

## UK policy statements on testosterone deficiency.

Hackett G, Kirby M, Edwards D, Jones TH, Rees J, Muneer A. *Int J Clin Pract.* 2017 Mar 20. doi: 10.1111/ijcp.12901. [Epub ahead of print]

### RIASSUNTO

To address widespread media and scientific concerns over the appropriate treatment of TDS with Testosterone Therapy (T Therapy), the Executive Committee of the British Society for Sexual Medicine developed eight consensus statements, based on current scientific evidence to address these controversial issues. These statements were in no-way designed to replace the published evidence-based guidelines on the subject developed by various professional organisations, but to provide specific answers to several current controversial issues. This review examined evidence from Medline, EMBASE and Cochrane searches on HG, T Therapy and cardiovascular safety from May 2005 to May 2015, which revealed 1714 articles, with 52 clinical trials and 32 placebo-controlled randomised controlled trials. The task force developed the following eight key statements.

### COMMENTO

Come è noto agli esperti del settore, l'ipogonadismo maschile e la sua terapia sono da anni al centro di un dibattito senza precedenti nella storia dell'endocrinologia moderna. Detrattori e sostenitori della terapia sostitutiva con testosterone hanno pubblicato decine di studi inerenti ai possibili rischi e benefici della terapia; i media, al contempo, si sono gettati su questo argomento con un interesse quasi morboso. Come già affrontato nei precedenti Aggiornamenti Clinico-Scientifici SIE, questo conflitto basato sulle evidenze ha portato alla formulazione di un *warning* da parte dell'autorità competente statunitense, la FDA; tale atteggiamento, forse estremista, non è stato seguito da analoghe strutture internazionali. Numerose Società Scientifiche internazionali hanno sollevato obiezioni al *warning* già al momento della sua pubblicazione; la British Society for Sexual Medicine, con l'articolo in oggetto, mira a fornire una sorta di linea guida nei confronti dell'ipogonadismo e della sua terapia.

La proposta della BSSM si fonda sui seguenti otto punti:

**1. La carenza di testosterone è una condizione ben definita, dal significativo impatto clinico.** In realtà, gli autori ricordano come non sia ancora univoca la definizione di ipogonadismo: molte delle società scientifiche hanno unificato in 8 nmol/l il valore di testosterone meritevole di trattamento, ma la Endocrine Society non ha rilasciato aggiornamenti in merito dal 2010.

**2. La carenza di testosterone ha sintomi ben definiti.** Contrariamente alla definizione di ipogonadismo, i dati clinici di tale condizione sono invece più chiaramente delineati: sintomi sessuali (come assenza di erezioni spontanee, disturbi dell'orgasmo e disfunzione erettile) si affiancano ad astenia, decremento della densità minerale ossea, calo della concentrazione, depressione, vampate di calore e riduzione della massa e della forza muscolare. Esistono forti evidenze scientifiche a sostegno di un trattamento precoce dell'ipogonadismo, anche nell'ottica di migliorare gli outcome di interesse per tutte le comorbidità; vale inoltre la pena segnalare che la risposta clinica alla terapia sostitutiva con testosterone non sembra risentire dell'eziopatogenesi della patologia.

**3. La terapia con testosterone è efficace, dettata da principi razionali e evidence-based.** Al di là delle numerose evidenze frutto di meta-analisi, anche studi RCT su popolazioni numerose di uomini sopra i 65 anni hanno confermato significativi miglioramenti in termini di salute sessuale, e risultati positivi sebbene di minor rilievo anche in termini di astenia, disturbi dell'umore, depressione e nei test di deambulazione, performance funzionale. Miglioramenti su parametri collaterali, quali il metabolismo lipidico, i sintomi del tratto urinario inferiore, o l'insulino-resistenza sono stati osservati in studi recenti. Gli autori sottolineano come molti studi abbiano avuto follow-up di breve durata, generalmente di 6 mesi, occasionalmente 12, limitando così l'attendibilità di alcuni riscontri.

**4. Non esiste una base scientifica per cui proibire la terapia con testosterone sulla base dell'età.** Gli studi su popolazioni numerose, tra cui l'EMAS (*European Male Aging Study*<sup>1</sup>) hanno chiaramente dimostrato come il calo della testosteroneemia associato all'età sia un fenomeno di minor rilevanza rispetto a quanto precedentemente supposto; difatti, più che l'età, i maggiori fattori predisponenti alla carenza androgenica sembrano essere le comorbidità, in particolare diabete mellito, obesità e patologie croniche. L'indicazione a migliorare alimentazione e stili di vita, limitando in prima istanza la sedentarietà e le abitudini voluttuarie come fumo ed alcol, rappresenta una vera e propria prima linea terapeutica anche per l'ipogonadismo maschile.

**5. La carenza di testosterone è associata ad aumentata mortalità cardiovascolare e per tutte le cause.** Evidenze scientifiche in tal senso sono oggetto di un numero sempre crescente di studi, in particolare su popolazioni anziane e con follow-up di durata decisamente rilevante (fino a 14 anni). Gli studi concordano nell'associare ridotti valori di testosterone ad un maggior rischio di eventi cardiovascolari; tuttavia, è possibile che sia l'ipogonadismo sia i disturbi cardiovascolari siano manifestazioni di condizioni latenti, diventando in tal caso "marcatori" di patologia.

**6. Le evidenze scientifiche non supportano un aumentato rischio cardiovascolare nei soggetti trattati.** La terapia sostitutiva con testosterone non è esente da effetti avversi. È noto un maggior rischio di eritrocitosi nei soggetti trattati, derivante sia direttamente dall'effetto eritropoietico del testosterone, sia indirettamente tramite la conversione ad estradiolo. Tuttavia, gli studi recenti suggestivi di un maggior rischio cardiovascolare, già ampiamente discussi in precedenti Aggiornamenti, sono stati per molti versi smentiti – seppur non ritirati: è il caso dei lavori di Vigen<sup>2</sup>, Finkle<sup>3</sup> e Xu<sup>4</sup>, che per evidenti bias nella selezione del campione, o per errori metodologici, hanno suscitato più di qualche perplessità. Numerosi studi più recenti hanno contribuito ad approfondire la tematica, alcuni suggerendo un nesso fra terapia e aumentato rischio (tra cui i Testosterone Trials di Peter Snyder<sup>5</sup>), ed altri riscontrando un maggior rischio nei soggetti non trattati.

**7. Le evidenze scientifiche non supportano un aumentato rischio di neoplasia prostatica nei soggetti trattati.** Esistono solide evidenze scientifiche che ridotte concentrazioni di testosterone siano associate a forme aggressive di tumore della prostata; similmente, numerose meta-analisi indicano come la terapia sostitutiva con testosterone non sia associata ad un aumento del rischio di malattia. Questo dato, tuttavia, è limitato dallo scarso follow-up: l'esplorazione digito-rettale dovrebbe essere praticata durante ogni visita andrologica, eventualmente associandola a misurazione dei valori di PSA e a metodiche di imaging ultrasonografiche.

**8. Un'imponente iniziativa di ricerca per esplorare i benefici della terapia con testosterone nelle patologie cardiometaboliche è attesa da tempo.** Nonostante gli sforzi congiunti di numerose Società Scientifiche, è chiaro come l'obiettivo di sviluppare una solida linea di ricerca sia ancora lontano. Molti studi pubblicati difatti presentano importanti lacune nella selezione del campione, o nel follow-up, o nei materiali e metodi. È quindi necessario progettare uno studio clinico mirato sulla popolazione anziana, sebbene un notevole sforzo – anche in termini economici – sia necessario per arrivare a solide conclusioni.

Lo studio di Hackett e colleghi contribuisce a definire, in una visione forse troppo ottimistica, il ruolo della terapia sostitutiva con testosterone nei soggetti ipogonadici. Alla luce anche dei recenti studi pubblicati su JAMA<sup>5,6</sup> e JAMA Internal Medicine<sup>7,8</sup> nel mese di febbraio 2017, appare evidente come la diatriba sia ancora lontana da arrivare ad una conclusione. Hackett e colleghi hanno fornito una summa delle evidenze scientifiche a supporto della terapia con testosterone, ma la scelta del trattamento resta argomento dibattuto e sicuramente meritevole di riflessione anche da parte del prescrittore.

## Bibliografia

1. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010;363(2):123-135.

2. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013;310(17):1829-1836.
3. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One*. 2014;9(1):e85805.
4. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med*. 2013;11:108.
5. Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, et al. Testosterone Treatment and Coronary Artery Plaque Volume in Older Men With Low Testosterone. *JAMA*. 2017;317(7):708-716.
6. Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, et al. Testosterone Treatment and Cognitive Function in Older Men With Low Testosterone and Age-Associated Memory Impairment. *JAMA*. 2017;317(7):717-727.
7. Roy CN, Snyder PJ, Stephens-Shields AJ, et al. Association of Testosterone Levels With Anemia in Older Men: A Controlled Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(4):480-490.
8. Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, et al. Effect of Testosterone Treatment on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone: A Controlled Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(4):471-479.

*Prof. Francesco Romanelli, Dott. Andrea Sansone*  
*Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Scienza*  
*dell'Alimentazione ed Endocrinologia*  
*Sapienza – Università di Roma*  
*Viale Regina Elena 324, 00161 Roma*  
*email: francesco.romanelli@uniroma1.it*