

## IL TESTOSTERONE IN GEL RIDUCE IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE RISPETTO ALLA FORMA IM

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

Il trattamento dell'ipogonadismo maschile si basa sul testosterone, che può essere somministrato per via orale, trans-buccale, trans-dermica o iniettiva. Le modalità più utilizzate sono quelle intra-muscolari e trans-dermiche per facilità d'uso, efficacia e costo.

Recentemente è stato pubblicato il primo studio che ha messo a confronto gli eventi cardiovascolari associati alle differenti formulazioni di testosterone (1). Gli autori hanno studiato retrospettivamente 544.115 uomini cui era stata data terapia sostitutiva con testosterone per 180 giorni, dopo almeno 6 mesi di *wash-out* farmacologico. Lo studio è stato condotto utilizzando tre differenti *database*:

- *Truven MarketScan*: 515.132 pazienti statunitensi;
- *Medicare*: 22.376 pazienti statunitensi;
- *database* proveniente da medici di medicina generale: 6607 pazienti dalla Gran Bretagna.

L'età media era di circa 73 anni nella coorte *Medicare* e di circa 54 anni nelle altre due coorti.

In nessuna delle tre coorti era stato somministrato il testosterone per via orale, presumibilmente perché non disponibile, mentre la tabella 1 mostra l'utilizzo delle altre formulazioni.

| Coorte            | Gel   | Cerotto trans-dermico | Iniettabile |
|-------------------|-------|-----------------------|-------------|
| <i>MarketScan</i> | 56.5% | 6.8%                  | 36.7%       |
| <i>Medicare</i>   | 42.9% | 5.9%                  | 51.2%       |
| MMG UK            | 42.4% | 18.1%                 | 39.6%       |

La tabella 2 riporta i rischi relativi con le diverse formulazioni di testosterone.

| Eventi entro 1 anno                                  | Iniettivo vs gel        | Cerotto vs gel   |
|--|-------------------------|------------------|
| Morte  | <b>1.34</b> (1.15–1.56) | 1.02 (0.77–1.33) |
| Ospedalizzazione                                     | <b>1.16</b> (1.13–1.19) | 1.04 (1.00–1.08) |
| Infarto miocardico, angina instabile, o <i>ictus</i> | <b>1.26</b> (1.18–1.35) | 1.10 (0.94–1.29) |
| Trombo-embolia venosa                                | 0.92 (0.76–1.11)        | 1.08 (0.79–1.47) |

La percentuale di eventi cardiovascolari e mortalità a 1 anno di trattamento era più alta nei soggetti anziani della coorte *Medicare*; i tassi di ospedalizzazione erano più alti in entrambe le coorti americane.

Gli autori concludono che **il testosterone per via iniettiva aumenta il rischio a breve termine di eventi cardiovascolari, ictus, morte e ospedalizzazione rispetto alla formulazione in gel**. I rischi associati alla via trans-dermica (cerotti e gel) sembrano essere inferiori al rischio con formulazione iniettiva.

### Commenti

Lo studio rileva correlazioni statistiche interessanti e precise. Si tratta di un articolo i cui risultati sono particolarmente interessanti ai fini della pratica clinica andrologica.

Tuttavia si evidenziano alcune **criticità** che riguardano l'eterogeneità tra le varie coorti:

- età: la coorte *Medicare* è più anziana rispetto alle altre due, il che potrebbe inficiare il dato della mortalità per eventi cardiovascolari;
- indicazioni e controindicazioni: molti pazienti hanno cominciato la terapia ormonale, senza alcun dato in merito ai livelli basali di testosterone, SHBG, emocromo, PSA;



**Laura Rizza** ([laura\\_rizza@hotmail.it](mailto:laura_rizza@hotmail.it))  
Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica ed Endocrinologia, "Sapienza" Università di Roma

A cura di:  
**Renato Cozzi**

- *follow-up*: il dosaggio del testosterone nei sei mesi successivi all'inizio della terapia era stato eseguito:
  - nella coorte *Medicare*: nel 49% dei soggetti trattati con gel rispetto al 39% di quelli in terapia iniettiva (e al 40% con cerotto);
  - nella coorte *MarketScan*: nel 36.4% dei pazienti utilizzatori di gel, nel 32.2% dei pazienti in terapia iniettiva e nel 28.1% dei soggetti utilizzatori di *patch*;
  - nella coorte britannica una percentuale ancora maggiore, non meglio precisata, di pazienti in terapia con testosterone per via iniettiva non aveva eseguito una misurazione del testosterone.

Tali osservazioni sono in linea con il recente allarme della FDA che evidenzia come più del 25% delle terapie con testosterone negli Stati Uniti sono prescritte senza una corretta diagnosi di ipogonadismo e che oltre il 30% dei pazienti sottoposti a tale terapia non ricevono adeguato *follow-up*.

Riguardo alle possibilità terapeutiche a disposizione, è indiscusso che il **testosterone in gel sia sicuramente la modalità che maggiormente rispetta i normali ritmi circadiani ormonali**, evitando i tipici picchi post-iniezione. D'altra parte è gravata da un costo economico non indifferente (solo alcune regioni italiane offrono la totale rimborsabilità del gel), mentre i cerotti al testosterone, pur permettendo concentrazioni stabili come il gel, sono gravate dalla comparsa di reazioni cutanee nella zona di applicazione e dalla scarsa *compliance* dei pazienti.

Nello studio in esame, le formulazioni iniettive comprendevano il testosterone cipionato, l'enantato e il propionato a breve emivita. Nel nostro paese, una valida opzione alternativa è rappresentata dal testosterone undecanoato 1000 mg in forma iniettiva, che permette di ottenere valori ematici di testosterone piuttosto stabili per 10-14 settimane, evitando le oscillazioni troppo repentine tipiche degli altri esteri del testosterone.

### Conclusioni

**La terapia sostitutiva ormonale va iniziata solo dopo aver formulato una diagnosi clinica e biochimica corretta** di ipogonadismo.

In qualsiasi modo si imposti la terapia, è indispensabile sottoporre il paziente a **monitoraggio regolare**, trimestrale in fase iniziale, per valutare la risposta clinica, per controllare i livelli biochimici di alcuni parametri, quali testosterone, emocromo e PSA e per valutare, dopo un adeguato periodo di tempo, l'opportunità di continuare, modificare o interrompere questa terapia.

Prese queste accortezze, **la terapia sostitutiva con testosterone dimostra un ottimo profilo di sicurezza anche in presenza di comorbidità**, come peraltro affermato in numerosi studi in cui si citano gli effetti benefici della terapia su reattività vascolare, infiammazione, citochine, adesione molecolare, insulino-resistenza e biochimica lipidica, tutti processi implicati nell'aterosclerosi.

**La scelta tra le differenti formulazioni in commercio di testosterone va valutata con il paziente, considerando un'attenta analisi costo/beneficio**. Tuttavia, nei pazienti ipogonadici anziani sono da preferire i preparati a breve emivita (orali o gel o cerotti), poiché in caso di eventi indesiderati, gli effetti del trattamento sostitutivo possono essere ridotti rapidamente, nel giro di pochi giorni.

### Bibliografia

1. Layton JB, et al. Comparative safety of testosterone dosage forms. JAMA Intern Med [2015](#), doi: [10.1001/jamainternmed.2015.1573](#).
2. Swerdloff R, Anawalt BD. Clinical decisions. Testosterone-replacement therapy. N Engl J Med [2014](#), [371](#): [2032-4](#).
3. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab [2010](#), [95](#): [2536-59](#).
4. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) [2005](#), [63](#): [280-93](#).
5. Isidori AM, Balercia G, Calogero AE, et al. Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian society of endocrinology. J Endocrinol Invest [2015](#), [38](#): [103-12](#).