

NUOVA FORMULAZIONE ORALE DI TESTOSTERONE UNDECANOATO NORMALIZZA LA TESTOSTERONEMIA NEGLI IPOGONADICI

Introduzione

La terapia ormonale sostitutiva dell'ipogonadismo prevede la somministrazione di testosterone (T), disponibile in diverse formulazioni, ognuna con i propri vantaggi e svantaggi. In particolare, la formulazione orale di T naturale viene assorbita a livello intestinale, ma inattivata quasi totalmente a livello epatico; per tale motivo bisognerebbe somministrarne dosaggi molto alti (da 400 a 600 mg/die). Per superare tale ostacolo, la molecola del T è stata riarrangiata:

- l'alchilazione in **posizione 17-alfa** porta alla sintesi del **metil-testosterone**, resistente al primo passaggio epatico ma associato a grave epato-tossicità (colestasi, peliosi epatica - caratterizzata da cavità multiple ripiene di sangue - e adenocarcinoma epatico), per cui viene raramente utilizzato nel trattamento dell'ipogonadismo maschile, mentre se ne conosce il suo utilizzo a scopo dopante;
- l'**esterificazione con acidi grassi**, invece, porta alla sintesi del **testosterone undecanoato (TU)**, molecola altamente lipofila, assorbita per via linfatica e immessa nel circolo venoso senza subire il metabolismo epatico di primo passaggio.

La formulazione di T in capsule contenenti una miscela di olio di ricino e propilenglicole monolaurato (Andriol®) ha un'emivita breve, con picchi sierici a 2-6 ore, che necessitano di molteplici assunzioni giornaliere durante pasti ricchi di lipidi, per garantirne l'assorbimento, che rimane comunque altamente variabile in base alla composizione del pasto stesso. Per tali motivi, questa preparazione orale di T non ha avuto successo.

Considerati i numerosi vantaggi della formulazione orale (come il dosaggio flessibile, l'auto-somministrazione, la diminuzione immediata dei livelli sierici di T dopo la sospensione, ideale per pazienti anziani), l'industria farmaceutica ha cercato una **nuova formulazione orale** per superare questi ostacoli. Il TU è stato solubilizzato in una combinazione di lipidi (principalmente acidi grassi a catena lunga come l'acido oleico), solubilizzanti (come l'olio di semi di borragine e l'olio di menta) e un tensioattivo idrofilo (come l'olio di ricino idrogenato), che ne migliora l'assorbimento intestinale linfatico (> 97%), indipendentemente dal contenuto di grassi nel pasto ed evitando il primo passaggio epatico. Una volta in circolazione, il T viene liberato dal TU attraverso l'azione di esterasi endogene non specifiche.

Lo studio

Sono state valutate l'efficacia e la sicurezza di questa nuova formulazione di TU orale, considerandone anche gli effetti sulla funzione sessuale e i cambiamenti dell'umore attraverso un questionario psico-sessuale giornaliero e il potenziale impatto sulla funzione surrenalica e sulla pressione arteriosa ambulatoriale delle 24 ore. Infine, sono state valutate eventuali influenze del contenuto dietetico di grassi sui livelli di T.

Lo **studio**, in **aperto**, prevedeva il trattamento per **3-4 mesi di 221 uomini con ipogonadismo clinico** (T totale sierico del mattino < 300 ng/dL), tra i 18 e i 65 anni, assegnati in modo casuale con un rapporto 3:1 rispettivamente alla nuova formulazione di TU orale (dose iniziale 237 mg x 2/die, immediatamente prima di colazione e di cena) o alla formulazione topica di T in gel al 2% (60 mg/die in mono-somministrazione). Le dosi iniziali venivano poi aggiustate in base ai livelli plasmatici di T, al fine di raggiungere un buon compenso gonadico. L'**end-point primario di efficacia** era il raggiungimento della concentrazione plasmatica media di T normale (252-907 ng/dL = 9-31 nmol/L) in almeno il 75% dei pazienti dopo due cicli di aggiustamento della dose.

Come atteso, in entrambi i gruppi la terapia con T causava un significativo aumento rispetto al basale dei livelli di T totale e libero, DHT ed estradiolo e una diminuzione dei livelli di LH, FSH e SHBG. L'entità degli effetti osservati era sovrapponibile nei due gruppi. Durante l'ultima visita dello studio, l'**87.3% dei pazienti trattati con TU orale** presentava valori medi di T nell'intervallo di **eugonadismo** (403 ± 128 ng/dL = 14 ± 4 nmol/L); tali livelli non venivano significativamente condizionati dalla quantità di grassi presenti nei vari pasti. Analoghi risultati venivano riscontrati nei pazienti trattati con T topico. Nei trattati con TU orale si evidenziava un *trend* verso concentrazioni maggiori di T libero: visto che questo era calcolato con la formula di Vermeulen, risentiva della maggior riduzione dei valori medi di SHBG riscontrata nei pazienti con TU orale rispetto al T topico.



Entrambi i gruppi mostravano un significativo miglioramento sia nei parametri di risposta psico-sessuale (desiderio sessuale, godimento con e senza *partner*, tono dell'umore) sia nella durata dell'erezione.

L'incidenza complessiva degli **eventi avversi** è risultata del 18.7% con il TU orale e del 14.5% con il T topico. Non sono stati registrati decessi né eventi avversi gravi e solo l'1.8% di pazienti in entrambi i gruppi ha dovuto interrompere il trattamento a causa di essi. Un dato significativo riguarda l'aumento medio della pressione arteriosa sistolica (+ 3-5 mm Hg nei trattati con TU per *os* rispetto a quelli in trattamento topico), la cui origine non risulta chiara.

Al termine dello studio il 79% di pazienti in TU orale e il 100% di quelli in T topico ha eseguito un ACTH test, che ha escluso interferenze del trattamento con T sulla secrezione surrenalica di cortisolo (ricercate perché erano state riscontrate in studi su cani). Anche se i livelli di cortisolemia dopo ACTH erano lievemente ridotti nei pazienti trattati con TU orale, per effetto della riduzione della CBG, i livelli di cortisolo libero erano sovrapponibili nei due gruppi.

Commento e conclusioni

Questo è il primo studio pubblicato che dimostra l'efficacia farmaco-cinetica della nuova formulazione di TU orale negli uomini ipogonadici, in linea con gli attuali *standard* di approvazione delle normative statunitensi. Tale terapia è conveniente e il dosaggio biquotidiano con il cibo (con colazione e cena, generalmente contenenti una tipica quantità di grasso) è un regime semplice, che può migliorare l'aderenza rispetto alle formulazioni transdermiche, gravate da scarsa *compliance* (necessità di applicare il gel su cute depilata, attesa prima di indossare l'indumento intimo, possibilità di trasmissione del farmaco a donne e bambini attraverso il contatto cutaneo diretto), e a quelle iniettabili, che spesso provocano dolore in sede di iniezione e richiedono l'aiuto di terzi per la somministrazione.

La titolazione della dose necessaria per raggiungere l'eugonadismo può essere fatta dosando il T sierico dopo 4-6 ore dalla dose orale di TU del mattino, rendendo abbastanza semplice stabilire la dose efficace individuale.

Infine, la possibilità di utilizzare nella terapia dell'ipogonadismo maschile una formulazione per *os* contribuisce a rendere "discreto" tale trattamento, che purtroppo risente ancora oggi di uno stigma sociale pesante.

Bibliografia

1. Swerdloff RS, Wang C, White WB, et al. A new oral testosterone undecanoate formulation restores testosterone to normal concentrations in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: 2515-31](#).