 |
| Örebro län | 754 | 642 | 681 | 738 | 816 | 875 | 914 | 933 | 936 | 1022 | 1127 | 1183 | 1319 | 1476 | 1796 |
| Västmanlands län | 840 | 864 | 878 | 976 | 1138 | 1237 | 1313 | 1582 | 1581 | 1839 | 2110 | 2199 | 2412 | 2319 | 2504 |
| Dalarnas län | 488 | 497 | 533 | 562 | 620 | 709 | 766 | 846 | 960 | 1127 | 1279 | 1331 | 1463 | 1580 | 1835 |
| Gävleborgs län | 748 | 842 | 847 | 888 | 1007 | 1098 | 1254 | 1370 | 1434 | 1718 | 1741 | 1890 | 2200 | 2269 | 2500 |
| Västernorrlands län | 435 | 463 | 459 | 459 | 501 | 631 | 747 | 851 | 1102 | 1330 | 1608 | 1639 | 2032 | 2130 | 2393 |
| Jämtlands län | 271 | 337 | 327 | 357 | 485 | 524 | 477 | 531 | 585 | 656 | 676 | 718 | 756 | 827 | 925 |
| Västerbottens län | 690 | 769 | 778 | 844 | 972 | 1132 | 1172 | 1183 | 1276 | 1558 | 1583 | 1655 | 1975 | 2001 | 2167 |
| Norrbottens län | 936 | 921 | 968 | 937 | 1062 | 1090 | 1164 | 1113 | 1214 | 1331 | 1313 | 1374 | 1436 | 1704 | 1894 |
| Riket | 29019 | 32194 | 34201 | 36318 | 42246 | 48768 | 53117 | 57870 | 62138 | 69758 | 72126 | 76079 | 84279 | 89248 | 97847 |

Source: Swedish National Board of Health and Welfare (accessed 2021-10-27)

NB: Riket : Total, national estimate

Appendix 4 Number of dispensations of G03BA3 per 1,000 men and region in 2006-2020

| Region | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Stockholms län | 9,48 | 10,52 | 11,08 | 12,07 | 14,4 | 17,04 | 18,73 | 19,56 | 20,21 | 21,26 | 20,1 | 20,7 | 22,09 | 22,19 | 23,58 |
| Uppsala län | 5,62 | 6,61 | 6,15 | 6,29 | 7,92 | 9,18 | 10,61 | 11,14 | 11,37 | 12,84 | 13,49 | 13,16 | 15,87 | 18,37 | 20,42 |
| Södermanlands län | 5,09 | 5,92 | 7,54 | 7,91 | 9,48 | 10,53 | 10,55 | 11,23 | 12,44 | 14,2 | 16,39 | 16,63 | 17,4 | 16,82 | 17,26 |
| Östergötlands län | 5,1 | 5,15 | 5,19 | 5,01 | 5,2 | 5,38 | 5,89 | 6,35 | 6,68 | 6,6 | 7,07 | 7,46 | 8,77 | 9,88 | 11,05 |
| Jönköpings län | 4,68 | 5,1 | 5,29 | 5,76 | 6,29 | 7,05 | 7,4 | 8 | 8,23 | 9,21 | 9,84 | 10,06 | 11,68 | 12 | 12,57 |
| Kronobergs län | 6,23 | 5,82 | 5,99 | 6,45 | 7,32 | 8,69 | 9,19 | 11,14 | 11,31 | 12,4 | 12,33 | 12,4 | 13 | 12,92 | 13,87 |
| Kalmar län | 5,46 | 5,52 | 5,93 | 6,23 | 7,03 | 8,26 | 8,58 | 9,04 | 9,02 | 10,07 | 10,77 | 10,35 | 11,46 | 12,66 | 14,19 |
| Gotlands län | 7,7 | 10,71 | 11,26 | 10,7 | 11,26 | 14,34 | 15,81 | 19,89 | 21,66 | 24,67 | 24,58 | 21,93 | 22,3 | 24,35 | 24,48 |
| Blekinge län | 3,3 | 3,43 | 4,04 | 4,63 | 5,21 | 5,97 | 6,57 | 7,6 | 7,9 | 9,03 | 8,48 | 9,22 | 9,95 | 11,96 | 13,83 |
| Skåne län | 6,91 | 7,39 | 7,77 | 7,84 | 8,88 | 9,91 | 10,01 | 10,8 | 11,23 | 12,55 | 12,72 | 12,92 | 14,31 | 15,75 | 17,05 |
| Hallands län | 5,71 | 6,19 | 7,19 | 7,86 | 8,21 | 9,93 | 11,45 | 12,04 | 12,83 | 12,98 | 13,46 | 14,67 | 16,43 | 17,58 | 18,82 |
| Västra Götalands län | 5,78 | 6,99 | 7,39 | 7,56 | 8,53 | 9,72 | 10,58 | 12,13 | 13,69 | 16,38 | 17,58 | 18,92 | 19,98 | 20,74 | 22,63 |
| Värmlands län | 4,19 | 4,41 | 4,56 | 4,81 | 5,11 | 5,54 | 5,58 | 6,4 | 6,22 | 7,25 | 7,96 | 8,62 | 10,25 | 11,03 | 13,94 |
| Örebro län | 5,57 | 4,72 | 4,98 | 5,36 | 5,91 | 6,3 | 6,54 | 6,63 | 6,58 | 7,1 | 7,75 | 8,01 | 8,81 | 9,74 | 11,75 |
| Västmanlands län | 6,81 | 6,99 | 7,07 | 7,83 | 9,08 | 9,81 | 10,35 | 12,38 | 12,21 | 14,03 | 15,92 | 16,35 | 17,67 | 16,8 | 18,0 |
| Dalarnas län | 3,54 | 3,61 | 3,87 | 4,08 | 4,49 | 5,11 | 5,53 | 6,1 | 6,9 | 8,04 | 9,03 | 9,25 | 10,11 | 10,88 | 12,6 |
| Gävleborgs län | 5,44 | 6,13 | 6,16 | 6,45 | 7,3 | 7,95 | 9,09 | 9,9 | 10,31 | 12,25 | 12,3 | 13,19 | 15,3 | 15,73 | 17,29 |
| Västernorrlands län | 3,58 | 3,81 | 3,78 | 3,78 | 4,13 | 5,21 | 6,17 | 7,03 | 9,08 | 10,9 | 13,11 | 13,24 | 16,37 | 17,19 | 19,3 |
| Jämtlands län | 4,27 | 5,32 | 5,16 | 5,63 | 7,66 | 8,27 | 7,54 | 8,4 | 9,22 | 10,3 | 10,53 | 11,05 | 11,5 | 12,54 | 13,95 |
| Västerbottens län | 5,35 | 5,97 | 6,03 | 6,53 | 7,49 | 8,69 | 8,98 | 9,04 | 9,7 | 11,77 | 11,91 | 12,32 | 14,53 | 14,61 | 15,74 |
| Norrbottnens län | 7,34 | 7,21 | 7,62 | 7,41 | 8,41 | 8,64 | 9,22 | 8,81 | 9,56 | 10,44 | 10,3 | 10,73 | 11,16 | 13,28 | 14,76 |
| Riket | 6,47 | 7,12 | 7,49 | 7,89 | 9,09 | 10,4 | 11,24 | 12,14 | 12,91 | 14,32 | 14,63 | 15,18 | 16,58 | 17,36 | 18,83 |

Source: Swedish National Board of Health and Welfare (accessed 2021-10-27)

NB. Riket : Total, national estimate

Appendix 5 Search strategy

Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to March 17, 2021
Via Ovid 210318

| Söktermer | | Antal träffar |
|-------------------------------|--|---------------|
| Testosterone | | |
| 1 | exp Testosterone/ | 71,935 |
| 2 | (Testosteron* or Epitestosterone* or Hydroxytestosterone* or Methenolone or Methyltestosterone or "Testosterone Propionate" or Androtop or Histerone or Sterotate or Sustanon or Androderm or Testoderm or Testolin or Testopel or Andropatch or AndroGel or Testim).ab,kf,ti. | 86,857 |
| 3 | 1 or 2 | 104,699 |
| Off-label prescription | | |
| 4 | "Off-Label Use"/ | 2,737 |
| 5 | ("off label" or off-label).ab,kf,ti. | 8,678 |
| 6 | (unlabeled adj4 testosterone*).ab,kf,ti. | 32 |
| 7 | 4 or 5 | 9,713 |
| Combined sets | | |
| 8 | 3 and 7 | 101 |
| 9 | 6 OR 8 | 133 |
| 10 | limit 9 to english language | 129 |

Embase 210318

| Söktermer | | Antal träffar |
|-------------------------------|--|---------------|
| Testosterone | | |
| 1 | 'testosterone'/de | 122,051 |
| 2 | testosteron*:ti,ab,kw OR epitestosterone*:ti,ab,kw OR hydroxytestosterone*:ti,ab,kw OR methenolone:ti,ab,kw OR methyltestosterone:ti,ab,kw OR 'testosterone propionate':ti,ab,kw OR androtop:ti,ab,kw OR histerone:-ti,ab,kw OR sterotate:ti,ab,kw OR sustanon:ti,ab,kw OR androderm:ti,ab,kw OR testoderm:ti,ab,kw OR testolin:ti,ab,kw OR testopel:ti,ab,kw OR andropatch:ti,ab,kw OR androgel:ti,ab,kw OR testim:ti,ab,kw | 109,267 |
| 3 | 1 OR 2 | 147,643 |
| Off-label prescription | | |
| 4 | 'off label drug use'/de | 8,506 |
| 5 | 'off label':ti,ab,kw OR 'off-label':ti,ab,kw | 14,991 |
| 6 | (unlabeled NEAR/4 testosterone):ti,ab,kw | 39 |
| 7 | 4 OR 5 | 18,071 |
| Combined sets | | |
| 8 | 3 AND 7 | 222 |
| 9 | 6 OR 9 | 261 |
| 10 | limit 9 to english language | 257 |

| Söktermer | | Antal träffar |
|-------------------------------|---|---------------|
| Testosterone | | |
| 1 | TOPIC: (Testosteron* or Epitestosterone* or Hydroxytestosterone* or Methenolone or Methyltestosterone or "Testosterone Propionate" or Androtop or Histerone or Sterotate or Sustanon or Androderm or Testoderm or Testolin or Testopel or Andropatch or AndroGel or Testim) AND TOPIC: ("off label" or off-label) | 91,032 |
| Off-label prescription | | |
| 4 | TOPIC: ("off label" or off-label) | 8,821 |
| 5 | TOPIC: (Testosteron* NEAR/3 unlabeled) | 9 |
| Combined sets | | |
| 6 | 1 AND 4 | 91 |
| 7 | 5 OR 6 | 100 |
| 8 | limit 7 to english language | 100 |

Appendix 6 Excluded studies

| Year | Publication | Reason for exclusion |
|------|--|------------------------|
| 2021 | Handelsman DJ. Androgen Misuse and Abuse. Endocr Rev. 2021 Jul 16;42(4):457-501 | Wrong publication type |
| 2020 | S. F. Mok, C. Fennell, S. Savkovic, et al Testosterone for Androgen Deficiency-Like Symptoms in Men Without Pathologic Hypogonadism: A Randomized, Placebo-Controlled Cross-over With Masked Choice Extension Clinical Trial Journals of Gerontology: Medical Sciences 2020 Vol. 75 Issue 9 Pages 1723-1731 | Wrong focus |
| 2020 | R. H. Shahinyan, A. Amighi, A. N. Carey, et al Direct-To-Consumer Internet Prescription Platforms Overlook Crucial Pathology Found During Traditional Office Evaluation of Young Men With Erectile Dysfunction Urology 2020 Vol. 143 Pages 165-172 | Wrong focus |
| 2020 | M. S. Irwig, M. Fleseriu, J. Jonklaas, et al. Off-label use and misuse of testosterone, growth hormone, thyroid hormone, and adrenal supplements: risks and costs of a growing problem Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists 2020 Vol. 26 Issue 3 Pages 340-353 | Wrong publication type |
| 2020 | Kansal JK, Dietrich PN, Doolittle J, et al Online marketing practices and characteristics of stand-alone men's health clinics. J Urol 2020; 203:e671. | Wrong publication type |
| 2020 | Khera M. Controversies with testosterone therapy. The Canadian journal of urology 2020; 27:20-3. | Wrong publication type |
| 2018 | Bandari J, Ayyash O, Emery S, Wessel C, Davies B. Marketing and testosterone treatment in the United States. J Urol 2018; 199:e590-e1. | Wrong publication type |
| 2018 | Andersen MF, Drakopoulos P, Humaidan P, et al. Off-label use of androgens and letrozole in infertile women-a multinational survey in Europe and Australia. Hum Reprod 2018; 33:i499. | Wrong publication type |
| 2018 | Mintzes B. The marketing of testosterone treatments for age-related low testosterone or 'Low T'. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2018; 25:224-30. | Wrong publication type |
| 2018 | Rastrelli G, Maggi M, Corona G. Pharmacological management of late-onset hypogonadism. Expert Rev Clin Pharmacol 2018; 11:439-58. | Wrong focus |
| 2018 | Carrasquillo R, Chu K, Ramasamy R. Novel Therapy for Male Hypogonadism. Current urology reports 2018; 19:63. | Wrong focus |
| 2017 | J. Bandari, O. M. Ayyash, S. L. Emery, et al Marketing and Testosterone Treatment in the USA: A Systematic Review European urology focus 2017 Vol. 3 Issue 4-5 Pages 395-402 | Wrong publication type |
| 2017 | Busnelli A, Somigliana E, Vercellini P. 'Forever Young'-Testosterone replacement therapy: a blockbuster drug despite flabby evidence and broken promises. Human reproduction (Oxford, England) 2017; 32:719-24 | Wrong publication type |
| 2016 | L. DiGiorgio and H. Sadeghi-Nejad Off label therapies for testosterone replacement Translational andrology and urology 2016 Vol. 5 Issue 6 Pages 844-849 | Wrong focus |
| 2016 | Shewale AR, Bhandari NR, Kathe N, Hammond D, Painter JT. Characterization of male and female users of testosterone among the commercially insured population in the United States. Value Health 2016; 19:A264-A5. | Wrong publication type |

| Year | Publication | Reason for exclusion |
|------|---|------------------------|
| 2016 | B. Desroches, T. P. Kohn, C. Welliver et al. Testosterone therapy in the new era of Food and Drug Administration oversight Translational andrology and urology 2016 Vol. 5 Issue 2 Pages 207-12 | Wrong publication type |
| 2016 | Shewale AR, Bhandari NR, Kathe N, et al. Geographic variation in on-label and off-label testosterone use among the commercially insured population in the United States. Value Health 2016; 19:A261-A2. | Wrong publication type |
| 2016 | Aydogdu A, Swerdloff RS. Emerging medication for the treatment of male hypogonadism. Expert opinion on emerging drugs 2016; 21:255-66. | Wrong publication type |
| 2016 | A. Parker, M. Bruha, O. Akinola et al A summary of the controversy surrounding off-label medications in men's health Translational Andrology and Urology 2016 Vol. 5 Issue 2 Pages 201-206 | Wrong publication type |
| 2015 | W. T. Sheahan, S. Q. Martinez, A. G. Golden Testosterone Replacement Therapy: Playing Catch-up With Patients Federal practitioner : for the health care professionals of the VA, DoD, and PHS 2015 Vol. 32 Issue 6 Pages 26-31 | Wrong publication type |
| 2014 | V. Osborne, D. Layton and S. A. Shakir Implications of off-label use: An example from the final results of an observational cohort study on Intrinsa R (testosterone patch) Post reproductive health 2014 Vol. 20 Issue 2 Pages 48-54 | Wrong focus |
| 2015 | C. P. Nguyen, M. S. Hirsch, D. Moeny, et al. Testosterone and " "Age-Related Hypogonadism " "--FDA Concerns The New England journal of medicine 2015 Vol. 373 Issue 8 Pages 689-91 | Wrong publication type |
| 2013 | Osborne V, Layton D, Shakir SAW. The implications of 'off-label' use in primary care in England: An example from a post-marketing cohort study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2013; 22:364. | Wrong publication type |
| 2011 | Gass M, Stuenkel C. Results from 2010 NAMS Survey on use of Compounded and Off-label Hormone Products. Menopause 2011; 18:1359. | Wrong publication type |
| 2011 | Snabes MC, Milling W, Simes SM. Without FDA-approved testosterone to treat women with hypoactive sexual desire disorder U.S. providers rely on off-label prescribing. J Sex Med 2011; 8:185. | Wrong publication type |
| 2011 | Eggertson L. Brouhaha erupts over testosterone-testing advertising campaign. CMAJ : Canadian Medical Association journal 2011; 183:E1161-2. | Wrong publication type |
| 2011 | Kermode-Scott B. Canadian regulators dismiss complaint about campaign publicising low testosterone. BMJ (Clinical research ed) 2011; 343:d5501. | Wrong publication type |
| 2019 | N. E. Morden, S. Woloshin, C. G. Brooks et al. Trends in Testosterone Prescribing for Age-related Hypogonadism in Men with and Without Heart Disease JAMA Internal Medicine 2019 Vol. 179 Issue 3 Pages 446-448 | Wrong publication type |

Appendix 7 Risk of bias assessment

| Author Year Country | Pre- published study protocol | Registry - quality and trustworthiness | Data collection - blinded/double checked | Selection of data | Analysis | | | Conflict of interest |
|--------------------------------------|--|---|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | According to plan / protocol | Results chosen from several different assessments of the same outcome | Results chosen from several different analyses of the same outcome | |
| Handelsman, 2020 [3] Australia | No | Dispensing data from Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) and Reprivation Pharmaceutical Benefits Scheme (RPBS) including prescribed testosterone and expenditure. Complementary PBS data pro bono from Drug Utilization Sub-Committee Data (DUSC) including e.g. indication and data purchased from IQVIA, an industry commercial supplier of wholesale drugs sales to retailers, on sales of all testosterone products to pharmacies to represent total national testosterone sales. | Obtained from public website medicarestatistics.humanservices.gov.au and provided from two other sources (DUSC) and IQVIA. No information on blinding. | Monthly format for 2012-2018 | Unknown. Descriptive data. | Several data sources were used to investigate prescription patterns | Similar analyses from different sources. | The author has received institutional grant (but no personal) funding for investigator-initiated testosterone pharmacology studies and has served as an expert witness at antidoping and professional standards tribunals and testosterone litigation. |
| Jasuja et al., 2017 [7] USA | No | National cohort of male patients who had received at least one outpatient prescription from VA during Oct 1, 2007 to Sept 20, 2012. Medication data was obtained from the VA Pharmacy Benefits Management Services. | Selection of patients from VA database probably done by researchers, e.g. patients diagnosed with classical hypogonadism were excluded. All patients that had received at least one testosterone fill (n=162,092) during the study period and random 10% sample of patients who had a prescription fill for at least one medication other than testosterone were included. No information on blinding. | Primary outcome was whether or not the patient received an outpatient VA pharmacy including all forms of testosterone. Data on age, marital status, copayment, race/ethnicity, zip code of residence were extracted. | Unknown. Descriptive data, logistic regression. | No | No | Second author reported conflict of interest based on research grants, and advisory board. |

| Author Year Country | Pre-published study protocol | Registry - quality and trustworthiness | Data collection - blinded/double checked | Selection of data | Analysis | | | Conflict of interest |
|--|------------------------------------|---|--|--|---|--|--|-------------------------|
| | | | | | According to plan / protocol | Results chosen from several different assessments of the same outcome | Results chosen from several different analyses of the same outcome | |
| Bjerkeli et al., 2016 [6] Sweden | No | Aggregated publically available data from the National Board of Health and Welfare, based on Swedish Prescribed Drug Register. Individual-level data from LOMAS, ie database on sociodemographic factors Hospital discharge from Swedish Patient Register | Data were provided to researchers. No information on blinding. | Data from 2006 to 2014 | Unknown. Descriptive data, logistic regression. | No | No | No conflict of interest |
| Locke et al., 2016 [4] Canada | No | Population-based administrative health datasets of British Columbia: Discharge Abstracts Database (DAD) Medical Service Plan (MSP) PharmaNET Outpatient laboratory results | Data were provided to researchers. No information on blinding. | Specific exclusion criteria were applied and 92% were finally included | Unknown. Descriptive data | No | No | Not reported |
| Piszczek et al., 2014 [5] Canada | No | Ontario Drug Benefit database Canadian Institute for Health Information (CIHI) Discharge Database CIHI National Ambulatory Care Reporting System Ontario Health Insurance Plan database Ontario Diabetes Database Registered Persons Database Institute for Clinical Evaluative Sciences Physicians Database | The researchers obtained data; prevalent users for each quarter were calculated. No information on blinding. | Identified men aged 66 years and older who received at least one prescription for a testosterone product over the study period 1997-2012. Excluded The first year of individual eligibility for prescription drug coverage was excluded to avoid incomplete medication records. | Unknown. Descriptive data. | No | No | Not reported |
| Handelsmann, 2013 [1] Australia | No | Sales data for all testosterone products from 2000 to 2011 for 41 countries were obtained from Intercontinental Medical Statistics (IMS) Health | Researchers obtained data. Countries were divided into six groups: the Anglosphere Eastern Europe Middle Europe Northern Europe Southern Europe Asia | Using WHO definition of standard dosing, defined monthly dosage of testosterone for each product category, country and year was calculated. | Unknown. Descriptive data. | No | No | No relevant disclosures |

Appendix 8 Pågående studier

Systematiska översikter registrerade i Prospero (www.crd.york.ac.uk/prospero)

Med söktermen "testosterone replacement therapy" påträffades 36 träffar.

Med söktermen "off-label" påträffades en möjligen relevant SR: Off-label use of erectile dysfunction medication in the heterosexual male population: a systematic review (CRD 42424210500).

Med söktermen "testosterone deficiency" påträffades 17 träffar. Noterbart är att flera projekt använder termer som "andropause" och late-onset hypogonadism (dvs icke-vedertagna diagnoser).

Primärstudier registrerade i Clinical trials.gov

Med söktermen "testosterone replacement therapy" påträffades 125 träffar. En studie fokuserar på möjliga kardiovaskulära biverkningar av testosteron: NCT03518034 - A Study to Evaluate the Effect of Testosterone Replacement Therapy (TRT) on the Incidence of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) and Efficacy Measures in Hypogonadal Men (TRAVERSE). Studien sponsras av Abbvie och kommer att inkludera 6000 patienter.

Med söktermen "testosterone deficiency" påträffades 43 träffar och med söktermen "off-label testosterone" tre träffar.

