

Terapia sostitutiva nell'ipogonadismo: il paziente anziano

Dati provenienti da numerosi studi epidemiologici dimostrano che, con l'andare avanti dell'età, i livelli di testosterone (T) nell'uomo vanno incontro ad una progressiva riduzione. Dati dello studio multicentrico europeo European Male Aging Study (EMAS), che ha coinvolto più di 3000 uomini di età compresa tra i 40 e i 70 anni, hanno mostrato che i livelli di T totale e libero si riducono rispettivamente dello 0.4% e dell'1.3% annualmente. Questa riduzione è piuttosto modesta e soltanto una percentuale relativamente bassa di uomini durante l'invecchiamento raggiunge valori al di sotto delle soglie considerate patologiche. Oltre all'invecchiamento, l'obesità e le patologie croniche influiscono in maniera rilevante sulla riduzione dei livelli di T.

Con il termine "Late Onset Hypogonadism" (LOH), ci si riferisce ad una riduzione dei livelli di T al di sotto dei valori di norma che si viene a verificare nel soggetto di mezza età o anziano. La definizione di LOH è però molto discussa. Tutte le società scientifiche concordano sul fatto che i bassi livelli di T si debbano accompagnare alla presenza di almeno un sintomo di ipogonadismo, ma non c'è accordo né su quale sia il livello soglia al di sotto del quale il T si debba considerare basso, né quali e quanti siano i sintomi necessari per definire l'ipogonadismo.

Le raccomandazioni sulla diagnosi e terapia dell'LOH provenienti dalla commissione congiunta di cinque grandi società scientifiche, pubblicate nel 2009, controindicano la terapia con T (TTh) in soggetti con T totale >12 nmol/L (3.5 ng/ml o 350 ng/dl). La TTh è invece indicata in soggetti con T totale <8 nmol/L (2.31 ng/ml o 231 ng/dl). Nei soggetti sintomatici con T totale compreso tra 8 e 12 nmol/L (2.31-3.5 ng/dl o 231-350 ng/dl) è invece indicata la valutazione del T libero, tramite misurazione con la tecnica di dialisi all'equilibrio, oppure, più agevolmente, tramite il calcolo attraverso la formula di Vermeulen (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>). Il riscontro di i valori di T libero <225 pmol/L, suggeriscono l'inizio della TTh. In tabella sono riportati i segni e sintomi di ipogonadismo riportati dalle stesse raccomandazioni.

ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA (Wang et al., 2009)			
Sintomi		Segni	
Sessuali	Riduzione del desiderio sessuale Disfunzione erettile	Osso	Riduzione della densità minerale ossea Osteoporosi
Psicologici	Ridotta vitalità Umore depresso		
Massa muscolare	Riduzione della massa muscolare Riduzione della forza muscolare	Massa grassa	Aumentata massa grassa

Sintomi e segni di ipogonadismo riportati dalle raccomandazioni della International Society of Andrology (ISA), International Society for the Study of Aging Male (ISSAM), European Association of Urology (EAU); European Academy of Andrology (EAA), American Society of Andrology (ASA) (Wang et al., 2009)

Controindicazioni all'inizio della TTh sono rappresentate dalla presenza di carcinoma prostatico o mammario, dall'eritrocitosi (ematocrito >52%), dalla sindrome delle apnee notturne non trattata e dallo scompenso cardiaco grave non trattato. Prima dell'inizio della TTh, è indicato svolgere una valutazione dei livelli di ematocrito e di antigene prostatico specifico (PSA), insieme ad una esplorazione rettale digitale.

I preparati di T disponibili in commercio comprendono le capsule per uso orale, i preparati trans-dermici (cerotti o gel) ed i preparati iniettivi a breve e lunga durata d'azione. Benché non vi sia alcuna indicazione o controindicazione relativamente all'utilizzo di ciascuno di questi preparati per il trattamento dell'LOH, la scelta della formulazione va fatta tenendo presente che:

- I preparati per uso orale presentano una farmacocinetica avversa, che rende necessario assumere la terapia ogni otto ore, in corrispondenza di pasti che devono essere ricchi in lipidi. Nonostante questi accorgimenti, spesso il loro assorbimento risulta difficoltoso ed i livelli serici di T durante il loro utilizzo spesso non sono mantenuti all'interno dei valori desiderabili
- I preparati trans-dermici presentano un assorbimento molto variabile da soggetto a soggetto, pertanto il loro dosaggio va personalizzato. Inoltre, possono portare a irritazione cutanea nel punto di applicazione
- I preparati iniettivi a breve durata d'azione comportano delle ampie oscillazioni dei livelli serici di T, passando da livelli sovra-fisiologici, nei giorni successivi all'iniezione, fino a livelli al di sotto di quelli desiderabili nei giorni precedenti alla successiva iniezione. Questa variabilità viene percepita spesso dai pazienti come una sgradevole oscillazione nella sintomatologia e, spesso, si traduce in un elevato rischio di poliglobulia
- I preparati iniettivi a lunga durata d'azione presentano una buona stabilità dei livelli plasmatici durante il periodo che intercorre tra due assunzioni (12 settimane), ma la loro lunga durata d'azione non permette un rapida e subitanea interruzione della terapia laddove necessario

Qualunque sia il preparato scelto, l'obiettivo terapeutico è quello di raggiungere livelli di T nella fascia medio-bassa dell'intervallo di riferimento. Dopo l'inizio della TTh, il paziente deve essere valutato la prima volta a distanza di 3-6 mesi, poi dopo 12 mesi e successivamente una volta all'anno. Durante le valutazioni di controllo, si deve prendere in considerazione:

- La variazione della sintomatologia di ipogonadismo: la mancanza di benefici clinici dopo un ragionevole lasso di tempo impone di sospendere la TTh e prendere in considerazione altre possibili cause per i sintomi riferiti.
- I livelli di ematocrito: il raggiungimento di valori superiori a 52-55% impone di prendere in considerazione la riduzione del dosaggio, la salassoterapia o, infine, la sospensione della TTh
- I livelli di PSA e l'esplorazione rettale: laddove emergano degli elementi di sospetto da queste due valutazioni, si rendono necessari ulteriori accertamenti, compresi l'ecografia prostatica trans-rettale e la biopsia prostatica

Dal momento che nei pazienti con LOH si riscontra un incrementato rischio di osteoporosi, le linee guida raccomandano di monitorizzare la densità minerale ossea (BMD) tramite metodica D.E.X.A. a livello lombare e femorale ogni 2 anni. La TTh è associata ad un miglioramento moderato della BMD in tali sedi, mentre non è noto l'impatto di tale terapia sul rischio di fratture. Le linee guida

non raccomandano la valutazione di routine del metabolismo calcio-fosforo in tutti i pazienti con LOH.

Il monitoraggio degli enzimi epatici e dell'assetto lipidico non sono indicati come controlli periodici di routine, in quanto le preparazioni per la TTh attualmente in commercio non comportano rischio di epatotossicità o di alterazione dell'assetto lipidico che, anzi, può risultare migliorato (vedi sotto).

L'efficacia della TTh nel miglioramento dei parametri clinici e biochimici associati ai bassi livelli di T è dibattuta. Dati provenienti dalla meta-analisi dei trial clinici randomizzati controllati con placebo hanno mostrato che la TTh è in grado di migliorare tutti i parametri sessuali (funzione erettile, funzione orgasmica, desiderio sessuale, soddisfazione sessuale), la composizione corporea e, in soggetti con sindrome metabolica o diabete mellito, è in grado di migliorare i parametri glicolipidici.

Per quanto riguarda gli effetti avversi, i dati di meta-analisi mostrano che la TTh non comporta un aumento del rischio di carcinoma prostatico o di peggioramento della sintomatologia del basso tratto urinario.

Negli ultimi anni, sulla base di allarmanti risultati provenienti da studi osservazionali retrospettivi, è stata messa in discussione la sicurezza cardiovascolare (CV) della TTh. Va però sottolineato che l'utilizzo di outcome CV negli studi epidemiologici è spesso gravato da una disomogeneità nella definizione degli eventi che può esitare in errori di classificazione. Questo stesso problema si riscontra anche nei trial clinici in cui quello CV non sia l'outcome primario. Una delle definizioni più solide a tale proposito è quella di eventi avversi CV maggiori (MACE). La valutazione meta-analitica dei trial clinici placebo-controllati ha mostrato che i soggetti trattati con T a dosi fisiologiche, in accordo con le raccomandazioni internazionali, non hanno un rischio maggiore di andare incontro a MACE rispetto a quelli trattati con placebo. Dopo una profonda revisione dei dati della letteratura la European Medicine Agency (EMA) in contrasto con quanto ribadito precedentemente dalla Food and Drug Administration (FDA) ha sottolineato che quanto la TTh è utilizzata secondo le attuali linee guida non è associata ad un aumento rischio CV. Viceversa nella sua ultima presa di posizione l'FDA ha ribadito che non vi sono sufficienti evidenze per suggerire la TTh nel LOH. Le ragioni di tali divergenze sono difficili da spiegare ma probabilmente vanno ricercate nell'incremento sconsiderato e non clinicamente giustificato, che si è osservato, specie nel Nord America nella prescrizione di preparati a base di T negli ultimi 10 anni.

Sebbene generalmente desiderata in fasi più precoci della vita, la questione della fertilità è sempre più spesso un problema da affrontare in uomini con LOH. La relazione tra invecchiamento, riduzione dei livelli di T e deterioramento della spermatogenesi è supportata da sempre maggiori evidenze. E' quindi importante che l'andrologo prenda in considerazione anche questo aspetto nella valutazione del soggetto con LOH. Nel caso sia richiesta la fertilità, la TTh non è un'opzione possibile, in quanto questa può ridurre l'efficienza della spermatogenesi. In questi casi la terapia

indicata è quella con GnRH pulsatile o gonadotropine somministrate per via iniettiva. Mentre il GnRH pulsatile è di rarissimo impiego nella pratica clinica, le gonadotropine sono ampiamente utilizzate. Esse prevedono l'uso combinato di prodotti con azione FSH simile (preparati di estrazione urinaria o ricombinanti) e di prodotti con azione LH simile (hCG di estrazione urinaria o ricombinante oppure LH ricombinante). Non sono disponibili indicazioni delle linee guida relative al monitoraggio della terapia con gonadotropine in soggetti con LOH. Un approccio ragionevole è quello di eseguire una periodica analisi del liquido seminale (con frequenza non superiore ad una volta ogni 3 mesi), tendendo presente che i risultati si ottengono dopo almeno 3-6 mesi di terapia. Il monitoraggio di ematocrito e PSA può essere eseguito in maniera simile a quanto raccomandato per la TTh. Va sottolineato che la terapia con gonadotropine è costosa ed impegnativa per il paziente (2-3 iniezioni settimanali), pertanto il suo utilizzo andrebbe limitato al periodo durante il quale l'obiettivo terapeutico sia la fertilità, anche in considerazione del fatto che, al momento, le linee guida per la gestione del paziente con LOH non ne prevedono l'utilizzo di routine al di fuori di questa indicazione.

Bibliografia essenziale:

- 1) Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC; International Society of Andrology; International Society for the Study of Aging Male; European Association of Urology; European Academy of Andrology; American Society of Andrology. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *EurUrol.* 2009 Jan;55(1):121-30.
- 2) Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *Eur Urol.* 2017 Apr 20. pii: S0302-2838(17)30253-1.
- 3) Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, Vignozzi L, Aversa A, Zitzmann M, Saad F, Mannucci E, Maggi M. Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol.* 2016 Mar;174(3):R99-116.
- 4) Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Isidori AM, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2014 Oct;13(10):1327-51

Autori: Giulia Rastrelli, Mario Maggi (Firenze)

Commissione Linee Guida SIAMS: Elisa Giannetta (Roma), Sandro La Vignera (Catania), Sara Marchiani (Firenze), Pier Francesco Palego (Padova).