



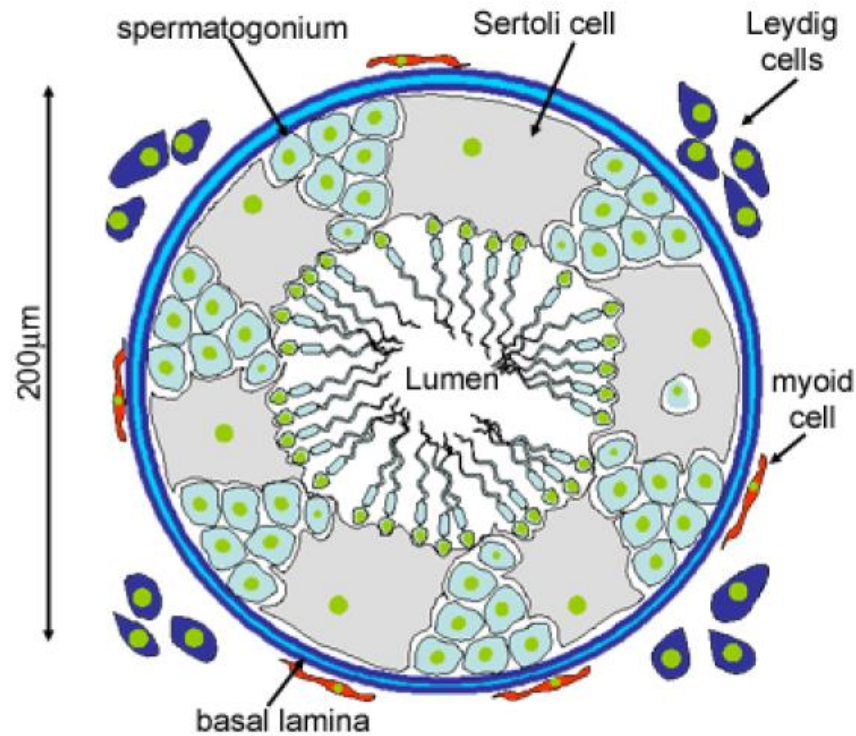
# Hypogonadismin diagnostiikka ja hoito

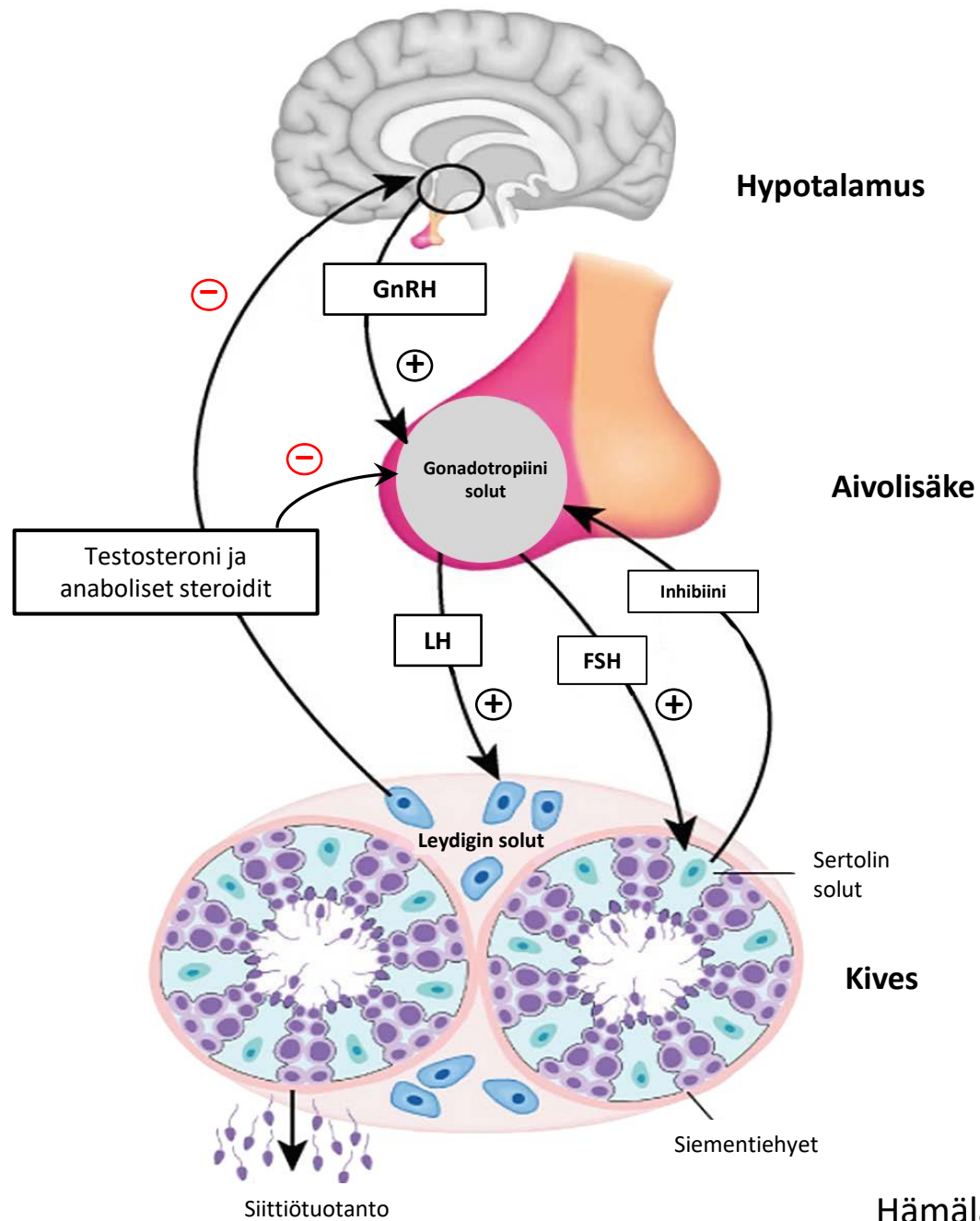
Saara Metso

Yleislääkäripäivät 27.11.2020

# Kiveksen toiminta

- **Sertolin solut** hoivaavat kehittyviä siittiöitä
  - Ravinto
  - Testosteronipitoisuuden säätely
  - Makrofagitoiminta
  - Itusolut kypsyvät siittiöiksi 42-76 vuorokaudessa
  - Vuorokaudessa valmistuu 150-270 miljoonaa siittiötä
- **Leydigin solut** erittävät 3-10mg testosteronia vrk:ssa





# WHO kriteerit normaalille spermalle

- Tilavuus > 1,5 ml
- Siittiökonsentraatio yli >15 milj/ml
- Siittiömäärä > 39 milj
- Liikkuvuus A+B > 32%
- Normaali morfologia >4%
- Siittiöiden DNA fragmentaatio < 30%
- Ei siittiösolujen osuus <1milj/ml

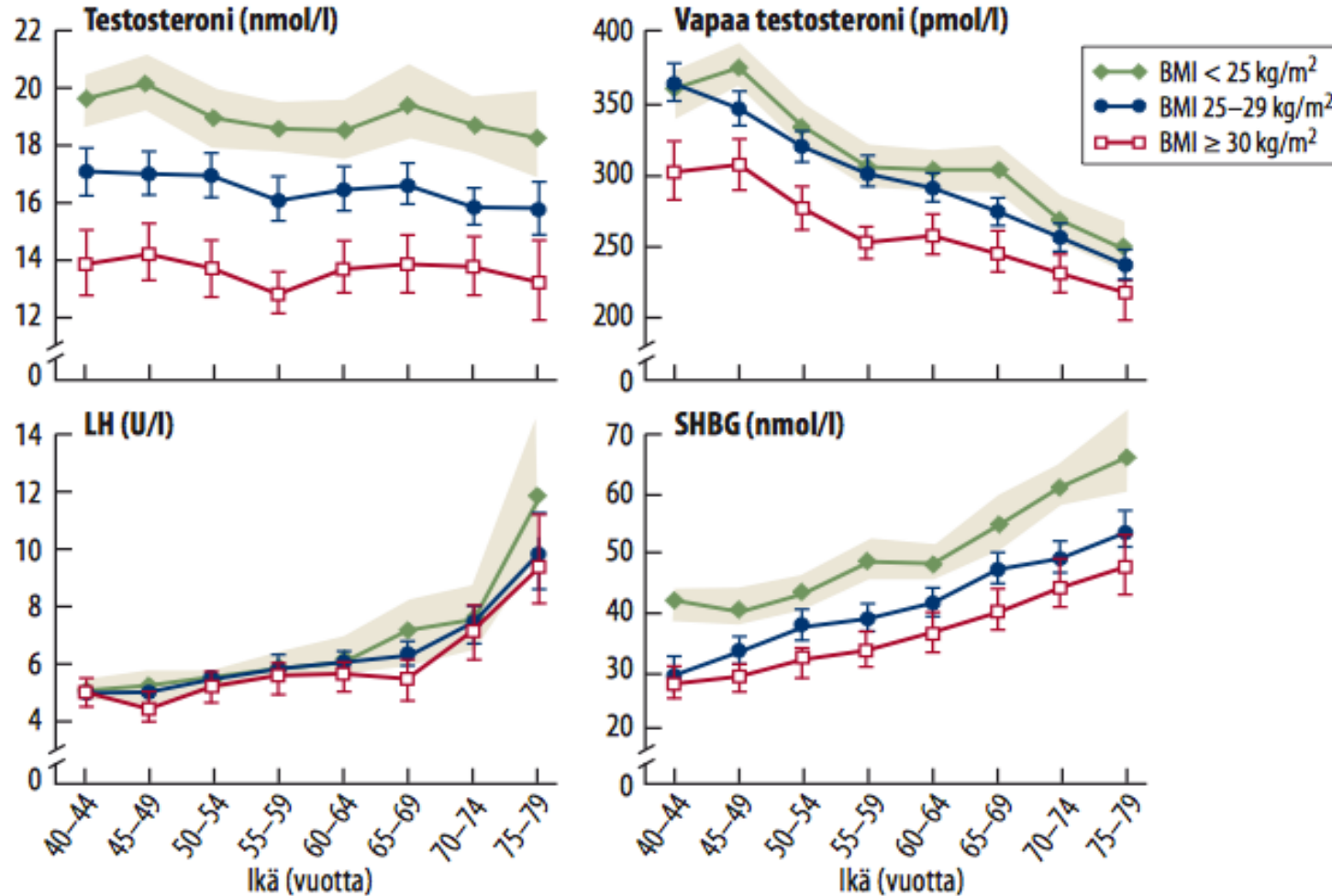
Human Reproduction Update, Vol.16, No.3 pp. 231–245, 2010

Advanced Access publication on November 24, 2009 doi:10.1093/humupd/dmp048

human  
reproduction  
update



# Painoindeksin ja iän vaikutus testosteronin, luteinisoivan hormonin ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin tasoon 40–79-vuotiailla miehillä



Wu FC ym. JCEM 2008

# Hypogonadismin oireita ja löydöksiä

## Spesifisempiä

Alentunut libido

Vähentynyt aamuerektioiden määrä

Gynekomastia

Parrankasvun hidastuminen

Karvoituksen väheneminen

Pienet (alle 5 ml) tai pienentyneet kivekset

Infertiliteetti, heikentynyt sperman laatu

Osteoporoosi

”Kuumat aallot”, hikoilu

## Muita

Väsymys, energian puute

Vähentynyt lihasmassa ja -voima

Lisääntynyt rasvamassa

Masennus, alakuloisuus

Lievä anemia (normokrominen, normosyyttinen)

# Testosteronipitoisuuden arviointi

- Näyte otettava aamulla klo:7-10 (vrk-vaihtelu)
  - *Yhteen poikkeavaan mittaustulokseen ei voi luottaa*
  - Viitearvo 10-38 nmol/l
- Luotettava immunologinen menetelmä
  - Nestekromatografia-massaspektrometria (LC-MS/MS)
- *Ensisijaisesti* määritetään ja *arvioidaan* aina *kokonaistestosteronin pitoisuutta*
  - Rajatapauksissa vapaan testosteronin arviointi
    - Andersonin kaava (S-TestoVL, kuntaliiton koodi 9897)
    - S-testosteroni (nmol/l) x (2,28 – 1,38 x log SHBG (nmol/l/10))
    - **Kaupallisia, vapaan testosteronin suoria ns. analogimääritysmenetelmiä ei pidä käyttää**

# Miehen hypogonadismi

## 1. Primaarinen hypogonadismi

- Kivesperäinen

## 2. Sekundaarinen hypogonadismi

- Hypotalamus-aivolisäke-kives-akselihäiriö



## Sekundaarinen, hypogonadotrooppinen hypogonadismi

Aivolisäkekasvaimet: Adenoomat, meningeooma, gliooma, metastaasit

Kertymäsairaudet : hemokromatoosi, sarkoidoosi, Langerhansin histiosytoosi,

Aivolisäkkeen verenvuoto (pituitaarinen apopleksia)

Trauma

Pitkäaikainen systeemisairaus: maksakirroosi, uremia, keuhkosairaus, diabetes

**Obesiteetti**

**Uniapnea**

Anoreksia

Lääkeaineet: ***Pitkä opiaattihoito, glukokortikoidit, anaboliset steroidit, testosteroni***

Hyperprolaktinemia

Perinnölliset syyt: Isoloitu GnRH puutos, Kallmanin oireyhtymä

## Primaarinen, hypergonadotrooppinen hypogonadismi

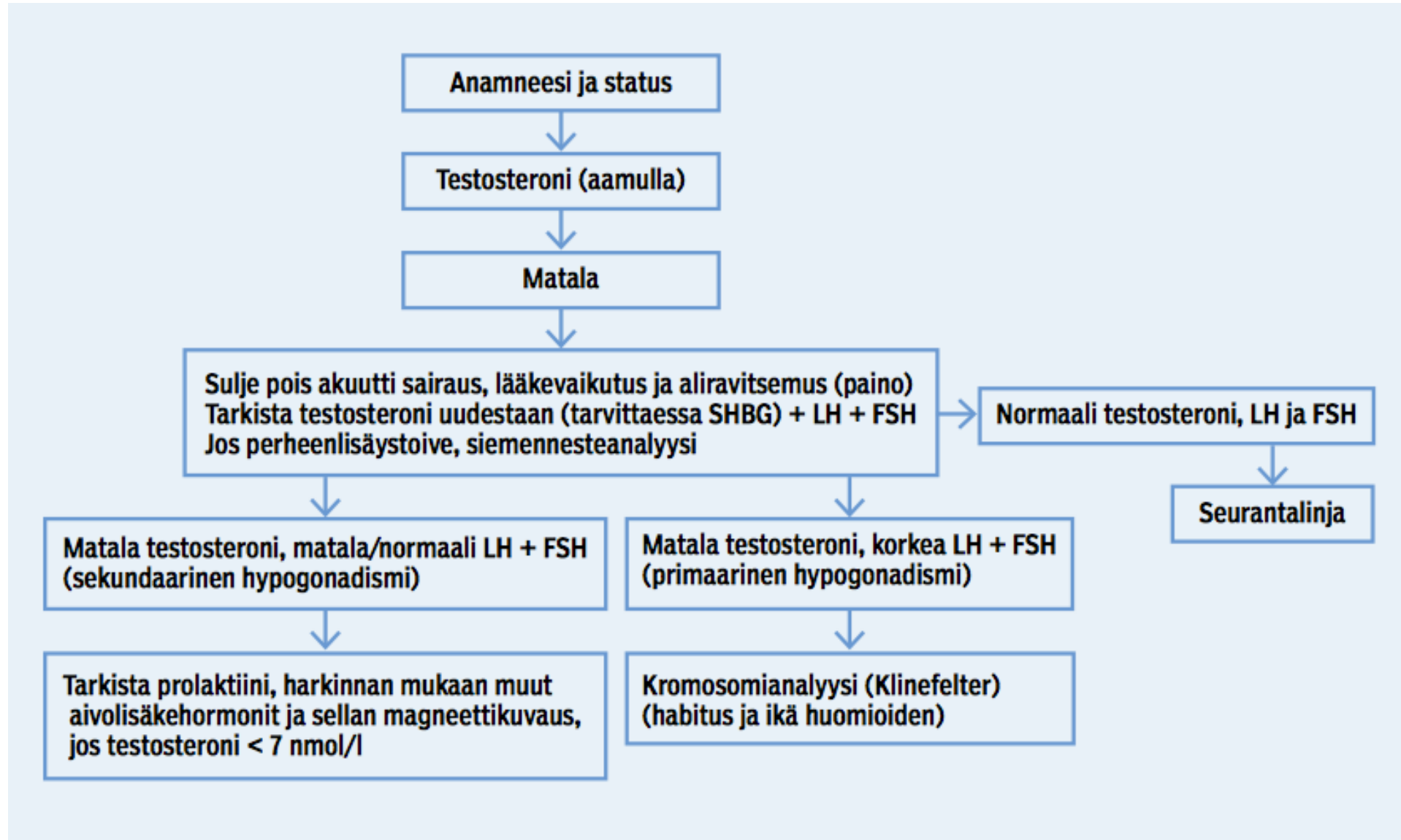
Perinnölliset syyt: Klinefelterin oireyhtymä

Lääkeaineet ja toksiinit: sytostaatit, sädehoito

Infektiot: sikotauti

Kivesvammat

# Hypogonadismin diagnostiset tutkimukset



# Testosteronikorvaushoidon vasta-aiheet

- Hoitamaton/vaikea uniapnea
- Hematokriitti > 50%
- Eturauhassyöpä
  - Vaikeat alempien virtsateiden oireet
  - PSA > 4.0 µg/l >> urologin konsultaatio
- Huonossa tasapainossa oleva sydämen vajaatoiminta
- Hoitamaton sepelvaltimotauti
- Maksakasvain
- Rintasyöpä

# Testosteronikorvaushoidon hyödyt

- **Normaalien sukupuoliominaisuuksien/virilisaation aikaansaaminen ja ylläpitäminen**
- **Seksuaalinen halukkuus**
- Lihasvoiman ja rasvattoman lihaskudoksen ylläpitäminen
- Luustontiheyden ylläpitäminen
  - Luustontiheyden paraneminen testosteronihoidon aloittamisen jälkeen osoitettu hypogonaadisilla miehillä
  - 1. vuoden aikana keskimäärin 39%

Valmistetyyppi	Vaikuttava aine (Tuotenimi)	Annostelu	Huomioitavaa
Pitkävaikutteinen injektio	Testosteroni- estereiden sekoite (Sustanon®)	250mg joka 3. tai 4. viikko syvälle reisi- tai pakaralihakseen	Testosteroni-pitoisuuden heittäly mahdollista, 21G neulat, katukauppa
Erittäin pitkävaikutteinen injektio	Testosteroni- undekanoaatti (Nebido®)	1000mg 10-14 viikon välein pakaralihakseen	Polysytemia-ongelmissa joskus 500 mg kerta-annokset
Transdermaalinen geeli	Testosteroni 1% (Testogel®)	50-100mg/vrk reisien tai käsivarsien iholle	Iholta kontaminaatio mahdollinen läheisiin Hyvä aloitushoito!
	Testosteroni 2% (Tostran®)	40-80mg (4-8 pumppupullon painallusta)/vrk	
	Testosteroni 20mg/g Testavan®	23-69mg (1-3 painallusta)/vrk	
(Peroraalinen kapseli) <u><b>Ei suositella</b></u>	Testosteroni- undekanoaatti (Panteston®)		Maksatoksisuusriski, Imeytyminen voi vaihdella merkittävästi

# Testosteronihoito vaatii seuranta

- **Vointi (seksuaalinen hyvinvointi)**
  - erektiolääkkeet
- **Hoidon turvallisuus**
- **PSA** aluksi puolivuositain, sitten 1./v.
  - nousu  $>1,4 \mu\text{g/l}$  /vuosi tai kahden vuoden seurannassa  $> 0,4 \mu\text{g/l/vuosi}$  tai virtsaamisoireiden vaikeutuminen
  - urologin konsultaatio
- **Hematokriitti** aluksi 3-6kk välein, sitten 1./v.
  - Jos nousee  $>50\%$  annoksen pienennys/pistosvälin harvennus
  - $>54\%$   $>>$  hoidon keskeytys
  - muiden HKR-tasoa nostavien sairauksien poissulku
- **Maksa-arvojen seuranta**
- **Kardiovaskulaaririskitekijät**
- **Testosteronitaso**
  - ennen seuraavaa pistosta tai geelin käyttäjillä aamulla
  - riittävä ja turvallisesti saavutettava taso viitealueen alakolmanneksessa

# Testosteronin käyttäjät Suomessa 2019

- **19 000 potilasta**
- **Lääkekustannukset 8,2 miljoonaa euroa**
- **Peruskorvattavuus 80% -määrä lisääntynyt**
  - Obesitas ja uniapnea
  - Dopingin vierotusoireet
    - Kuntodopingin käyttäjiä Suomessa noin 10 000
  - Uupumus
  - Erektiohäiriöt
- **Erityiskorvattavuus 20%-määrä ennallaan**
  - Aivolisäkeperäinen hypogonadismi
  - Kivesperäinen hypogonadismi

# Testosteronin hoitokokeilu ilman asianmukaista selvitystä – onko haittaa?

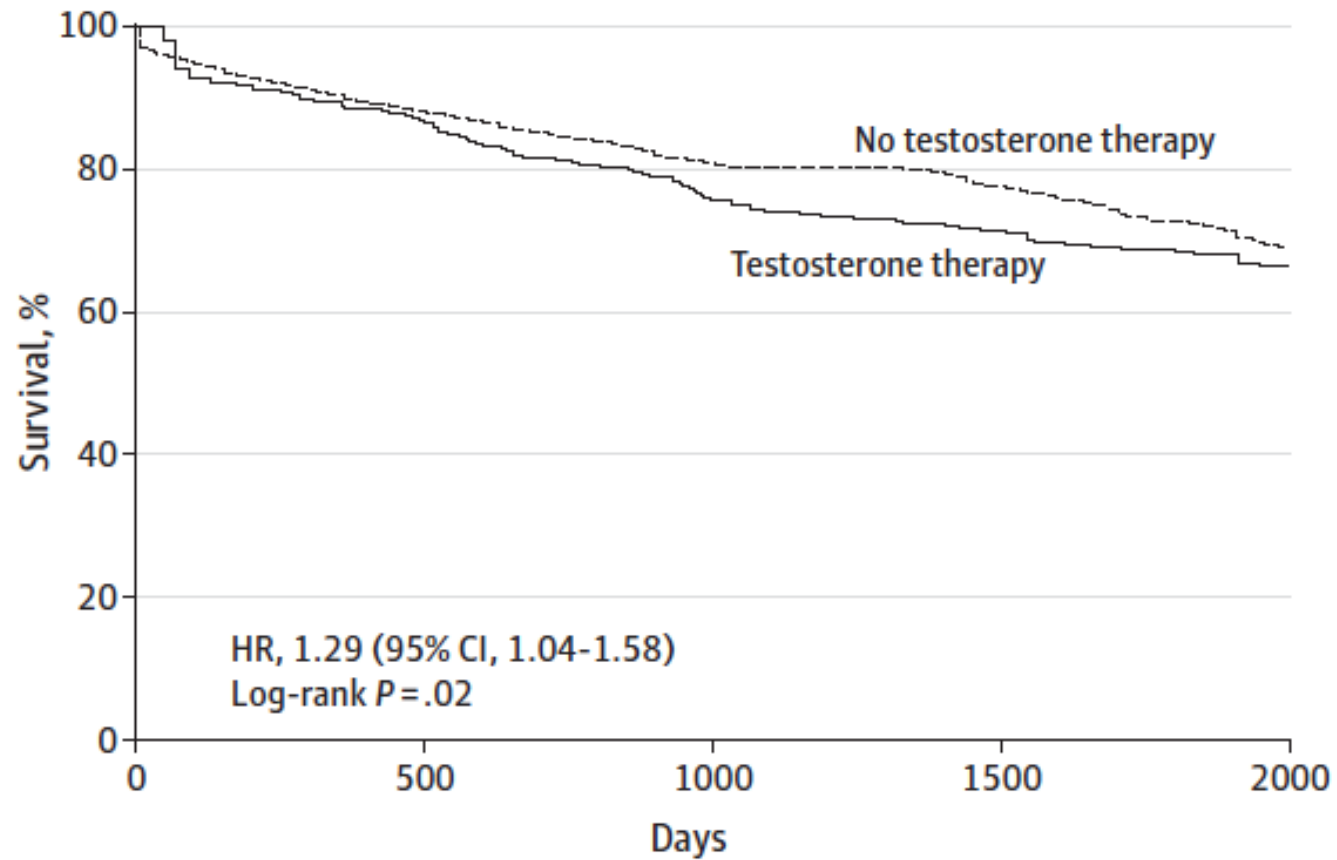
- Hypogonadismin aiheuttanut sairaus jää diagnosoimatta
  - Sairauden aiheuttamat muut terveystilat jäävät hoitamatta
    - uniapnea, anoreksia, aivolisäkkeen adenoma, hemokromatoosi, opiaattiriippuvuus, dopingin käyttö
  - Potilas ei tule autetuksi
- Hoitokokeilu ilman perustetta aiheuttaa
  - Haittoja
  - Aivolisäke-kivesakselin lamautumisen
  - Turhia kustannuksia
    - Lääkekustannukset
    - Muut kustannukset: esh käynti



# Kardiovaskulaaritapahtumat

- Useita tutkimuksia, joissa näyttöä kohonneesta sydän- ja verisuonisairaustapahtumien riskistä liittyen testosteronihoitoon
- Eksogeeninen testosteroni
  - Lisää verihiutaleiden tromboksaanieritystä ja sitä kautta verihiutaleaggregaatiota
  - Laskee HDL-kolesteroli -tasoa
  - Nostaa hemoglobiini- ja hematokriittitasoa
  - Lisää sileän lihaksen proliferaatiota ja verisuonten seinämien monosyyttien aktivaatiota

Figure 2. Kaplan-Meier Survival Curves With Testosterone Therapy Evaluated as a Time-Varying Covariate (Vigen R et al. JAMA 2013)



No. at risk

		Testosterone therapy				
		No	Yes	No	Yes	No
No	8709	5337	2897	918	206	
Yes	0	439	500	233	61	

# Kardiovaskulaariturvallisuus huomioitava

- Testosteronikorvaushoito voi lisätä sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä, ja sen vuoksi FDA varoitti maaliskuussa 2015 määräämästä testosteronia potilaille, joilla ei ole kives- tai aivolisäkeperäiseen sairauteen liittyen matalat testosteroniarvot
- Erityisesti keski-ikäisten ja vanhempien potilaiden hoidon aloituksessa/hoidossa noudatettava varovaisuutta, varsinkin, jos potilaalla on jo todettu sepelvaltimotauti
  - Potilaita tulisi myös informoida hoitoon mahdollisesti liittyvistä kardiovaskulaaririskeistä

# Aloita geelimuodolla, jos epäilet turvallisuutta

- Retrospektiivinen 3 tietokannan analyysi, joka kattoi yli 544 000 miestä, joille oli aloitettu testosteronihoito *Injektionmuotoisiin valmisteisiin liittyi suurempi sydäninfarktin (HR 1.3) ja aivoinfarktin (HR 1.21) riski verrattuna geelimuotoisiin valmisteisiin verrattuna*
  - Absoluuttinen riskin lisääntyminen 1-5/1000 potilasvuotta
  - Laskimotromboemboolian riski ei ollut lisääntynyt

# Testosteronin käyttö

- **Lääketieteelliset indikaatiot:**

1. Primaarinen hypogonadismi
  - Kivesperäinen
2. Sekundaarinen hypogonadismi
  - Hypotalamus-aivolisäke-kives-akselihäiriö

- **Ei lääketieteellinen käyttö:**

- Testosteronin ja/tai sen johdannaisten käyttö ilman lääketieteellistä indikaatiota suorituskyvyn ja/tai ulkonäön parantamistarkoituksella

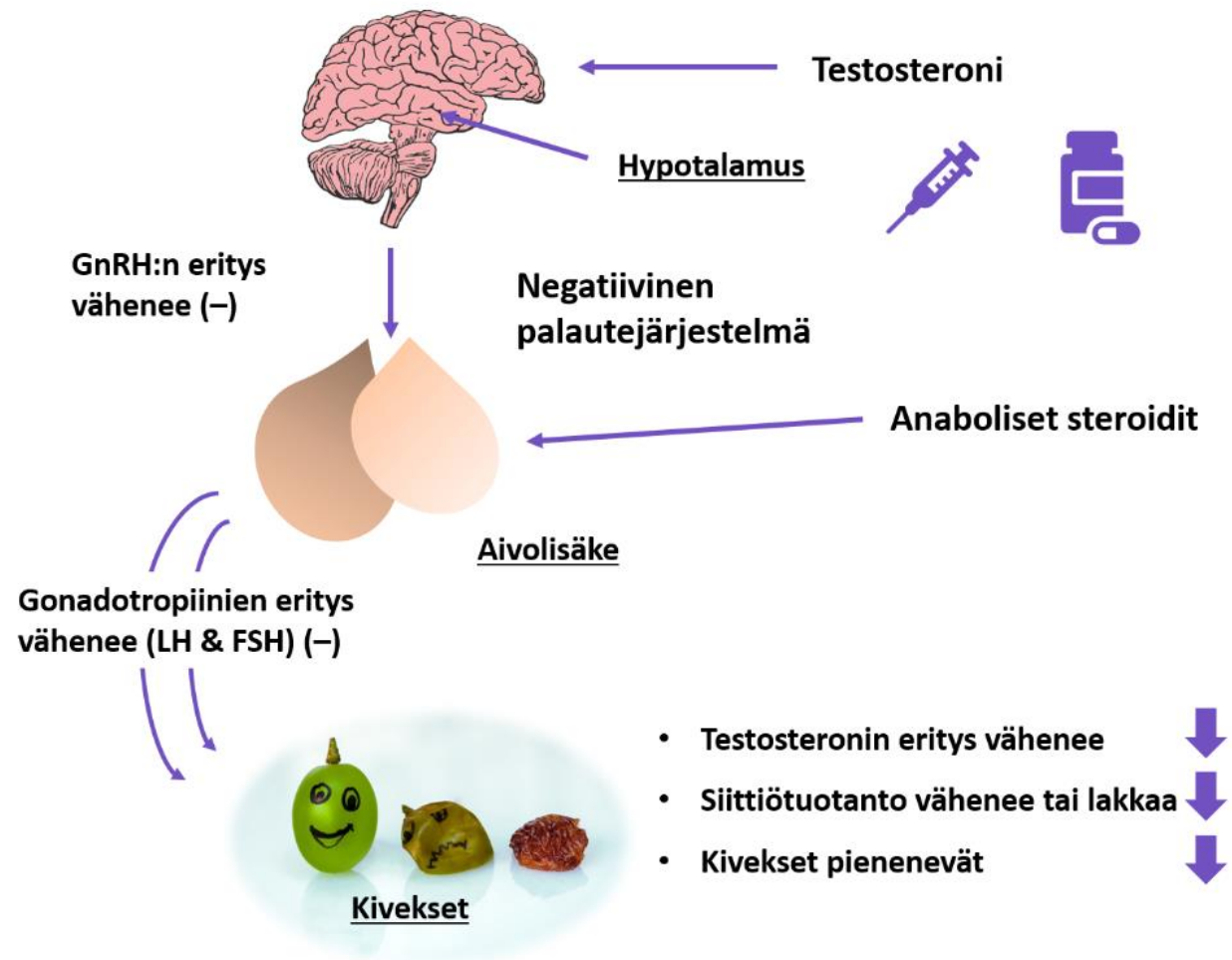
# Testosteronin ei lääketieteellinen käyttö

- Internet-myynti suurin saantilähde
  - ”paketteja”
  - testosteronin ja synteettisen androgeenin lisäksi selektiivinen estrogeenireseptorimodulaattori (SERM), aromataasi-inhibiittori (AI), koriongonadotropiini (hCG) ja fosfodiesteri-5 (PDE5)
  - 30e/viikko
- Anabolisten steroidien valmistus, myynti ja levittäminen on kielletty Suomen laissa
  - Käyttö tai hallussapito ei ole rangaistavaa
- Ravinne- ja lääkkeet, joita myydään laillisesti, voivat sisältää anabolisia steroideja, joita ei välttämättä mainita sisällysluettelossa
  - 10-20% ravinne- ja lääkkeistä löydetty ASS (0,01 – 190mikrog/g)
    - [www.supplement411.org](http://www.supplement411.org) USA:n antidopingjärjestön ylläpitämä Internet-sivusto

# Anabolisten steroidien käyttö

- >90% käyttäjistä yhdistelee useita eri androgeeneja
  - Tämän uskotaan tarjoavan parhaat tulokset ja vähiten haittavaikutuksia
- Tyypillisesti käytetään sykleissä nousevin ja laskevin annoksin
  - Useita ASS yhdistetään yhteisannokseksi 0,5-5g/vko 4-12vkon ajan
    - 50–100 kertaa suurempi annos kuin normaali kivesten testosteronituotanto (40-50mg/vko)
  - Sykliä välillä haittavaikutusten estoon muita valmisteita (SERM, hCG, AI, PDE5-estäjä)
- Doping-käyttäjillä esiintyy myös päihteiden ja psyykelääkkeiden väärin käyttöä

# Haitat



Kuva 4. GnRH = gonadotropiinien vapauttajahormoni, LH = luteinisoiva hormoni, FSH = follikkeliastimuloiva hormoni

(Mukaillen: Perheentupa & Rönkä 2009)



# ASIH Androgen steroid induced hypogonadism

- Kivesatrofia, seksuaalinen haluttomuus, erektiohäiriöt, hedelmättömyys
- Väsymys, masennus
- Mielialan vaihtelut
- Akne, rintojen arkuus, gynekomastia
- Jänneauriot, nivelten rasitusvammat, lihasten raskausarvet, välilevypullistumat
- Testosteroni matala/korkea, LH matala, Hkr korkea, SHBG ja HDL matalat



Valitus ja ennalta ehkäisy auttaa joillekin!

Vieroittaminen vaatii pitkäjänteistä potilas-lääkärisuhdetta

[www.dopinglinkki.fi](http://www.dopinglinkki.fi)

# Hedelmättömyys ASIH potilailla

- Oligo/azoospermia
- Jos on aikaa odottaa (puolison fertiili-ikä): ASS lopetus ja odotus
- Jos ei ole aikaa odottaa (tai hypogonadismin oireet vaikeat)
  - hCG 1500-3000 IU x 2-3/vko testosteronitasojen mukaan
  - Jos 3 kk ei paranemista: FSH 75-150 IUx3/vko
  - Tarv klomifeeni 25-50mg/vrk



**Kiitokset ajastanne!**  
**saara.metso@pshp.fi**