

# Ökad analys av anabola androgena steroider utanför idrotten behövs

## FÖRSLAG TILL ENHETLIG KLINISK ANALYSMETOD I SVERIGE

**Dopning är samlingsnamnet** för olagligt bruk av hormonpreparat och andra läkemedel som används för att höja prestationsförmågan. Termen dopning innefattar även situationer utanför elitidrotten, exempelvis »gymvärlden«. En typ av hormonella dopningsmedel är anabola androgena steroider (AAS), vilket är ett samlingsnamn för olika substanser som ger dels en anabol (uppbbyggande) effekt och dels en androgen (hormonell) effekt. Användning av anabola androgena steroider har främst förekommit bland elitidrottare, men de senaste decennierna har den olagliga användningen även ökat i samhället.

Analys av anabola androgena steroider började genomföras på ett mer systematiskt sätt under de olympiska spelen 1976, men redan på 1950-talet började användningen att spridas inom elitidrotten. Bruk av dopningsmedel utanför idrotten började uppmärksammas som ett samhällsproblem i slutet av 1980-talet [1], och sedan 1999 har det i Sverige, enligt dopningslagen (SFS 1991:1969), varit olagligt med all hantering samt bruk av anabola androgena steroider.

Som rapporterats i en tidigare publicerad artikel i Läkartidningen [2] är användning av dopningsmedel utanför idrotten ett betydligt större samhällsproblem än användning inom idrotten [3]. Svenska narkotikapolisföreningen rapporterade 2017 att tullen och polisen aldrig förr beslagtagit så stora mängder preparat som under de senaste åren (2015–2017) [4]. En anledning till att användning av anabola androgena steroider utanför idrotten ökar kan vara den ökade kroppsfixeringen i dagens samhälle. Användning av förbjudna preparat ses som ett kosttillskott bland andra [5].

Bruk av anabola androgena steroider kan leda till en rad olika biverkningar som bland annat innefattar gynekomasti, akne, nedsatt sexuell funktion och/eller fertilitetsproblem, depressiva besvär, bröstsmär-

**Elin Widing**, kemist, Klinisk kemi, Unilabs, Eskilstuna; för Equalis expertgrupp för läkemedel och toxikologi  
 ● [elin.widing@unilabs.com](mailto:elin.widing@unilabs.com)

**Olof Beck**, professor emeritus, institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet, Stockholm

**Alexander Andersson**, sjukhuskemist, Dopninglaboratoriet, Klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

**Jessica Bragd**, kemist, Rättskemiska laboratorienheten, Rättsmedicinalverket, Linköping

**Therese Hansson**, sjukhuskemist, Region Skåne; Medicinsk service, Labmedicin, Klinisk kemi och farmakologi, Skånes universitetssjukhus Lund; för Equalis expertgrupp för läkemedel och toxikologi

### FAKTA 1. Basprov vid misstanke om bruk av anabola androgena steroider (AAS) [6, 7].

- B-Hb, B-EVF
- P/S-Na, P/S-K, P/S-Ca, P/S-krea
- P/S-glukos
- P/S-GT, P/S-ASAT, P/S-ALAT, P/S-ALP, P/S-bilirubin
- P/S-kolesterol, P/S-LDL-kol, P/S-HDL-kol, P/S-triglycerider
- P/S-testosteron, P/S-SHBG, P/S-LH, P/S-FSH
- P/S-fritt T4, P/S-TSH
- Urinprov för analys av AAS
- Allmän drogscreening i urin (amfetamin, metamfetamin, MDMA (ecstasy), kokain, bensodiazepiner, opiater, tramadol, oxikodon)
- Alkoholmarkörer (S-CDT och B-PEth)

ta/hjärtklappning, ångest och aggressivitet [6, 7]. Det är därför vanligt att anabola androgena steroider tas tillsammans med andra droger för att lindra bieffekterna, men även för att få ut mer av träningen. Exempel på andra preparat som kombineras med anabola androgena steroider är lugnande och ångstdämpande medel, sömnmedel, smärtstillande, vätskedrivande och potenshöjande läkemedel.

Användare av anabola androgena steroider söker ofta sjukvård för symtom som de inte associerar till dessa medel. Därför är det viktigt att sjukvården lär sig känna igen symtom, så att en patient som inte primärt söker för sitt missbruk tidigt kan diagnostiseras och erbjudas hjälp. Den initiala provtagningen (se Fakta 1) syftar till att ge underlag för att bekräfta misstanken i relation till uppgivna biverkningar och symtom [6, 7].

Under åren 2013–2015 pågick Nationellt kompetensutvecklingsprojekt för dopningsproblematik (NKD). I slutrapporten framgår behovet av att utveckla en kliniskt anpassad analysmetod med kortare svarstid [7]. Equalis (extern kvalitetssäkring inom laboratoriemedicin, bild- och funktionsmedicin samt patientnära analyser) expertgrupp för läkemedel och toxikologi har arbetat för att öka tillgängligheten nationellt genom att föreslå en klinisk analys med ett reducerat antal substanser jämfört med WADA:s (World Anti-Doping Agency) krav på idrottslaboratorierna [8]. Equalis har samlat data från de tre laboratorier i Sverige som i dag utför analys av anabola androgena steroider utanför idrotten (Dopinglaboratoriet/Klinisk farmakologi, Rättsmedicinalverket och Unilabs) i syfte

### HUVUDBUDSKAP

- Missbruk av anabola androgena steroider (AAS) är ett samhällsproblem.
- Endast tre svenska laboratorier erbjuder i dag analys av anabola androgena steroider i urinprov.
- Behov av en enhetlig kliniskt anpassad analysmetod finns.
- Förslag till ett begränsat analysortiment som täcker 95 procent av de positiva proverna utanför idrotten har tagits fram.
- Rekommenderade analyter och gränsvärden presenteras.

**TABELL 1.** Beslag av anabola androgena steroider från Tullverket och Nationellt forensiskt centrum (NFC) åren 2016–2018 [13].

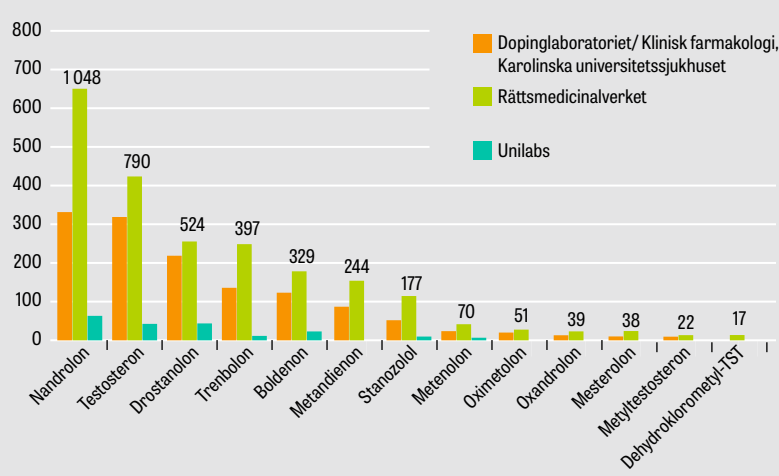
Substans	Procent
● Testosteron	48
● Trenbolon	12
● Metandienon	10
● Nandrolon	6
● Stanozolol	6
● Boldenon	4
● Drostanolon	3
● Oximetolon	3
● Metylttestosteron	2
● Oxandrolon	2
● Dehydroklorometylttestosteron	1
● Mesterolon	1
● Metenolon	1
Antal = 13	∑ ≈ 99

att identifiera ett begränsat sortiment av substanser som fångar upp minst 95 procent av de positiva proven utanför idrotten. Målet har även varit att harmonisera analysen vad gäller gränsvärden och i viss mån metodik. Allt i syfte att få till en analyservice till en rimlig kostnad, med god kvalitet, kort svarstid och som är relevant för användning utanför idrotten.

## ANALYSSORTIMENT

År 2017 gjorde Equalis en jämförelse av resultaten mellan de tre svenska laboratorier som analyserar anabola androgena steroider rutinmässigt. Tre urinprov skickades ut för analys. Ett av dessa prov innehöll inga anabola androgena steroider utöver normala nivåer av testosteron och epitestosteron (en naturligt förekommande steroidisomer av testosteron), medan två prov kom från patienter som tagit anabola androgena steroider. Resultaten visade på god kvalitativ överensstämmelse mellan laboratorierna, men det förekom skillnader gällande vilka substanser och analyter undersökningen omfattade och vilka gränsvärden som användes samt skillnader i uppmätta koncentrationer. Baserat på resultaten från denna jämförelse, statistik över antalet beslag av anabola androgena steroider som polisen och tullens gjort under 2016–2018 (Tabell 1) samt laborativa fynd från de tre svenska laboratorierna (Figur 1) har en lista tagits fram. Listan innefattar elva olika substanser som rekommenderas ingå i en förenklad klinisk analysmetod för anabola androgena steroider (Tabell 2). Laboratoriernas fynd jämfört med tullens och polisens beslag visar på en god överensstämmelse, framför allt för de sju vanligaste preparaten. Utöver dessa substanser finns även epitestosteron med på listan. Koncentrationen av epitestosteron måste bestämmas eftersom kvoten T/E (testosteron/epitestosteron) används för att avgöra om testosteronet i urinprovet är av endogent eller exogent ursprung. Övriga tre rekommenderade substanser är relativt frekvent förekom-

**FIGUR 1.** Laborativa fynd av anabola androgena steroider 2015–2018



mande anabola androgena steroider (Figur 1). I valet av de mindre frekvent förekommande substanserna, med målet att uppnå en analysmetod med ett begränsat sortiment, har hänsyn tagits till metodologiska orsaker som exempelvis tillgång på specifika metaboliter och risk för analytiska interferenser. Totalt gjorde laboratorierna 3 746 fynd av anabola androgena steroider i urinprov under åren 2015–2018 (Figur 1). I 90 fall hittades anabola androgena steroider som inte är med

**»Detta förslag till förenklad analys av anabola androgena steroider med endast elva ingående substanser, och målet att fånga minst 95 procent av positiva prov, kan öka tillgången till enhetlig klinisk analys i Sverige.«**

på listan över rekommenderade substanser, men det innebär inte att dessa fall skulle ha missats, eftersom blandintag av flera olika anabola androgena steroider är vanligt förekommande utanför idrotten [2].

## VAL AV ANALYTER OCH GRÄNSVÄRDEN

Gällande valet av analyter har en metabolit per substans valts. Kriterier som har prioriterats är detektionstid (hur länge analyten kan detekteras i urin efter intag), förekomst i urin samt fördelaktiga metodologiska egenskaper. Utöver analys av föreslagna analyter ska alltid urinens kreatininkoncentration bestämmas för att kontrollera urinprovets validitet och utspädning [9].

En inventering av gränsvärden gjordes av Equalis 2017, och den visade att det förekommer vissa skillnader mellan de analyserande laboratorierna i Sverige. Skillnaderna kan förklaras av att det inte har gjorts

**TABELL 2.** Rekommendation av ingående anabola androgena steroider i en förenklad analysmetod för urin samt rekommenderade analyter och deras gränsvärden.

Substans	Analyt	Rekommenderat gränsvärde (µg/l)
● Nandrolon	19-norandrosteron	10
● Testosteron	Testosteron (T)	T/E-kvot >10
● Epitestosteron	Epitestosteron (E)	
● Drostanolon	2α-metyl-5α-androstan-3α-ol-17-on	10
● Trenbolon	Epitrenbolon	10
● Boldenon	5β-androst-1-en-17-beta-ol-3-on	30
● Metandienon	Epimetendiol	10
● Stanozolol	3-OH-stanozolol	10
● Metenolon	1-metylen-5α-androstan-3α-ol-17-on	10
● Oxandrolon	Epioxandrolon	10
● Mesterolon	1α-metyl-5α-androstan-3α-ol-17-on	10

någon jämförelse gällande gränsvärden för anabola androgena steroider, och därmed har laboratorierna satt sina egna gränsvärden. Gränsvärden väljs då ofta baserat på metodologiska parametrar, som hur låga koncentrationer analysmetoden klarar att kvantifiera, samt klinisk relevans. För kliniska frågeställningar gällande analys av anabola androgena steroider har därför Equalis i samarbete med Dopinglaboratoriet/Klinisk farmakologi tagit fram förslag till harmoniserade gränsvärden samt vilka analyter som ska analyseras för de olika substanserna (Tabell 2). Förslaget utgår från att använda så låga gränsvärden som möjligt utan att riskera en osäkerhet i analysresultaten. För 19-norandrosteron (metabolit till nandrolon) användes gränsvärdet 15 µg/l hos ett av laboratorierna. Det har tidigare visats att gravida kvinnor kan producera 19-norandrosteron endogent [10] och att även p-piller som innehåller noretisteron kan leda till detekterbara nivåer av 19-norandrosteron [11]. Enligt förslaget rekommenderas gränsvärdet 10 µg/l för 19-norandrosteron. Detta baseras på att gravida kvinnor sannolikt inte missbrukar nandrolon, samt att terapeutiska doser av noretisteron inte bör leda till urinnivåer över det rekommenderade gränsvärdet. Dokumentation av läkemedelsintag - även p-piller - rekommenderas vid beställning av missbruksanalyser, inklusive anabola androgena steroider.

Kvoten T/E används för att påvisa exogen tillförsel av testosteron. Den är normalt ca 1 hos västerlän-

ningar, men det förekommer stora individuella genetiska skillnader både inom och mellan etniska grupper [12]. För att säkerställa exogent intag av testosteron i idrottsprov med en T/E-kvot över 4 används isotopkvotmasspektrometri. Denna analys kräver komplicerad och dyr utrustning som inte finns på de kliniska laboratorierna i Sverige. Det rekommenderade gränsvärdet för T/E-kvoten (>10) är därför satt relativt högt för prov utanför idrotten så att risken för falskt positiva resultat är liten. Vid tveksamheter kring ett positivt analysresultat, där inga andra exogena anabola androgena steroider utöver testosteron kunnat påvisas - och där T/E-kvoten ligger mellan 10 och 15 - rekommenderas att ett nytt prov tas och analyseras för att utesluta att den höga T/E-kvoten har naturliga orsaker. Analys av luteiniserande hormon (LH) i urin kan också användas som komplementanalys för att ytterligare säkerställa att en förhöjd T/E-kvot i prov utanför idrotten beror på exogent intag av testosteron [2]. Få laboratorier i Sverige utför denna analys på urinprov i dagsläget.

### ÖKAD TILLGÄNGLIGHET MED FÖRENKLAD ANALYSMETOD

För att kunna möta sjukvårdens och arbetslivets krav på analyser av hög kvalitet med kort svarstid - samt till ett bra pris - krävs en harmonisering av ingående substanser/analyter och gränsvärden samt en ökad tillgänglighet: det vill säga fler kliniska laboratorier som analyserar anabola androgena steroider.

En analysteknik som lämpar sig väl för analys av anabola androgena steroider i urin är LC-MS (vätskekromatografi kopplad till masspektrometri). Denna typ av analysinstrument finns redan i dag på många av våra sjukhuslaboratorier. Analysutvecklingen har försvårats av en osäkerhet kring vilka substanser som ska omfattas i analysmetoden då det finns en mängd anabola androgena steroider som potentiellt kan missbrukas och dessutom flera alternativa metaboliter till en och samma anabol androgen steroid. WADA:s lista över förbjudna preparat omfattar cirka 60 substanser [8]. Detta förslag till förenklad analys av anabola androgena steroider med endast elva ingående substanser, och målet att fånga minst 95 procent av positiva prov, kan öka tillgången till en enhetlig klinisk analys i Sverige.

- Equalis expertgrupp inom läkemedel och toxicologi består av Anders Elmgren, Therese Hansson (ordförande), Anders Helander, Anders Helldén, Johanna Nordmark Grass och Elin Widing.
- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2021;118:20047*

### REFERENSER

- Sjöqvist F, Garle M, Rane A. Use of doping agents, particularly anabolic steroids in sports and society. *Lancet*. 2008;371(9627):1872-82.
- Christakopoulos A, Ericsson M, Garle M, et al. Anabola androgena steroider vanligare i samhället än i idrotten. *Läkartidningen*. 2013;110:CEEZ.
- Ljungdahl S, Ehrnberg C, Eriksson BO, et al. Patients who seek treatment for AAS abuse in Sweden: description of characteristics, substance pattern and mortality rate. *JSM Addict Med Ther* 2019;3:11.
- Svenska Narkotikapolisförningens Tidskrift. 2017;(5):58-9.
- Svenska Narkotikapolisförningens Tidskrift. 2019;(1):4-5.
- Rane A, Rosén T, Skärberg K, et al. Steroider är ett växande problem på gymmen. *Läkartidningen*. 2013;110:CERC.
- Dopning. Översikt, vård och behandling samt idéskiss till ett nationellt kompetenscentrum. Slutrapport från Nationellt kompetensutvecklingsprojekt för dopningsproblematik (NKD). Örebro: Region Örebro län; 2019.
- The World anti-doping code. International standard. Prohibited list 2019. Montreal: World Anti-Doping Agency (WADA); 2019.
- Helander A, Ohlson M, Beck O, et al. Kreatininkoncentrationen i urin bör mätas vid drogtestning. *Läkartidningen*. 2011;108:1311-4.
- Mullen J, Gadot Y, Eklund E, et al. Pregnancy greatly affects the steroidal module of the Athlete Biological Passport. *Drug Test Anal*. Epub 18 jan 2018. doi: 10.1002/dta.2361.
- Walker C, Cowman D, James V, et al. Doping in sport: 3. metabolic conversion of oral norethisterone to urinary 19-norandrosterone. *Steroids*. 2009;74(3):341-9.
- Rane A, Ekström L. Införande av genetisk analys kan ge oss säkrare dopningstest. *Läkartidningen*. 2012;109:1347-9.
- Statistikutdrag från Nationellt forensiskt center och Tullverket.

## SUMMARY

### **Increased availability needed for analysis of anabolic androgenic steroids outside of sports – proposal of a uniform clinical analysis method in Sweden**

The abuse of anabolic androgenic steroids (AAS) outside of sports is a far greater societal problem than the abuse in sports. Therefore, there is an increasing need for a suitable clinical method for analysis of AAS in urine samples, but only three clinical laboratories in Sweden currently perform analyses of AAS outside of sports. There is a need for harmonization regarding which substances to be analyzed, which analytes to measure and which concentration thresholds («cut-offs») to use. Based on data from the three analyzing clinical laboratories, and data from the Swedish Customs Service and National Forensic Centre, a list of suggested substances, analytes and thresholds is presented. The proposed list allows detection of at least 95% of the positive samples outside of sports.