

Satu Vehkavaara

Dosentti, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri  
Osastonylilääkäri, HYKS, vatsakeskus, endokrinologian poliklinikka, Jorvin sairaala

# Ikääntyvien miesten testosteroni-korvaushoito

Ikääntyvien miesten testosteronihoidon aloittamista tulee harkita tarkkaan. Hoidolla tavoitellaan viitearvon alakolmanneksessa olevia testosteronipitoisuuksia. Hoidon aikana seurataan testosteronipitoisuuden lisäksi punasolujen määrää (hematokriitti), PSA-arvoa ja virtsaamisoireita. Hoidon pitkäaikaisturvallisuudesta tarvitaan lisää tutkimustietoa.

**T**estosteronivalmisteiden myynti lisääntyy Suomessa jatkuvasti. Testosteronin puute lisää miesten seksuaalioireita ja suurentaa osteoporoosin, anemian ja kehon koostumuksen epäedullisten muutosten riskiä. Testosteronihoidon on toisaalta kuvattu lisäävän lihasvoimaa ja -massaa, parantavan luun laatua, korjaavan anemiaa sekä vaikuttavan positiivisesti jaksamiseen, mielialaan ja unen laatuun.

Viime vuosina on julkaistu useita satunnaistettuja tutkimuksia, joissa varsinkin iäkkäiden miesten testosteronihoidon on liittynyt lisääntynyt sydän- ja verisuonitautikuolleisuus. Ensimmäisessä tutkimuksessa hoidettujen miesten keski-ikä oli 74 vuotta. Hoitoryhmässä todettiin tilastollisesti merkittävästi suurempi kardiovaskulaaritapahtumien riski kuin lumeryhmässä, ja tutkimus keskeytettiin ennenaikaisesti. Tämä tutkimustulos

johti suositukseen pyrkiä hoidolla huomattavasti matalampaan testosteronipitoisuuteen, kuin mikä tutkimuksessa hoitoryhmässä saavutettiin (keskimäärin 19,9 nmol/l). Kansainväliset ohjeet hoidosta ja seurannasta julkaistiin vuonna 2010. Tämän kirjoituksen tarkoituksena on tuoda esille ikääntyvien miesten testosteronipuutoksen tavallisimmat syyt sekä hoitoon liittyvät erityispiirteet.

## Hypogonadismien syyt

Miehen hypogonadismi voi johtua kivesten sairaudesta (primaarinen hypogonadismi) tai aivolisäke-hypotalamustason säätelyhäiriöstä (sekundaarinen hypogonadismi). Lisäksi se voi olla synnynnäinen (Klinefelterin ja Kallmannin oireyhtymä) tai hankittu.

Anamneesin ja kliinisen tutkimuksen lisäksi on tärkeää ymmärtää akuuttien

ja kroonisten sairauksien (mm. maksasairaudet, kilpirauhassairaudet, lihavuus, hyperprolaktinemia ja aivolisäkkeen hyvänlaatuiset kasvaimet) vaikutus miesten testosteronin ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuuksiin. Näihin voivat vaikuttaa myös lääkkeet, esimerkiksi anaboliset steroidit, glukokortikoidit ja opioidit.

## Testosteronin määrittämisessä huomioitavia seikkoja

Testosteronin tuotantoa säätelee aivolisäkkeen luteinisoiva hormoni (LH). Testosteronista on vapaana verenkierrossa vain pieni osa (1–3 %) ja reilusti yli puolet kulkee veressä sitoutuneena spesifiseen SHBG-kantajaproteiiniin ja loppuosa heikommin sitoutuneena albumiiniin. Vain se osa testosteronista, joka on vapaata, saa aikaan androgeenivaikutuksen.

Testosteronin pitoisuudet veressä ovat korkeimmillaan aamulla ja matalat illalla. Vuorokausirytmä noudattaa uni-valvetilaa. Seerumin testosteroni tulisi määrittää luotettavalla menetelmällä. Näitä ovat joko nestekromatografia-massaspektrometria tai immunologinen menetelmä, joka sisältää uutoksen tai hormonin kromatografisen puhdistuksen. Näyte otetaan vuorokausivaihtelun takia aamulla. Seerumin testosteronin viitearvot ovat nuorilla aikuisilla miehillä tasoa 10–35 nmol/l. Iäkkäillä miehillä viitealaraja on hieman alhaisempi.

### Hypogonadismien diagnostiikka

Miehillä seerumin kokonaistestosteronin pitoisuus antaa luotettavan kuvan testosteronin synteisistä ja sen häiriöistä. Selvästi viiterajoissa oleva testosteroni (yli 12 nmol/l) on osoitus normaalista kivesten toiminnasta ja sulkee pois hypogonadismien (kuvio 1). Matalat pitoisuudet (alle 8 nmol/l) yhdistyneinä kliinisiin oireisiin viittaavat testosteronin puutteeseen. Kliinisiin oireisiin kuuluvat heikentynyt libido ja potenssi, erektiohäiriöt, vähentynyt lihasvoima ja -massa ja lisääntynyt elimistön rasvapitoisuus, alentunut luun tiheys sekä psyykkiset oireet kuten alentunut vitaalisuus ja masennus.



©Stock/Dean Mitchell

Diagnoosin varmistukseksi, etenkin rajatapauksissa, suositellaan testosteronin uusintamittausta useammasta aamunäytteestä. Hypogonadismien jatkotutkimuksiin kuuluvat gonadotropiinien määritykset (LH ja FSH), joiden kohonneet pitoisuudet seerumissa viittaavat primaariseen kivesperäiseen testosteronivajeeseen ja alentuneet sekundaariseen syyhyn.

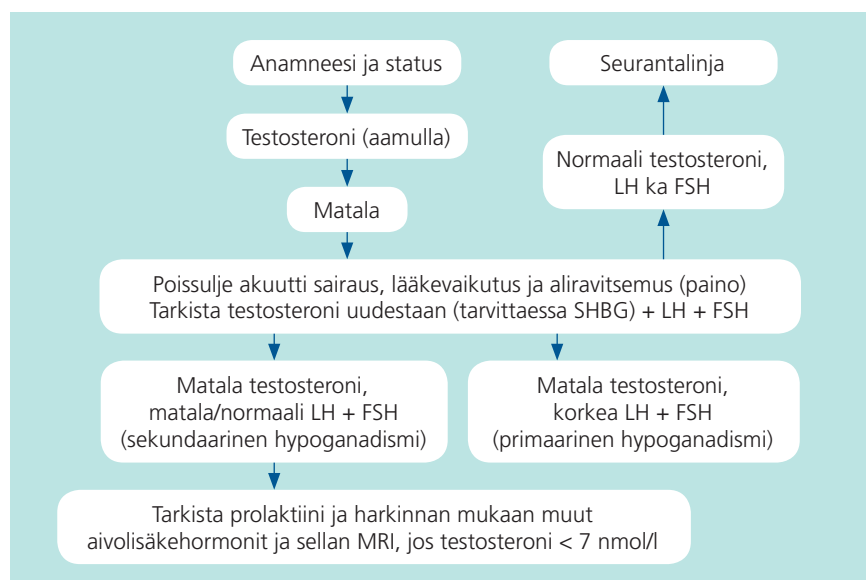
Jos on viitteitä sekundaarisesta hypogonadismista, määritetään harkinnan mukaan prolaktiinin ja muiden hypofyysihormonien tasot sekä tehdään sellan magneettikuvaus (MRI).

### Miehen ikääntymiseen liittyvä hypogonadismi

Normaaliin ikääntymiseen liittyvät oireet sekoittuvat usein hypogonadismioireisiin. Ikääntymiseen liittyvässä hypogonadismissa (late-onset hypogonadism, LOH) hypogonadismioireet (alentunut libido, erektiohäiriöt ja aamuerektioiden vähäisyys tai puuttuminen) yhdistyvät viitearvojen alapuolella olevaan testosteronipitoisuuteen. Yleisesti hyväksyttyä viitealueen alarajaa vanhojen miesten ikäryhmälle ei ole, ja usein viitteellisinä käytetään nuorten miesten normaaliarvoja. Tason 7–8 nmol/l alittava pitoisuus on poikkeava, ja jos löydös toistuu yhdessä hypogonadismiin sopivien oireiden kanssa, voidaan testosteronikorvaushoitoa ainakin kokeilumielessä pitää aiheellisena.

Tuoreimman laajan LOH-tutkimuksen perusteella seerumin testosteronipitoisuus pieniä ikävuosien 40–49 ja 70–79 välillä keskimäärin arvosta 17,6 nmol/l arvoon 15,9 nmol/l.

Kuvio 1. Ikääntyvän miehen hypogonadismien diagnostiikka.



EMAS-tutkimuksen mukaan primaari hypogonadismi todettiin 2 %:lla miehistä, ja se lisääntyi miesten ikääntyessä siten, että yli 70-vuotiailla primaaria hypogonadismia todettiin 5 %:lla tutkituista. Sekundaarista hypogonadismia (11,8 %:lla tutkituista miehistä) ennustaa parhaiten obesiteetti ja komorbiditeetti eikä se lisääntynyt iän myötä. Painoindeksillä ja testosteronilla on myös yhteys. Selvästi ylipainoisilla miehillä (BMI yli 30 kg/m<sup>2</sup>) testosteronin pitoisuus on 4–5 nmol/l pienempi kuin normaalipainoisilla miehillä kaikissa ikäryhmissä. Laihduttamisesta seuraa testosteronitason nousu.

### Testosteronivalmisteet

Suomessa on käytössä useita testosteronivalmisteita (**taulukko 1**). Hoito aloitetaan usein geelivalmisteella, jolloin muutaman viikon käytön jälkeen voidaan tarkistaa testosteronipitoisuus ja tarvittaessa muuttaa annostusta. 50 mg geeliä nostaa testosteronin pitoisuuden keskimäärin tasolle 12,7 nmol/l, ja iäkkään miehen hoidossa tämän korkeampaa pitoisuutta ei suositella. Osalla saattaa riittää hoitotavoitteeseen tätäkin pienempi määrä geeliä. Geelivalmistetta käytettäessä on tärkeä huomioida ettei sitä pääsee siirtymään vahingossa kumppaniin.

Pistoshoidossa käytetyin valmiste on kauppanimeltään Nebido. Hoidon aloituksessa se pistetään pakar-

lihakseen 2 kertaa 6 viikon välein ja jatkossa 10–16 viikon välein saavutusta testosteronipitoisuudesta riippuen. Iäkkäillä miehillä testosteronipitoisuuden tulisi olla viitealueen alakolmanneksessa pistosten puolivälissä ja ennen seuraavaa pistosta sen tulisi olla viitealueen alarajalla. Huippuvaikutuksen vuoksi mittaus- tulosten tulkinnassa tulee huomioida pistosajankohta.

Suun kautta otettavan testosteronikapselin vaikutus kestää 4–5 tuntia, joten se täytyy ottaa useana annoksena päivässä. Heikkotehoisena valmisteena sen käyttö on hyvin vähäistä.

### Hoidon seuranta ja mahdolliset haittavaikutukset

Potilaan testosteronipitoisuutta, hematokriittia (Hkr) ja PSA-arvoa tulisi seurata hoidon alussa, 3–6 kuukauden kuluttua ja jatkossa vuosittain. Jos Hkr nousee hoidon aikana > 54 %, eikä annoksen pienentäminen tai annostelun harventaminen korjaa tilannetta, hoito tulee lopettaa. Samoin tulee toimia, jos uniapnea vaikeutuu tai todetaan dekompensoitu sydämen vajaatoiminta hoidon aikana.

Hoito lopetetaan, jos sen aikana todetaan eturauhassyöpä. PSA-nousu saisi olla enintään 1,4 µg/l ensimmäisen vuoden aikana ja tämän jälkeen pidemmässä seurannassa enintään 0,4 µg/l/vuosi. Jos todetaan poikkeava eturauhasen palpaatiolöydös tai virt-

saoireet vaikeutuvat, tulee kirjoittaa lähete urologille. Hypogonadisilla miehillä tavallista on, että PSA usein hiukan nousee hoidon alussa saavutetaan eugonadaalisten miesten tason.

### Lopuksi

Tutkimusten perusteella tulisi välttää hoitoja, jotka nostavat iäkkäillä miehillä testosteronitason viitearvon alakolmanneksen yläpuolelle. Myös hoidon aloittamisessa tässä ikäryhmässä tulee käyttää suurta harkintaa. Ennen hoidon aloitusta tulee muut hormoni- tasoja laskevat syyt poissulkea.

Lisävahvistusta sydän- ja verisuonitautien ja pitkäaikaisen testosteronihoidon yhteyksistä sekä hyödyistä ja haittavaikutuksista kuitenkin kaivataan vielä iäkkäillä miehillä, etenkin laajoista, satunnaistetuista tutkimuksista. ●

Taulukko 1. Käytössä olevat testosteronivalmisteet ja hoidon seuranta.

<b>Valmisteet:</b>
• Lihakseen pistettävät valmisteet: Nebido, Sustanon
• Iholle levitettävät geelit: Testim, Testogel, Tostran
• Suun kautta otettava kapseli: Panteston
<b>Hoidon alussa, 3–6 kk hoidon aloituksesta ja jatkossa vuosittain:</b>
• Seerumin testosteronipitoisuus
• Hematokriitti (Hkr)
• Plasman PSA (prostata spesifinen antigeeni)

### KIRJALLISUUTTA

- Basaria S, ym. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010; 363: 109–22.
- Bhasin S, ym. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society clinical practice guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2536–59.
- Vigen R, ym. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 2013; 310: 1829–36.
- Wu F, ym. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 95: 123–35.

