

Niina Matikainen ja Henriikki Santti

Testosteronihoidon suositusten sanomaa

Ikääntyvän miehen hypogonadismi vaatii tarkkaa diagnostiikkaa, harkintaa ja hoidon seurantaa

Testosteronivalmisteilla on vuosikymmeniä hoidettu menestyksellä sairaudesta ja geneettisestä tai sukupuoli-identiteetin häiriöstä johtuvaa hypogonadismia. Sen sijaan iän myötä kehittyvä testosteronivaje (late onset hypogonadism, age-related decline in testosterone concentration) on yhä yleisemmin epäilty mutta edelleen vaikeasti diagnosoitava tila, jonka määritelmä ja hoitolinjat ovat vakiintumattomia. Internetin aikakaudella testosteronivajeen ajatus tai halu selvittää oma tulos herää yhä useammin sekä lääkärin että potilaan mielessä. Siksi viime vuonna julkaistu Yhdysvaltain endokrinologiyhdistyksen (1) sekä Euroopan ja Yhdysvaltain urologiyhdistysten (2,3) hoitosuosituksukset ovat erityisen tärkeitä tutkimusperusteisen tiedon lähteitä, joista otamme esiin keskeisiä iän myötä kehittyneitä testosteronivajetta koskevia suosituksia.

Oireettoman miehen testosteronipitoisuuksien tutkiminen ei ole perusteltua. Diagnostiikan kulmakivinä ovat hypogonadismin oireet (TAULUKKO) (1,2), joista puberteetin normaalisti läpikäyneillä esiintyy erityisesti seksuaalioireita myös iän myötä kehittyvässä testosteronivajeessa (4). Oireiden herättämän epäilyn jälkeen suositellaan testosteronipitoisuuden mittaamista vähintään kahdesti aamun paastonäytteestä. Alarajalla olevan testosteroniarvon kontrolloiminen sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHGB) pitoisuuden muutokset huomioivalla vapaan testosteronin tutkimisella on suositeltavaa erityisesti ylipainoisten ja dia-

betesta sairastavien miesten osalta. Suositukset korostavat luotettavan, validoidun laboratoriomenetelmän, kuten massaspektrometrian, käyttämistä ja näytteenoton välttämistä satunnaisten tekijöiden kuten tilapäisten sairauksien tai lääkahoitojen vaikutusaikana (1–3).

Mikäli hypogonadismi varmentuu, määritetään kaikilta potilailta erotusdiagnostisessa mielessä LH:n ja yleensä FSH:n pitoisuudet. Ikään liittyvän testosteronipitoisuuden diagnostiikka perustuu puhtaasti muiden orgaanisten tai tilapäisten syiden poissulkemiselle (1,2). On hyvä muistaa, että 3 369 iältään 40–79-vuotiaasta miestä käsittäneen EMAS-tutkimuksen seuranta osoitti, että miehistä, joilla kokonaistestosteronipitoisuus oli pienentynyt mutta vapaan testosteronin pitoi-

suus viitealueella, voitiin 46 %:lla potilaista todeta hypogonadismin korjaantuneen 4,3 vuoden seurannan aikana. Mikäli molemmat pitoisuudet olivat pienentyneet, todettiin korjaantuminen 23 %:lla potilaista (5).

Vaikka testosteronipitoisuus pienenee keskimäärin 0,1 nmol/l vuodessa 30 ikävuodesta alkaen, on testosteronipitoisuus ja -vaikutus suurella osalla miehistä täysin normaalia puberteetista elämän loppuun (4,6). Testosteronipitoisuuden pienentyminen oireita aiheuttavalle tasolle vuosien kertymisen ohella liittyy yleensä lisätekijöihin, ennen kaikkea ylipainoon, metaboliseen oireyhtymään, uniapneaan ja muiden vaikeiden sairauksien ilmaantumiseen sekä tupakointiin ja alkoholinkäyttöön

Testosteroni-
korvaushoitoa
suositellaan
harkittavaksi
ainoastaan
hypogonadismin
oireita kokeville

TAULUKKO. Testosteronipitoisuuden pienentymiseen viittaavat oireet (mukailtu viitteistä 1 ja 2). Ikääntymiseen liittyvään testosteronivajeeseen liittyy yleisimmin seksuaali- ja epäspesifisiä oireita.

Mahdolliset oireet ja löydökset
Kivesten koon pienentyminen
Libidon ja seksuaalisen aktiivisuuden heikentyminen
Spontaanierektoiden väheneminen, erektiohäiriö
Rintojen arkuus, gynekomastia
Ruumiinrakenteen maskuliinisten piirteiden menetys
Infertiliteetti, vähentynyt siittiömäärä
Pituuden lyhenemä, pienenergiainen murtuma, pieni luuntiheys
Kuumat aallot, hikoilu
Epäspesifiset oireet ja löydökset
Energisyyden, motivaation, aloitekyvyn ja itseluottamuksen väheneminen
Alaviritteinen, surullinen tai masentunut mieliala, jatkuva lievä masennus
Keskittymiskyvyn ja muistin häiriöt
Unihäiriö, liikaunisuus
Lievä normosyyttinen, normokrominen anemia
Lihasmassan ja -voiman pienentyminen
Suurentunut rasvamassa ja painoindeksi

(7). Kun erotusdiagnostiikan jälkeen todetaan testosteronipitoisuuden pienenemän ja oireiden syyksi iän ja mahdollisesti sekundaaristen syiden aiheuttama hypogonadotrooppinen hypogonadismi, on hyvä muistaa, että tilanne heijastelee adaptaatiota ulkoisiin olosuhteisiin, ei sairautta hypotalamus-hypofyysi-kivesakselilla. Perussyyn hoito ei aina ole mahdollista, mutta esimerkiksi ylipainon ja metabolisen oireyhtymän hoito on keskeistä kokonaisterveyden parantamiseksi (1,2).

Ikääntyvän miehen hypogonadismin hoitopäätös on monimutkaisempaa diagnostiikkaan verrattuna. Testosteronikorvaushoitoa ei suositella rutiiniluonteisesti, vaan harkittavaksi ainoastaan hypogonadismin oireita kokeville (**TAULUKKO**) yli 65-vuotiaille (1). Tästä ikäryhmästä on edelleen liian vähän lumekontrolloitua tutkimustietoa hoidon tehosta ikääntymisen myötä yleistyviin oireisiin ja pitkäkestoisen hoidon haitoista. Esimerkiksi sydänturvalli-

suudesta ei ole päästy yksimielisyyteen, joskin Euroopan lääkevirasto EMA on katsonut, ettei riittävää näyttöä sydämeen kohdistuvista haittavaikutuksista ole esitetty, mutta testosteronikorvaushoitoa käyttäviä tulee seurata (8). Yksilöllisen testosteronihoidon yleisperiaatteina myös ikääntyvillä ovat hoidon kohdistaminen oireiden helpottamiseen ja sekundaaristen sukupuoliominaisuuksien ylläpitäminen fysiologisella hoidolla. Käytännössä pyritään pienimpään oireita riittävästi helpottavaan annokseen ilman erityistä pitoisuustavoitetta. Esimerkiksi muistihäiriöihin, diabeteksen hoitotasapainoon tai ylipainoon ei korvaushoidosta ole ollut apua (1,2). Sen sijaan lumekontrolloidut tutkimukset ovat osoittaneet testosteronihoidon parantavan luuntiheyttä ja mielialaa, pidentävän jonkin verran kävelymatkaa sekä vähentävän masennusoireita (9). Seksuaalioireiden parantumisesta tieto on ristiriitaista ja fosfodiesteri-5:n estäjähoitoa saatetaan tarvita lisäksi (2,9,10). Keskeisiä testosteronihoidon vasta-aiheita ovat rintasyöpä, paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen eturauhassyöpä, epäily eturauhassyövästä, vaikeat virtsausoireet, fertiliteettitoive lähitulevaisuudessa, suurentunut hematokriitti, hoitamaton vaikea uniapnea, sydämen vaikea vajaatoiminta, trombofilia ja kuuden kuukauden sisällä sairastettu sydäninfarkti tai aivohalvaus. Vastaavasti näiden ilmaantumista tulee seurata hoidon aikana (1–3). Eturauhassyövän sairastaneiden potilaiden testosteronikorvaushoidon päätökset tekee urologi yhdessä potilaan kanssa.

Miehen terve ikääntyminen on ikärakenteen muutoksen myötä kasvava haaste. Tällä hetkellä osa miehistä käyttää testosteronivalmisteita ilman edeltävää hypogonadismin diagnostiikkaa sekä keskustelua hoidon tavoitteista, seurannasta ja mahdollisista haitoista. Toisaalta osa potilaista ei saa asianmukaista korvaushoitoa ikään liittyvän hypogonadismin diagnoosista huolimatta esimerkiksi stabiilin sydänsairauden tai diabeteksen vuoksi. Hoitosuositus alleviivaa oireiden tunnistamista, diagnostista selvittelyä ja hoidon riskien sekä hyötyjen punnitsemista. Nämä tulee jokaisen ikääntyvälle miehelle testosteronihoitoa määräävän lääkärin tuntea. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, ym. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1715–44.
2. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, ym. EAU guidelines panel on male hypogonadism. Arnhem: European Association of Urology 2018. <http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/>.
3. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, ym. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *J Urol* 2018;200:423–32.
4. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, ym. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010;363:123–35.
5. Rastrelli G, O'Neill TW, Ahern T, ym. Symptomatic androgen deficiency develops only when both total and free testosterone decline in obese men who may have incident biochemical secondary hypogonadism: prospective results from the EMAS. *Clin Endocrinol* 2018;89:459–69.
6. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, ym. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724–31.
7. Wu FCW, Tajar A, Pye SR, ym. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2737–45.
8. PRAC review does not confirm increase in heart problems with testosterone medicines: committee recommends medicines can continue to be given for their authorised uses [EMA/611318/2014]. European Medicines Agency 10.10.2014. www.ema.europa.eu/documents/referral/testosterone-article-31-referral-practice-review-does-not-confirm-increase-heart-problems-testosterone_en.pdf.
9. Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, ym. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:471–9.
10. Basaria S, Harman SM, Travison TG, ym. Effects of testosterone administration for 3 years on subclinical atherosclerosis progression in older men with low or low-normal testosterone levels: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:570–81.



NIINA MATIKAINEN, dosentti, endokrinologian ja sisätautien erikoislääkäri
Endokrinologia, Vatsakeskus, Meilahden sairaala, Hus



HENRIKKI SANTTI, LT, urologian erikoislääkäri
Urologia, Vatsakeskus, Meilahden sairaala, Hus

SIDONNAISUUDET

Niina Matikainen: Apuraha (Novo Nordisk), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi, Amgen, Novo Nordisk, Ipsen, Pfizer), luento-/asiantuntijapalkkio (Amgen, Novo Nordisk, MSD), muut sidonnaisuudet (Orion, Sanofi, Novo Nordisk)

Henriikki Santti: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas, Orion, Ferring, Intuitive Surgical), luento-/asiantuntijapalkkio (Astellas), muut sidonnaisuudet (Medivation, Pfizer)