

EFFETTI AVVERSI DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA CON TESTOSTERONE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Le prescrizioni di terapia sostitutiva con testosterone (*Testosterone Replacement Therapy*, TRT) sono progressivamente e significativamente aumentate negli ultimi anni. Tuttavia, in molti casi non sono state seguite le raccomandazioni delle principali linee guida (LG) sull'argomento (1). Ad esempio, almeno il 20% delle prescrizioni viene fatto a soggetti con concentrazioni ematiche di testosterone totale (TT) > 300 ng/dL (10.4 nmol/L), che è la soglia suggerita dalle LG dell'*Endocrine Society* nel 2010. Numerose revisioni presenti in letteratura sono significativamente influenzate dalla presenza di pazienti con livelli ematici di testosterone molto vari oppure con basse concentrazioni di TT ma asintomatici.

Un recente articolo (2) fornisce i dati dello studio *ad hoc* commissionato dall'*Endocrine Society*. Si tratta di una **revisione sistematica e metanalisi** con i seguenti **criteri di selezione** degli studi:

- randomizzati e controllati con TRT vs *placebo* in pazienti:
 - con concentrazioni di TT < 300 ng/dL (10.4 nmol/L) in uno o più dosaggi (non è stato ritenuto praticabile il criterio di confermare sempre il risultato con un secondo prelievo);
 - con uno o più sintomi compatibili con ipogonadismo;
 - senza comorbidità (diabete, AIDS, BPCO, ecc);
- di durata non < 3 mesi con testosterone gel 1% 50 mg/die oppure transdermico 2% 60 mg/die;
- con normalizzazione della testosteronemia durante TRT.

Sono stati valutati i seguenti **parametri**, tramite l'utilizzo di appositi strumenti (esempio, *International Index of Erectile Function*):

1. funzione erettile;
2. desiderio sessuale o *libido*;
3. attività sessuale;
4. soddisfazione sessuale;
5. energia fisica;
6. umore;
7. attività fisica;
8. capacità cognitive.

Rispetto a *placebo* è stato rilevato un **miglioramento statisticamente significativo dei parametri 1-4**, senza nessuna variazione significativa per i parametri 5-8.

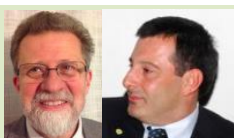
Poiché il rilievo di altri possibili **effetti collaterali** (cancro della prostata ed eventi cardio-vascolari maggiori) richiederebbe studi di durata decisamente maggiore rispetto a quelli considerati, sono stati analizzati solo i sintomi del tratto urinario inferiore (senza rilevare alterazioni) e l'eritrocitosi (Ht > 54% o Hb > 17.5 g/dL), di cui è stato verificato un aumento del rischio.

Implicazioni pratiche postulate:

- possibilità di migliore selezione dei pazienti cui proporre il trattamento sostitutivo, sulla base dei sintomi che possono risolversi o migliorare durante terapia;
- indicazione ad altre terapie per sintomi riguardanti la sfera dell'umore e la capacità cognitiva;
- approfondita discussione con il paziente per informarlo del rapporto rischio/beneficio della TRT, anche nell'ottica di ridurre le prescrizioni inappropriate.

Commento e conclusioni

Riteniamo possa essere riconsiderato il **problema dell'eritrocitosi** che insorge durante TRT, inteso come marcatore di aumento di rischio trombotico. In altre forme di eritrocitosi secondaria, quali quelle osservabili nell'ipossiemia cronica, non è dimostrato un aumento del rischio trombotico venoso (3); eventuali salassi, peraltro oggi discutibili, vengono effettuati per livelli di Ht > 60%, pur in assenza di chiari valori soglia, e comunque solo in pazienti sintomatici o con altri fattori di rischio accertati per eventi trombotici (4). Una recente metanalisi (5) ha escluso, in contro-tendenza rispetto a precedenti lavori simili, l'aumento del **rischio di trombo-embolismo venoso** (TEV) nei soggetti ipogonadici trattati con TRT rispetto a *placebo*. A ulteriore supporto di questo concetto un'altra recentissima metanalisi (6) ha invece dimostrato l'aumento del rischio di



Vito Angelo Giagulli¹ (vitogiagulli@alice.it) & Mauro Schiesaro² (mauroschesaro@libero.it)

¹Unità Territoriale di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Presidio di Assistenza Territoriale "F Jaia", Conversano AUL/BA

²Ospedale Classificato Villa Salus, Mestre (VE)

TEV nei soggetti con cancro della prostata trattati con deprivazione androgenica. Nelle altre forme di poliglobulia secondaria è documentato un aumento della mortalità per eventi acuti cardio-vascolari; a tale rischio concorrono, tuttavia, anche altri fattori, quali la patologia primitiva di per sé, eventuali stati pro-trombotici misconosciuti, le comorbidità. L'eventuale azione pro-trombotica del testosterone, infatti, si esplica anche attraverso altri meccanismi, quali modifiche della pressione arteriosa, riduzione dell'HDL-colesterolo, aumento dell'aggregazione piastrinica, modifica dell'azione del trombossano A2, o, tramite conversione in estradiolo, modificando la sintesi di microRNA (7) e aumentando la resistenza alla proteina C attivata, soprattutto negli stati trombofilici congeniti misconosciuti (8). Questo specifico rischio non è stato considerato nella metanalisi in esame, in quanto la durata del periodo di osservazione degli studi presi in esame non poteva essere considerata sufficiente.

Sulla base delle osservazioni - necessariamente riportate in sintesi - si ritiene di poter dire che Ht può essere considerato un buon marcatore di risposta a TRT, ma non può essere l'unico fattore prognostico di eventi trombotici, anche se è quello più facilmente monitorabile. Forse si potrebbe riconsiderare il valore soglia del 54%, oltre il quale sospendere il trattamento, o addirittura valutare opzioni come la salasso-terapia, che noi personalmente non raccomandiamo, anche sulla scorta delle evidenze derivate da poliglobulie secondarie di differente eziologia.

Infine, lo **screening generalizzato per trombofilia** prima della TRT **non è indicato** (esattamente come non lo è nella donna da sottoporre a trattamento estro-progestinico), ma va considerato in poche situazioni cliniche:

- pazienti con anamnesi familiare positiva per trombofilia;
- pazienti ipogonadici con anamnesi positiva o sintomatologia clinica evidente che richiedano prosecuzione della terapia per l'efficacia sui sintomi;
- soggetti pre-puberi che richiedano terapia sostitutiva a vita.

Bibliografia

1. Yafi FA, Haney NM, Anaissie J. Practice patterns in the diagnosis and management of hypogonadism: a survey of Sexual Medicine Society of North America Members. *Urology* [2017, 106: 87-95](#).
2. Ponce OJ, Spencer-Bonilla G, Alvarez-Villalobos N, et al. The efficacy and adverse events of testosterone replacement therapy in hypogonadal men: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* [2018, 103: 1745-54](#).
3. Bhatt VR. Secondary polycythemia and the risk of venous thromboembolism. *J Clin Med Res* [2014, 6: 395-7](#).
4. Nagalla S. Secondary polycythemia. *Medscape* ([Updated: Dec 06, 2017](#)).
5. Corona G, Rastrelli G, Reisman Y, et al. The safety of available treatments of male hypogonadism in organic and functional hypogonadism. *Expert Opin Drug Saf* [2018, 17: 277-82](#).
6. Nead KT, Boldbaatar N, Yang D, et al. Association of androgen deprivation therapy and thromboembolic events: a systematic review and meta-analysis. *Urology* [2018, 114: 155-62](#).
7. Arroyo AB, De los Reyes Garcia AM, Teruel-Montoya R, et al. MicroRNAs in the haemostatic system: more than witnesses of thromboembolic diseases? *Thromb Res* [2018, 166: 1-9](#).
8. Glueck CJ, Wang P. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolism* [2014, 63: 989-94](#).