

TERAPIA CON TESTOSTERONE E RISCHIO DI TROMBO-EMBOLIA VENOSA

In uno studio pubblicato su *JAMA Internal Medicine* (1), Walker e colleghi hanno effettuato un'analisi **retrospettiva case-crossover** dei dati provenienti da due diversi *database* di assicurazioni sanitarie statunitensi, al fine di valutare l'associazione fra trombo-embolismo venoso (TEV) e terapia sostitutiva con testosterone (TRT). Sono stati arruolati **39622 pazienti** (età media 57.4 anni) con storia di TEV, esenti da patologie neoplastiche e con almeno 12 mesi di arruolamento pre-TEV. Le prescrizioni di farmaci a base di testosterone sono state analizzate in diversi lassi temporali (1, 3 e 6 mesi prima dell'insorgenza di TEV). Gli autori hanno utilizzato una metodica di analisi statistica piuttosto complessa, realizzando modelli di regressione logistica che tenessero conto del numero di ricoveri intercorsi, stratificando il rischio di TEV per età e via di somministrazione di TRT e confrontando negli stessi pazienti i periodi di 1, 3 e 6 mesi del semestre prima dell'evento TEV con i periodi corrispondenti del semestre ancora antecedente.

3110/39622 uomini (7.8%) erano affetti da ipogonadismo sulla base dei codici ICD-9 e ICD-10; 374 dei rimanenti 36512 (1%) avevano ricevuto una prescrizione di TRT nell'anno antecedente all'evento TEV. In 1330/3110 soggetti ipogonadici (42.8%), la TRT era stata prescritta nell'anno antecedente all'evento di TEV.

L'analisi ha consentito di concludere che nella popolazione in esame, sia nei soggetti ipogonadici che in quelli con normali valori di testosterone, il **rischio di sviluppare TEV è circa il doppio in caso di TRT**, senza associazioni significative con età e/o via di somministrazione.

Commento

La prescrizione di TRT rappresenta ad oggi il principale trattamento per i segni e sintomi dell'ipogonadismo maschile. Tale condizione, la cui prevalenza aumenta all'avanzare dell'età, si associa a disfunzioni sessuali (calo della *libido*, perdita delle erezioni spontanee, disfunzione erettile) e a sintomi extra-sessuali (osteoporosi, depressione del tono dell'umore, perdita di massa muscolare). La somministrazione di testosterone esogeno consente di migliorare il quadro clinico, con effetti molto rapidi sulla sfera della salute sessuale e dell'umore.

La TRT è da diversi anni al centro di un acceso dibattito in relazione ai **possibili effetti collaterali cardio-vascolari (CV) derivanti da una somministrazione inopportuna**: infatti, alcuni studi pubblicati fra il 2010 e il 2014 hanno portato a un *warning* dell'FDA statunitense, da cui sono derivate norme più restrittive nella prescrizione di tali prodotti anche in Italia. Sebbene siano emerse significative lacune metodologiche per alcuni di questi lavori (2), tanto da indurre numerose società scientifiche a richiedere il "ritiro" di alcuni studi, il *warning* non è mai stato rimosso. In tempi più recenti è stata condotta una serie di sette studi, globalmente definiti *Testosterone Trials*, al fine di valutare in doppio cieco e mediante studi randomizzati controllati gli effetti della TRT in soggetti ipogonadici (3,4). Nello studio sulla salute CV, la somministrazione di TRT si è dimostrata associata a un incremento dimensionale delle placche coronariche. Tuttavia, una vasta letteratura scientifica sembra indicare come **l'ipogonadismo non trattato sia associato a maggior mortalità per eventi CV** (5).

Il dato che emerge dallo studio di Walker è meritevole di considerazione, ma presenta alcuni **limiti** che andrebbero ponderati con cautela prima di puntare nuovamente l'indice contro la TRT. In particolare, lo studio è stato condotto mediante un'analisi dei dati provenienti da *database* assicurativi e, in tal senso, già nel passato è emerso come studi analoghi siano generalmente a **rischio di bias** (2). Inoltre, far riferimento esclusivamente alla prescrizione della terapia è un dato clinicamente poco rilevante: non essendo noti i valori di testosterone durante il trattamento, è difficile valutare con esattezza i risultati "biochimici" della terapia e l'eventuale ottenimento di valori sopra-fisiologici di testosterone. Inoltre, vale la pena ricordare come la TRT sia associata ad ampie fluttuazioni nei valori di testosterone sierico e come "inseguire" la testosteronemia *target* porti occasionalmente al raggiungimento di valori sopra-fisiologici, alternati a momenti di ipotestosteronemia (6). L'enorme casistica portata in esame da Walker e colleghi può pertanto paradossalmente portare a risultati del tutto diversi da quelli misurabili in studi clinici controllati e in meta-analisi mirate.



Emerge, tuttavia, un dato sicuro e inequivocabile: la TRT è ancora prescritta in maniera inopportuna, cioè a soggetti con normali valori di testosterone, a indicare come il rischio di sviluppare eventi avversi sia ancora in larga parte attribuibile a prescrizioni non *evidence-based*. Diverse raccomandazioni e linee guida societarie stabiliscono i *cut-off* per la diagnosi di ipogonadismo e per l'eventuale terapia (7): non rispettare questi criteri e **suggerire indiscriminatamente la TRT come “panacea” per tutti i sintomi dell'invecchiamento maschile rappresenta un chiaro errore medico** (2).

Bibliografia

1. Walker RF, Zakai NA, MacLehose RF, et al. Association of testosterone therapy with risk of venous thromboembolism among men with and without hypogonadism. *JAMA Internal Medicine* [2020, 180: 190-7](#).
2. Sansone A, Sansone M, Lenzi A, et al. Testosterone replacement therapy: the emperor's new clothes. *Rejuvenation Res* [2017, 20: 9-14](#).
3. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Lessons from the Testosterone Trials. *Endocr Rev* [2018, 39: 369-86](#).
4. Romanelli F, Sansone A. Testosterone trials: cosa c'è da sapere? *AME Breaking News* [8/2017](#).
5. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, et al. Endogenous testosterone levels and cardiovascular risk: meta-analysis of observational studies. *J Sex Med* [2018, 15: 1260-71](#).
6. Sansone A, Sansone M, Selleri R, et al. Monitoring testosterone replacement therapy with transdermal gel: when and how? *J Endocrinol Invest* [2019, 42: 1491-6](#).
7. Park H, Ahn S, Moon D. Evolution of guidelines for testosterone replacement therapy. *J Clin Med* [2019, 8: 410](#).