

Il ruolo della terapia sostitutiva con testosterone nel trattamento dell'Ipogonadismo: miti da sfatare

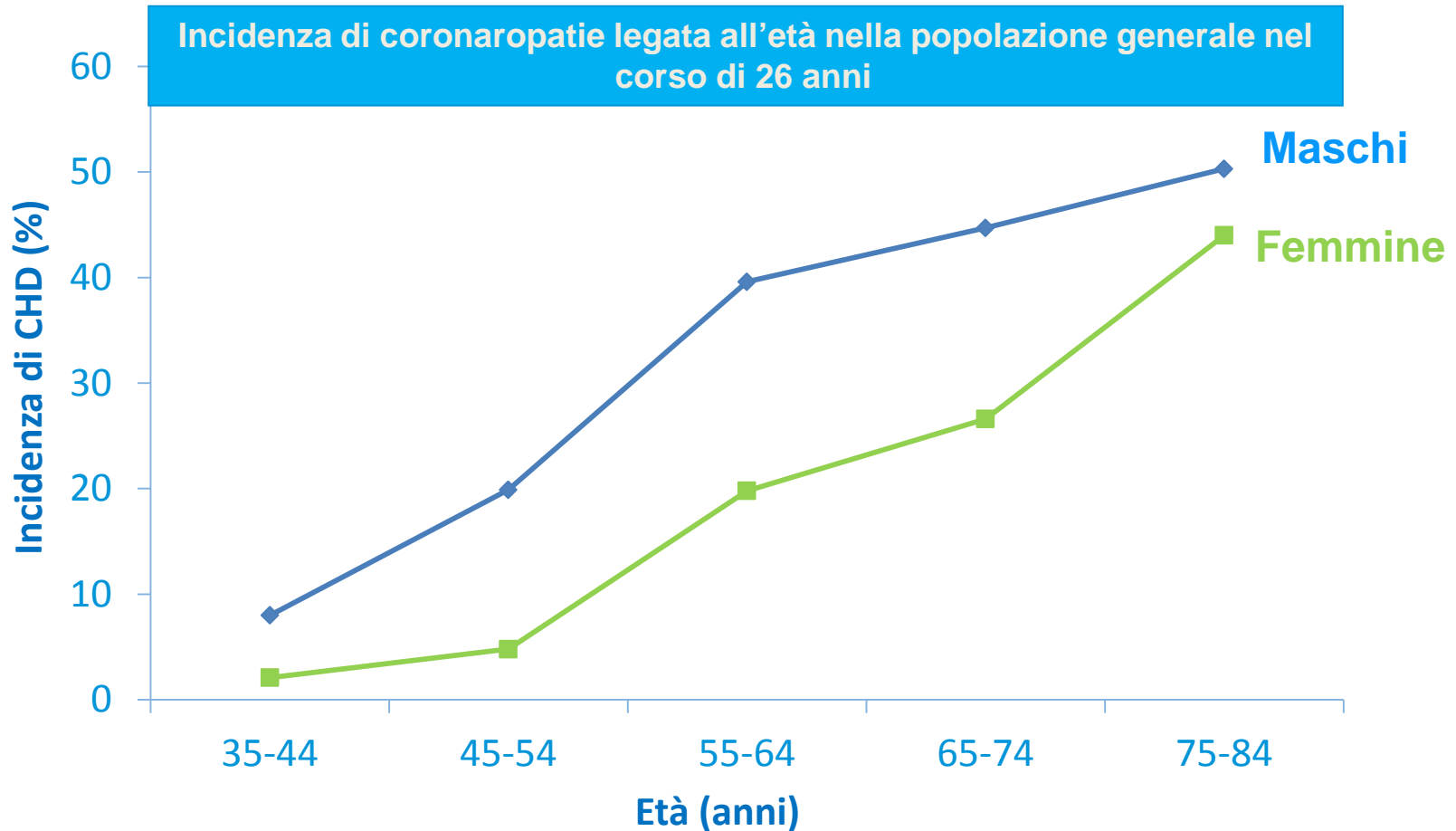
Dr Geoff Hackett

Preoccupazioni sulla sicurezza della terapia sostitutiva del testosterone (TRT)

- Preoccupazioni sulla sicurezza del testosterone potrebbero avere contribuito a un impiego limitato della TRT
 - Rischio cardiovascolare
 - Cancro alla prostata e altri disturbi (es. Ipertrofia prostatica benigna)
- Vari studi hanno dimostrato che nessuna di queste problematiche è giustificata

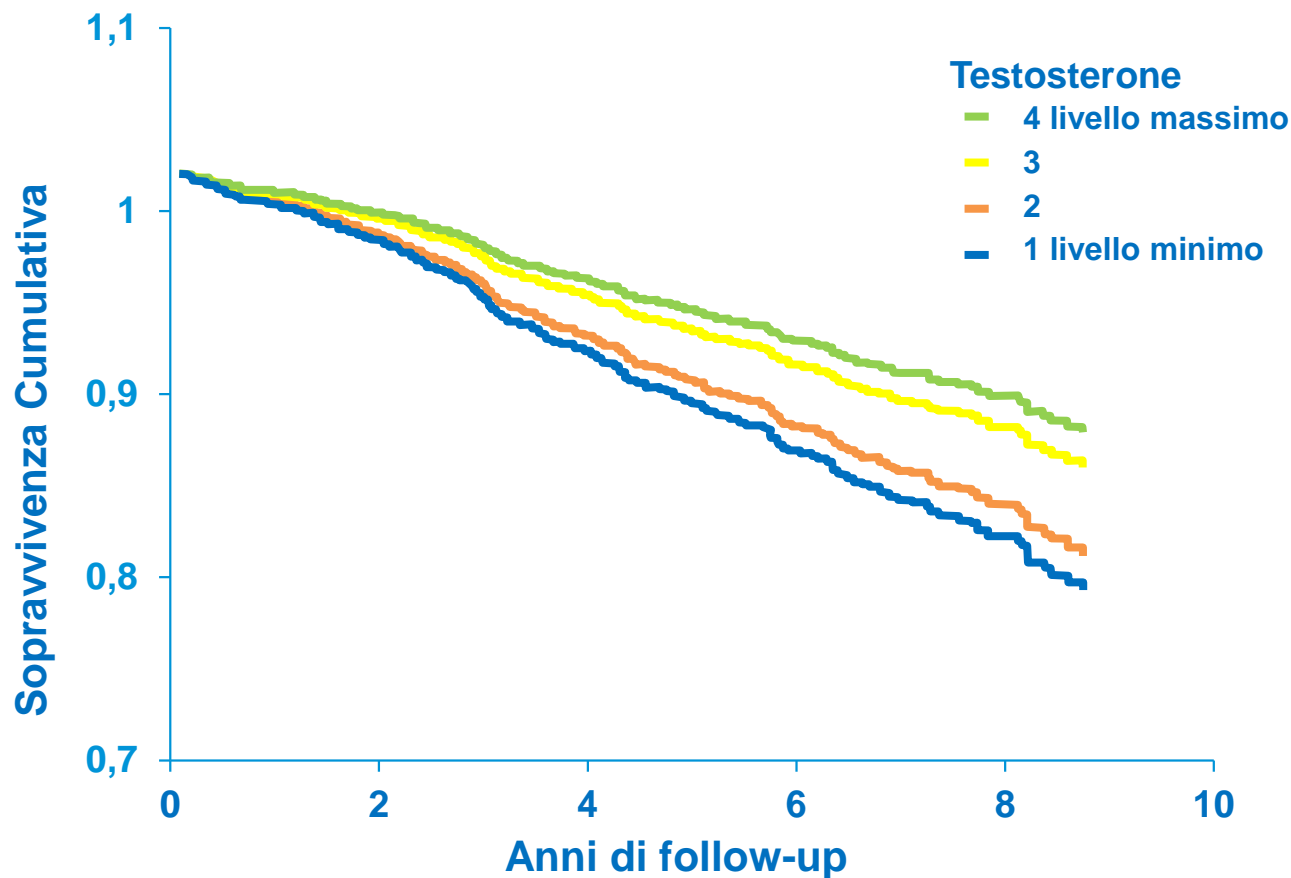
Cardiovascolare

Testosterone e rischio cardiaco



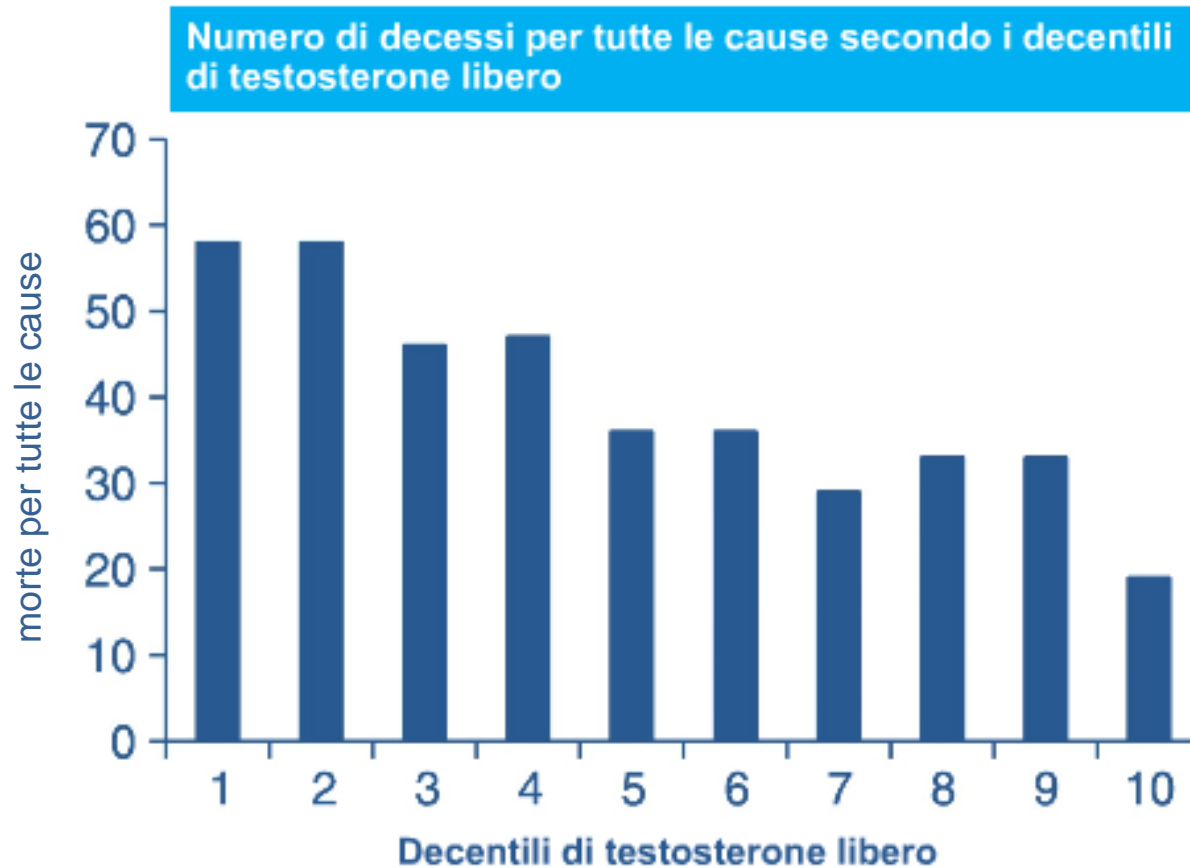
N=5.127

Mortalità cardiovascolare: tasso di sopravvivenza (corretto per quartile di testosterone totale) negli uomini di età compresa tra i 42 e i 78 anni : studio EPIC- Norfolk –1993-2003



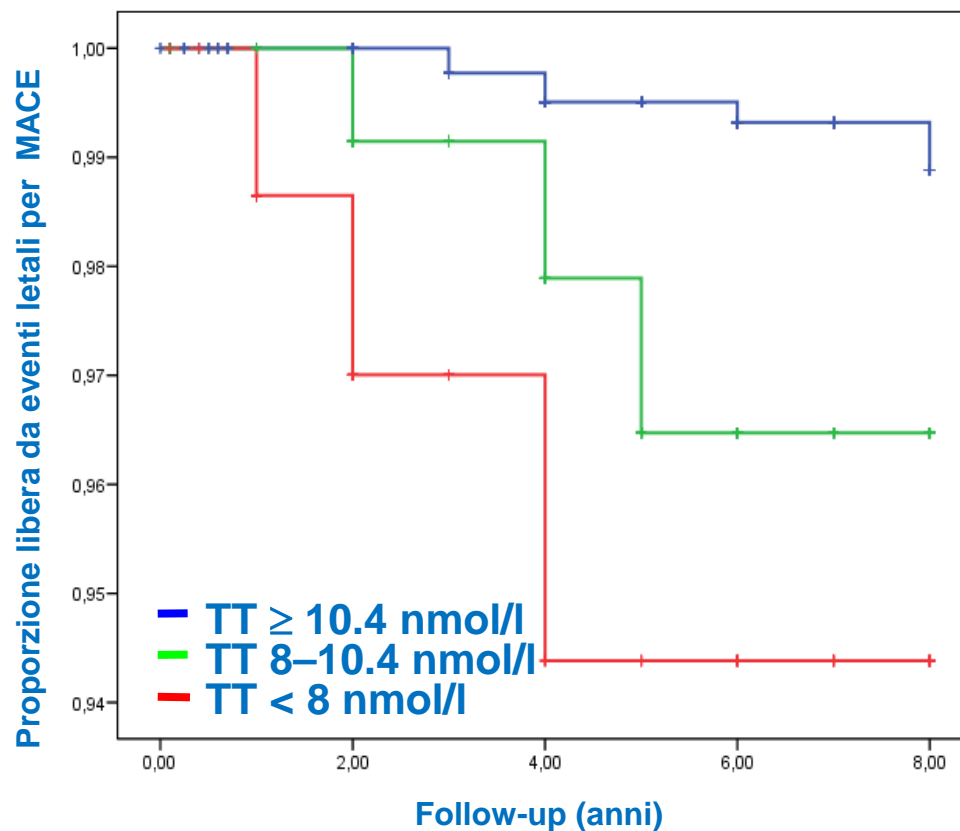
N=2314

Studio Norway-Trømso: androgeni e possibile rischio di mortalità



N=1,687

Proporzione di soggetti liberi da eventi letali per eventi cardiovascolari maggiori (MACE) in relazione a livelli baseline di testosterone in una serie consecutiva di 1687 soggetti affetti da ED



$p < 0.05$ vs. TT ≥ 10.4

$p < 0.0001$ vs. TT ≥ 10.4

N=1.687

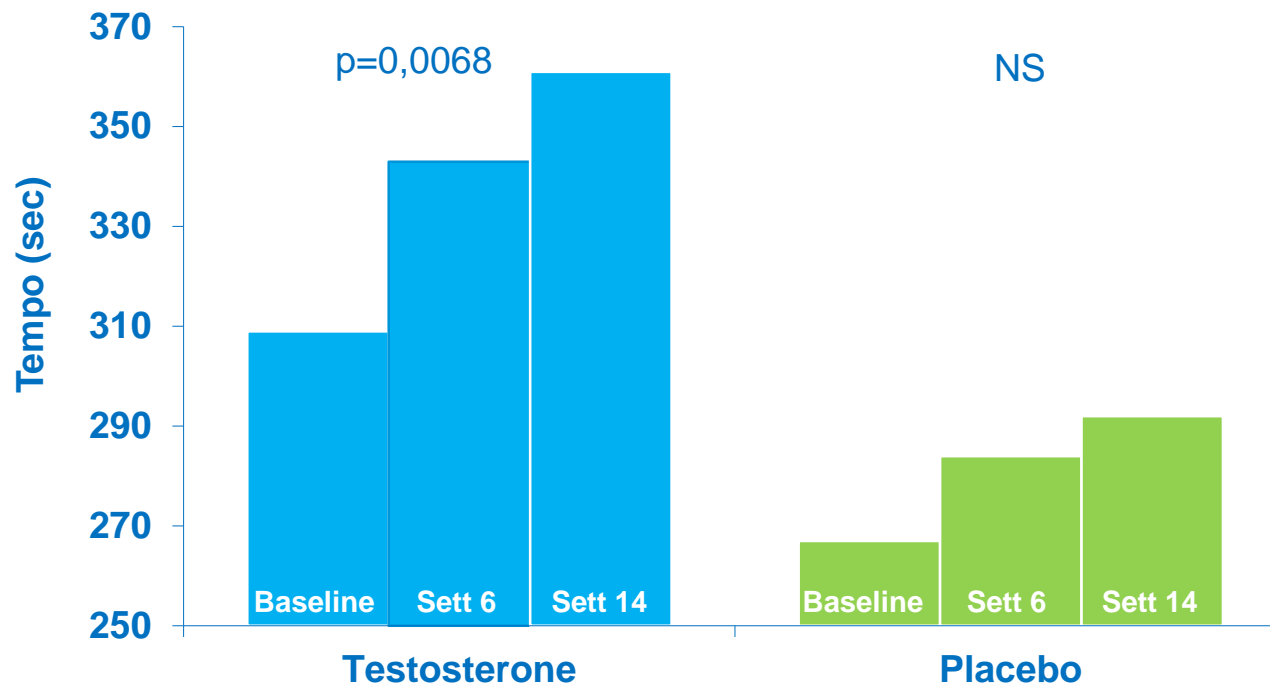
Testosterone e coronaropatia

(CAD, Coronary Artery Disease)

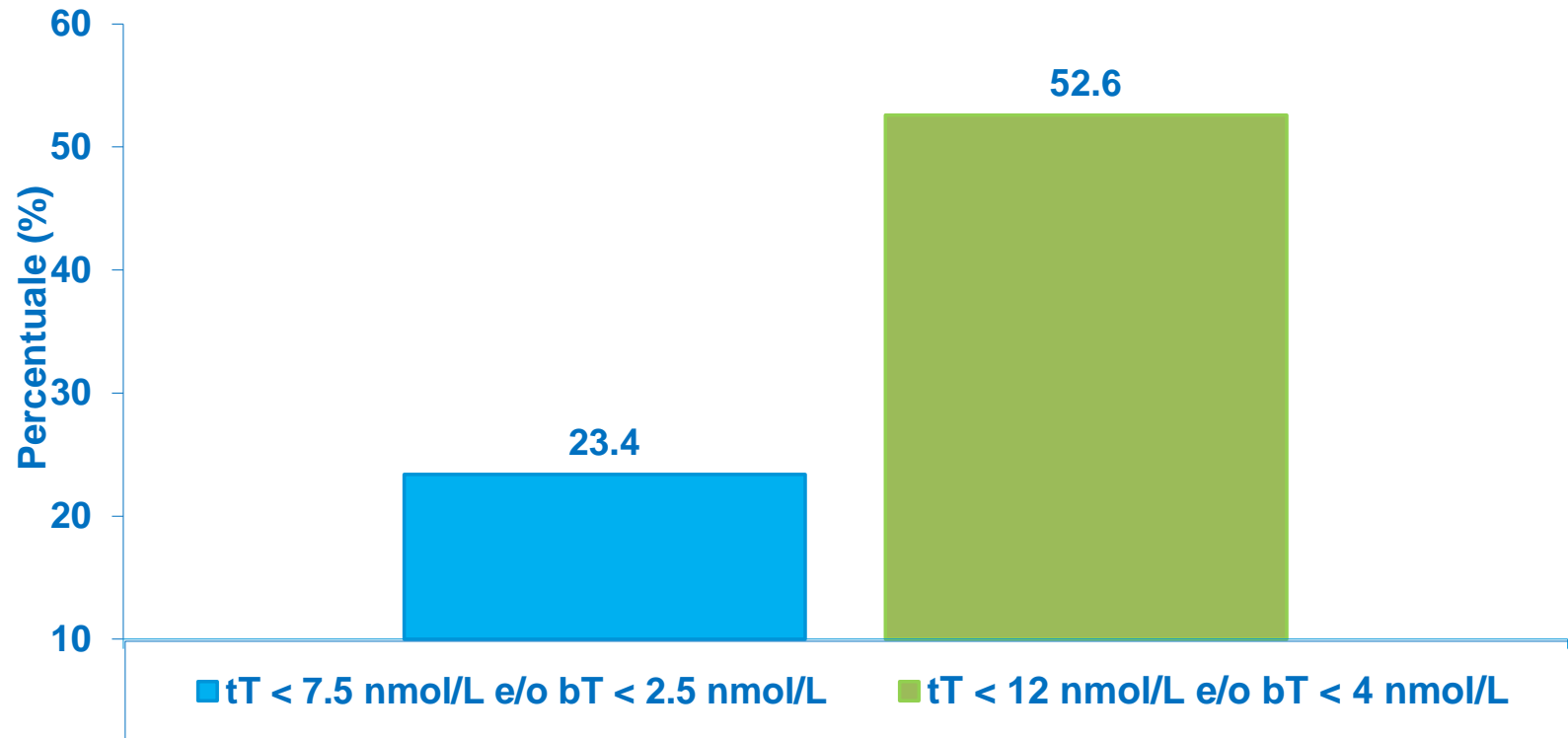
- I livelli di testosterone biodisponibile (BT) sono ridotti in maniera significativa in uomini affetti da coronaropatia
 - circa 1 uomo su 4 (23.4%) con coronaropatia ha livelli di testosterone sierico entro il range clinico di ipogonadismo (questionario ADAM positivo 93.5%)
- La TRT migliora i sintomi dell'angina e l'ischemia cardiaca.
- La TRT migliora la capacità funzionale e la classe NYHA rispetto al placebo
 - Malkin et al. hanno mostrato una correlazione significativa tra l'aumento di testosterone biodisponibile dovuto alla terapia e l'aumento della distanza percorsa a piedi, con risultati mantenuti a 12 mesi

Studi su uomini con malattie cardiovascolari

Studio doppio cieco, randomizzato, placebo controllato con terapia sostitutiva con cerotto testosterone 5 mg al giorno per 3 mesi
Miglioramento del livello di angina negli uomini con angina cronica stabile

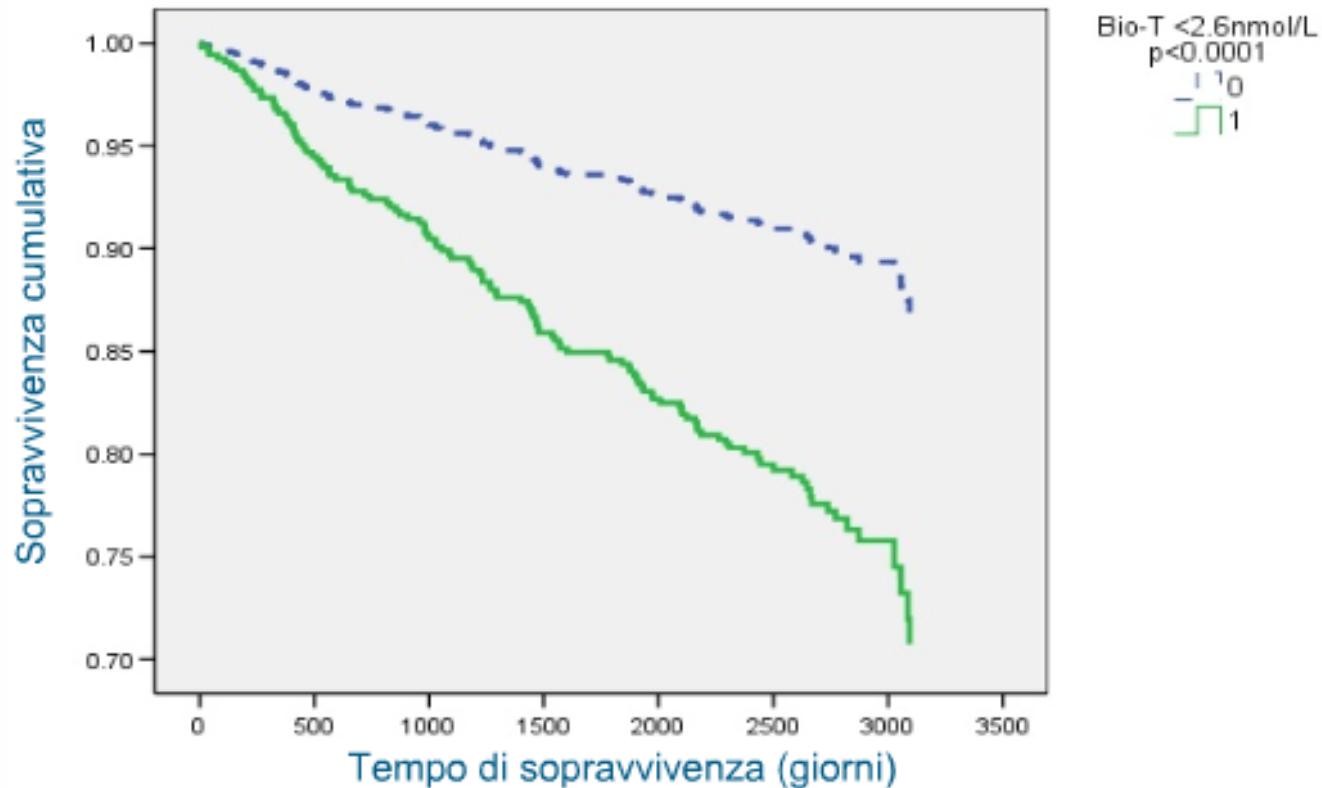


L'ipogonadismo è presente in un'alta percentuale di uomini affetti da coronaropatie



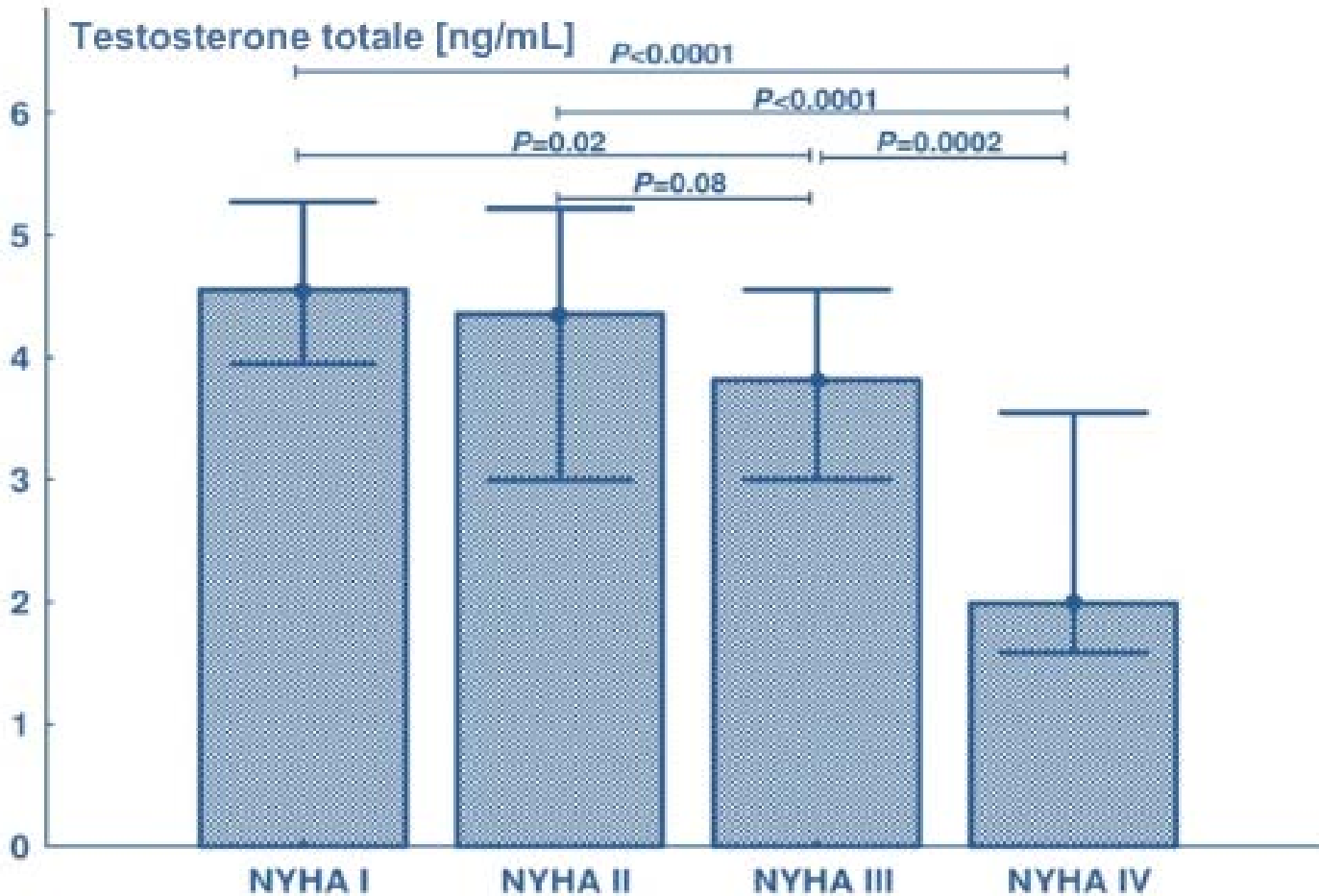
Effetto dei livelli di testosterone biodisponibile al baseline sulla mortalità per tutte le cause, in uomini con dichiarata coronaropatia, follow-up medio di 6,9 anni

Sopravvivenza secondo lo status testosteroneico.
Bio-testosterone/mortalità per tutte le cause [corretto]



N=930

Livelli di testosterone totale in uomini con insufficienza cardiaca secondo la classificazione NYHA

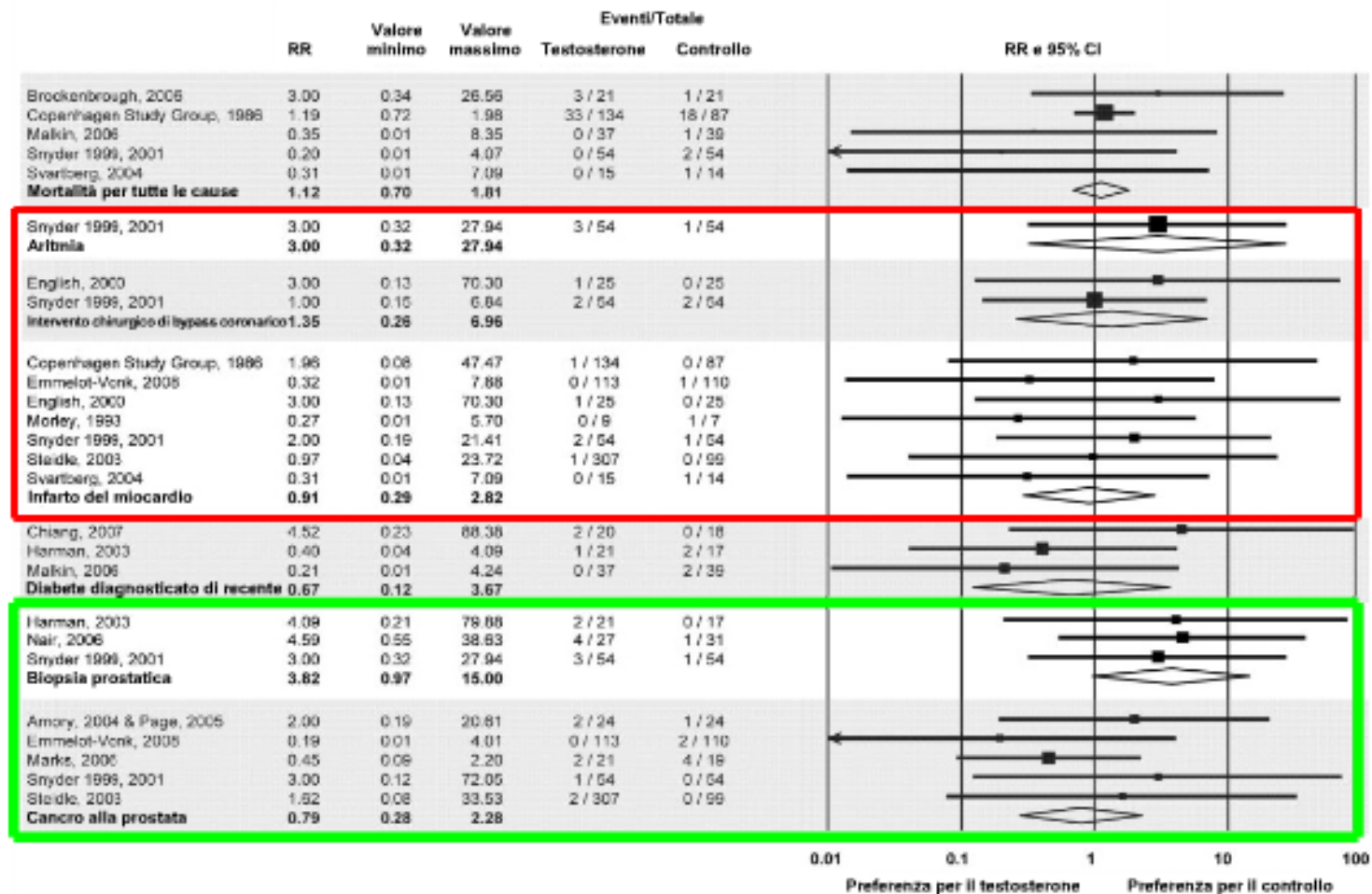


Odds ratio combinate per eventi cardiovascolari avversi della Terapia sostitutiva di testosterone

| Eventi | Testosterone (per 1.000 pazienti-anno) | Placebo (per 1.000 pazienti-anno) | Odd ratio (pooled) (95% CI) |
|-----------------------------------|---|--------------------------------------|--------------------------------|
| Ematocrito >50% | 64.5 | 2.8 | 3.67*(0.46;2.52) |
| Dolore ischemico toracico | 7.4 | 8.3 | 0.93 (0.40;2.44) |
| Infarto miocardico | 7.4 | 8.3 | 0.99 (0.67; 2.09) |
| Intervento coronarico, CABG | 3.7 | 13.9 | 0.79 |
| Fibrillazione atriale/ aritmia | 9.2 | 2.8 | 1.22 |
| Eventi cerebrovascolari | 5.5 | 11.1 | 0.86 |
| Eventi cardiovascolari (tutti) | 33.2 | 44.3 | 1.14 |
| Decesso | 0 | 5.5 | 0.78 |

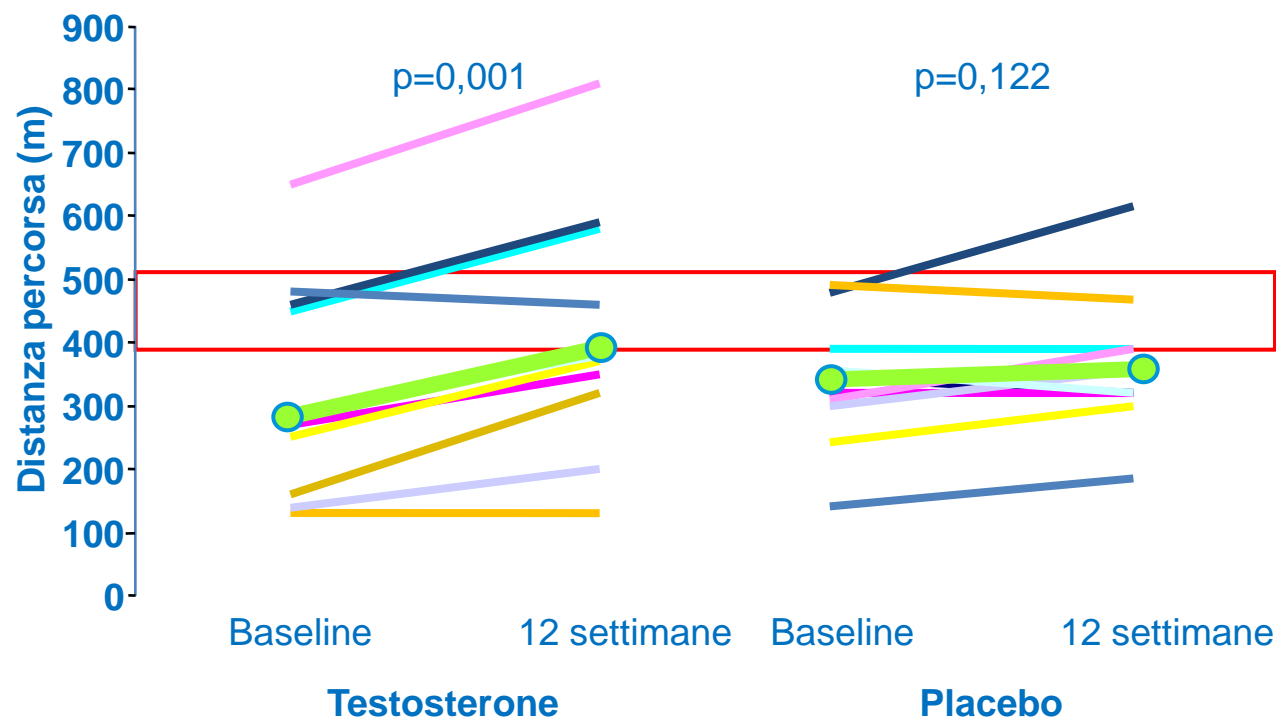
*Odds ratio significativo verso placebo.
 CABG = coronary artery bypass graft.

Eventi avversi della terapia con testosterone in uomini adulti: rassegna e meta- analisi



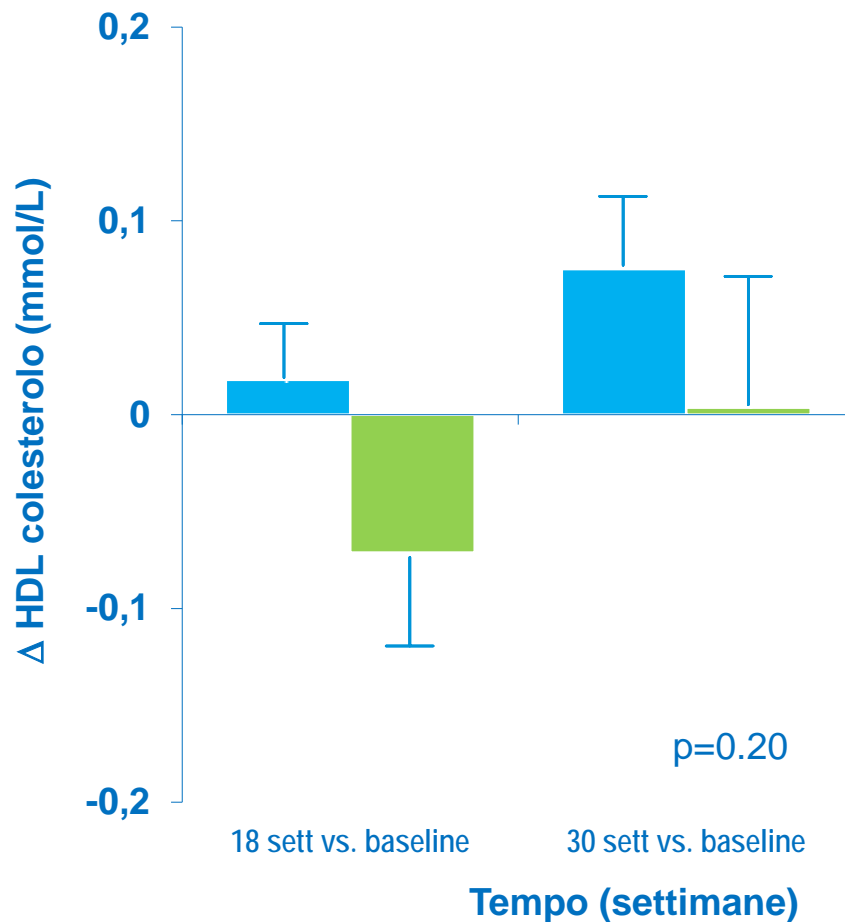
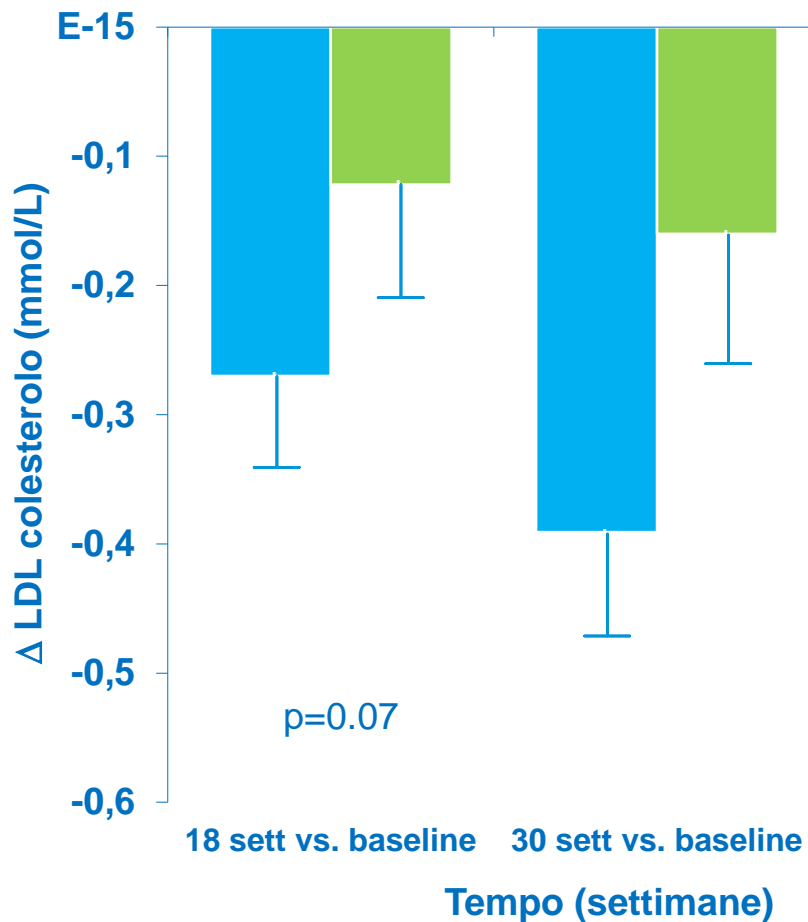
Studi negli uomini con malattia cardiovascolare

Il trattamento con T migliora la capacità di esercizio fisico negli uomini affetti da insufficienza cardiaca cronica
Studio controllato in doppio cieco randomizzato vs placebo

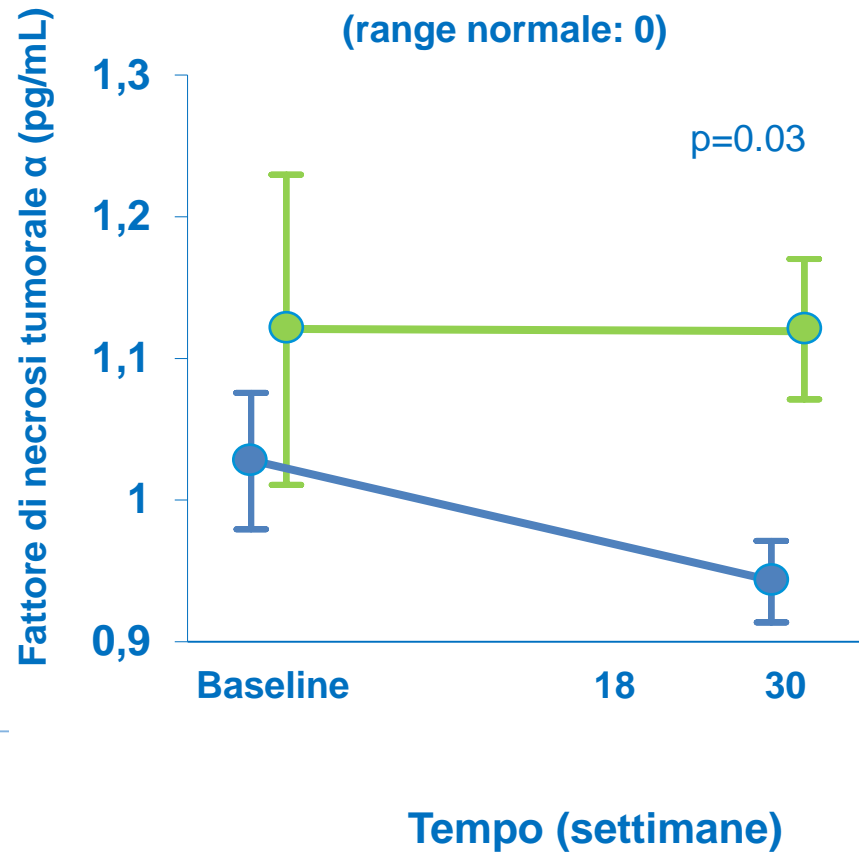
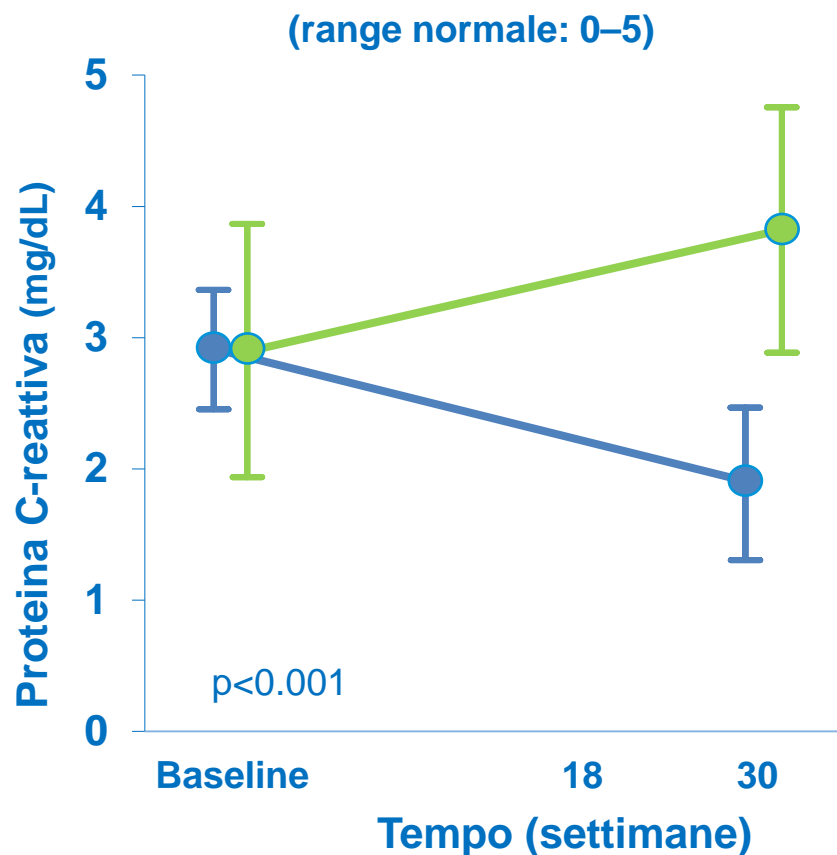


Lipidi: lipoproteine a bassa densità (LDL) e lipoproteine ad alta densità (HDL) – variazioni assolute

■ Testosterone ■ Placebo

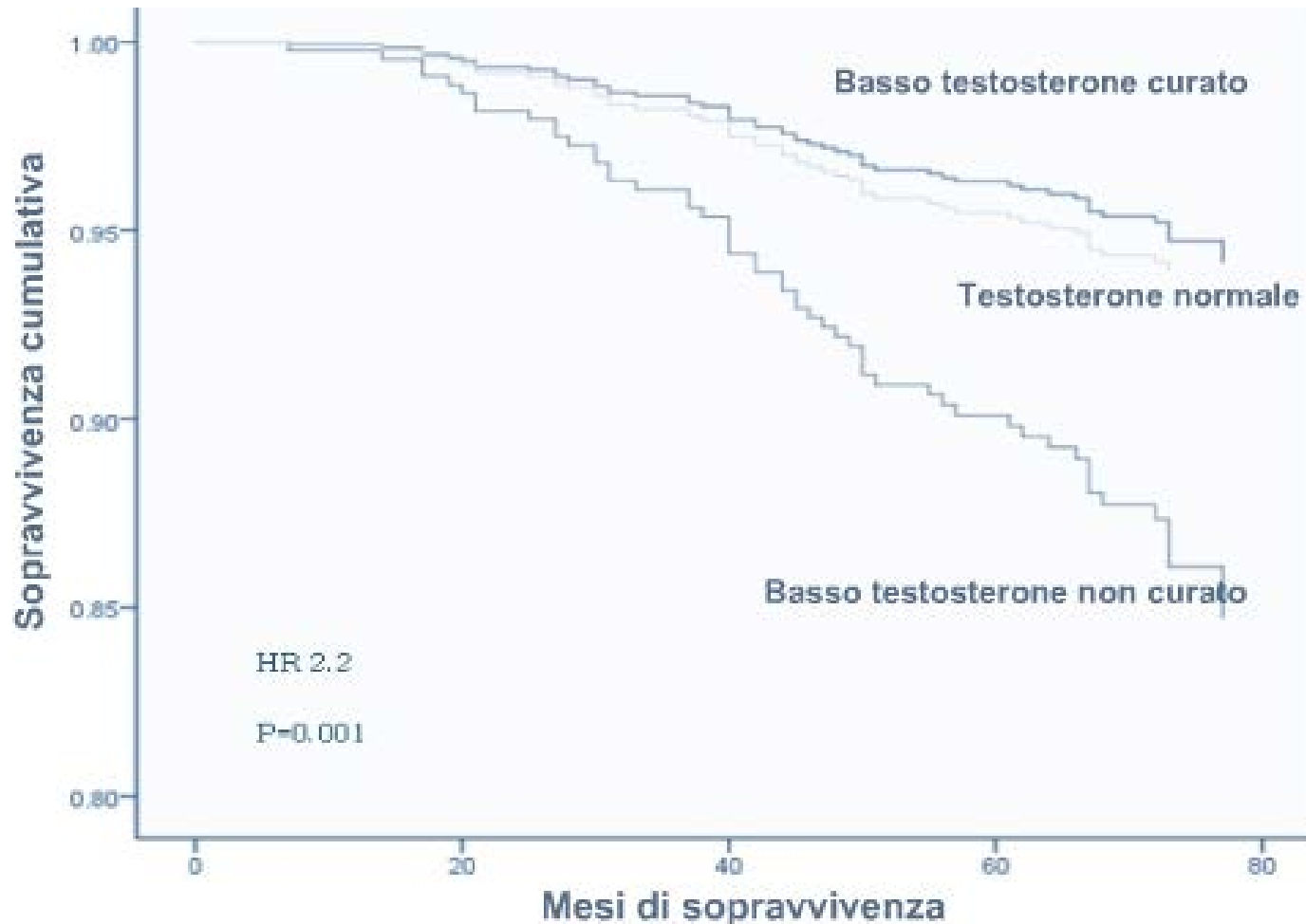


Inflammation: CRP (Proteina C-reattiva) e TNF α



● Testosterone
● Placebo

La terapia suppletiva con testosterone sembra ridurre la mortalità negli uomini con diabete di tipo 2



N=587

La terapia con testosterone è associata a una ridotta mortalità negli uomini con livelli bassi di testosterone sierico

Disegno dello studio:

- Studio osservazionale di coorte retrospettivo basato sull'uso degli archivi medici elettronici di 1031 uomini Veterani, dal gennaio del 2001 fino alla fine di dicembre 2005, con più di 40 anni, con bassi livelli di tT (≤ 250 ng/dL); erano esclusi i soggetti con una storia di cancro prostatico e antiandrogeni o terapia sostitutiva di testosterone al baseline

Risultati:

- I soggetti trattati con testosterone costituivano il 36% dello studio di coorte ($n=372$) e sono stati in cura per una media di $13,1 \pm 12,5$ mesi (SD). In analisi non corrette, i soggetti trattati presentavano una mortalità cumulativa del 10 % rispetto al 21% dei soggetti non sottoposti a terapia ($p < 0,001$). La variazione di effetto è stata notata con età, diabete e coronaropatie ($p < 0,05$ per tutti) con una maggiore riduzione della mortalità in soggetti di età compresa tra i 40 e 60 anni affetti da diabete e in assenza di cardiopatie

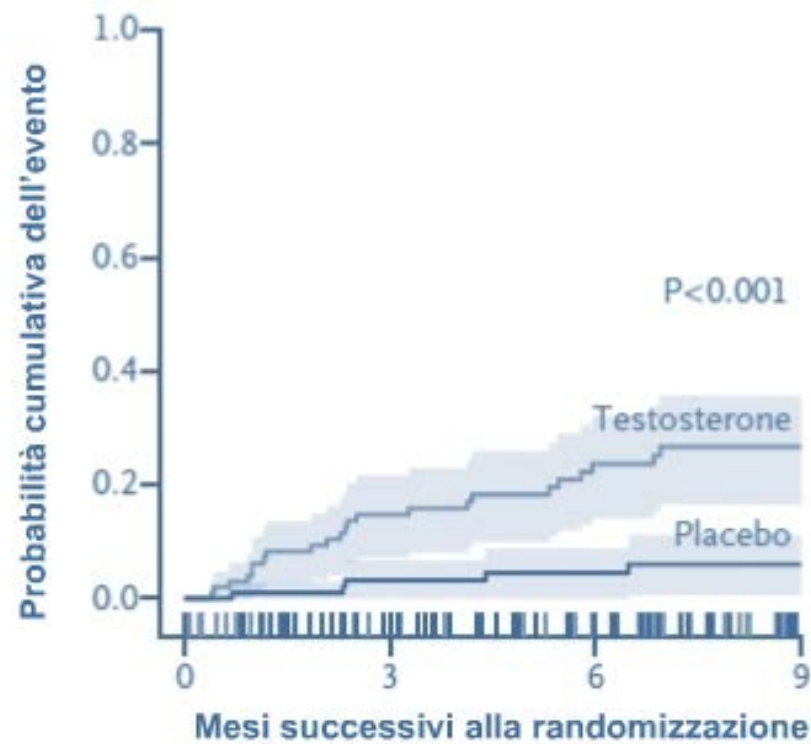
Conclusioni:

- I dati indicano che la terapia con T in soggetti con bassi livelli di testosterone è associata a una diminuzione del tasso di mortalità, in particolare in soggetti di età compresa tra i 40 e i 65 anni e in soggetti diabetici

Eventi avversi associati alla somministrazione di testosterone

- Basaria, *N Eng J Med* 2009 : In questo studio, la dose di testosterone impiegata non era in conformità con le indicazioni riportate sull'etichetta del prodotto, che raccomandava chiaramente una dose iniziale di 50 mg di testosterone (5 g Testim®). Nello studio, la dose iniziale era di 100 mg di testosterone (10 g Testim®). La dose di 150 mg di testosterone (15 g Testim®) al giorno non viene assolutamente menzionata nell'etichetta del prodotto.
- Lo studio comprendeva pazienti con un profilo di alto rischio cardiovascolare.
- Il disegno dello studio non seguiva le linee guida e le raccomandazioni sulla terapia con T e monitoraggio per l'ipogonadismo delle varie Associazioni Mediche
- Lo studio non ha sufficiente potenza perché si possa dare rilevanza agli eventi cardiovascolari, considerando che gli eventi avversi (AE) o gli eventi avversi seri (SAE) rispettivamente non erano gli obiettivi finali.
- Gli eventi avversi di solito si verificavano in uomini con i più elevati livelli di testosterone .
- Vi era un numero totale basso di eventi scarsamente documentati (ad esempio sincope autoriferita, documentata dal clinico). Questi eventi costituiscono una miscelanea di eventi classici senza chiara evidenza di una particolare significatività

Basaria, *N Eng J Med* 2009: eventi legati a condizioni cardiovascolari



N. a rischio

| | | | | |
|--------------|-----|----|----|----|
| Testosterone | 106 | 76 | 55 | 35 |
| Placebo | 103 | 84 | 65 | 48 |

Editoriale di William Bremner (Basaria, N Eng J Med 2009)

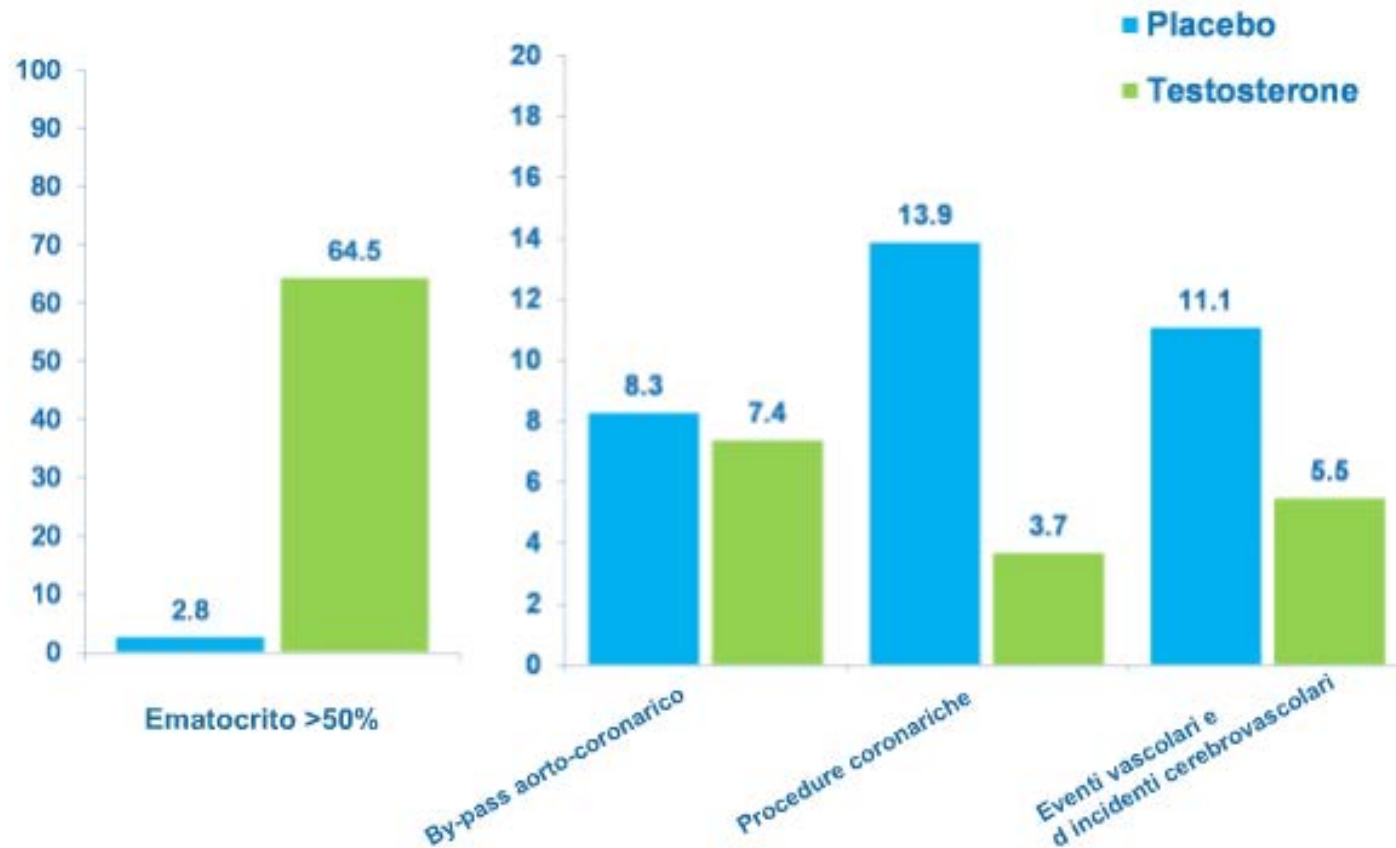
«Questi risultati suggeriscono cautela nella somministrazione di testosterone in uomini anziani e si dovrebbe procedere con maggiori studi sulla somministrazione di testosterone in gruppi ben definiti di uomini anziani per chiarire i benefici e i rischi. Tuttavia, i medici non dovrebbero essere prevenuti a prescrivere una terapia sostitutiva di testosterone in soggetti con ben definito ipogonadismo a insorgenza tardiva, anche se saranno da prevedere ulteriori cautele riguardo l'utilizzo di testosterone in uomini anziani che presentano una storia di malattia cardiovascolare e immobilità»

I livelli di testosterone più bassi sono predittivi di stroke o attacco ischemico transitorio negli uomini più anziani

- Studio Health (Austarlia Occ.) : 3.443 uomini di almeno 70 anni

Un livello di testosterone totale nel quartile più basso (<11,7 nmol/l) preannuncia stroke o un attacco ischemico transitorio con un rapporto di rischio (Hazard Ratio) di 1,99

Meta-analisi di Studi su testosterone, placebo controllati in uomini di mezza età ed età avanzata: eventi cardiovascolari avversi in % (per 1.000 pazienti/anno)



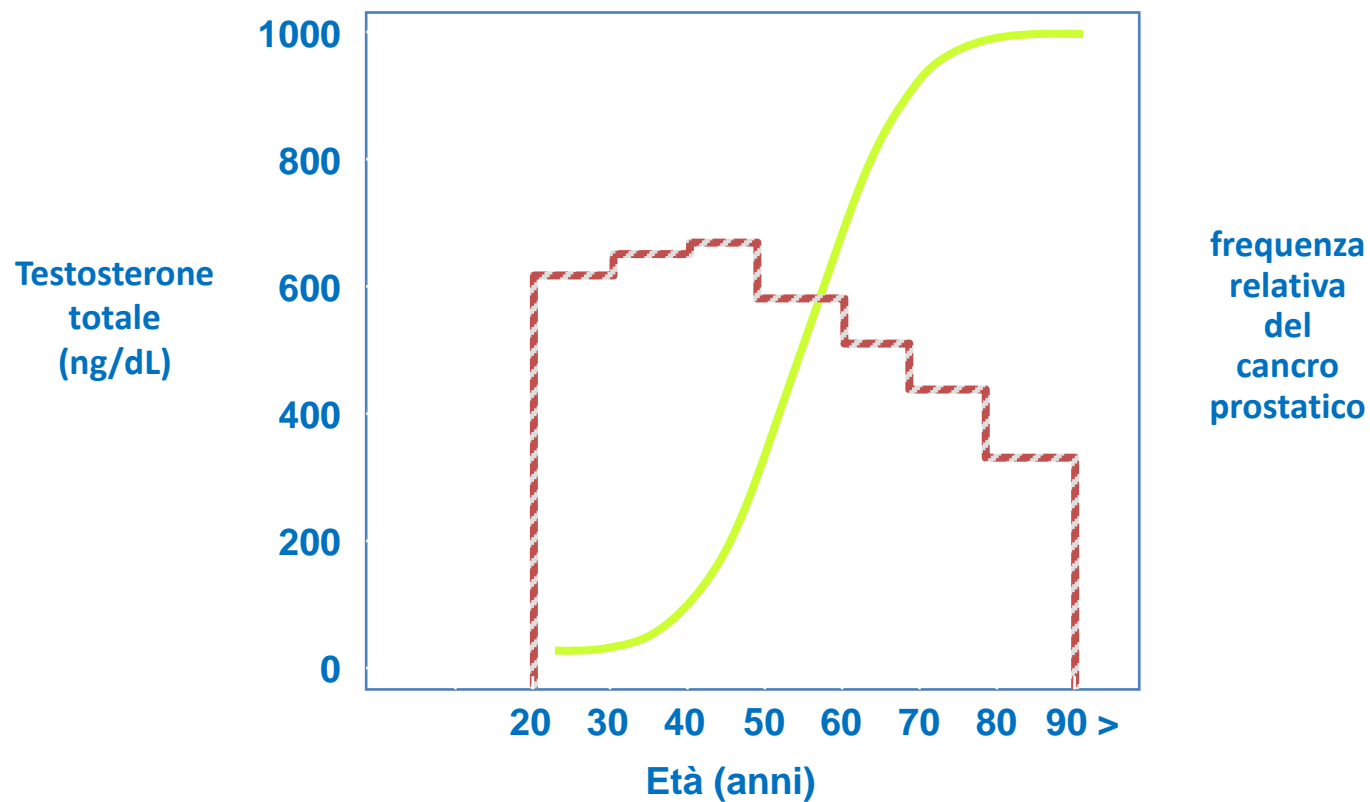
Testosterone e rischio cardiovascolare

- Per lungo tempo si è pensato che alti livelli di testosterone potessero aumentare il rischio cardiovascolare
- I risultati di più di 40 studi trasversali non hanno riscontrato alcuna associazione fra alti livelli di testosterone e le malattie cardiovascolari
- Circa metà degli studi che valutavano la relazione tra i livelli di testosterone e coronaropatia ha riscontrato livelli più bassi nei pazienti coronaropatici.

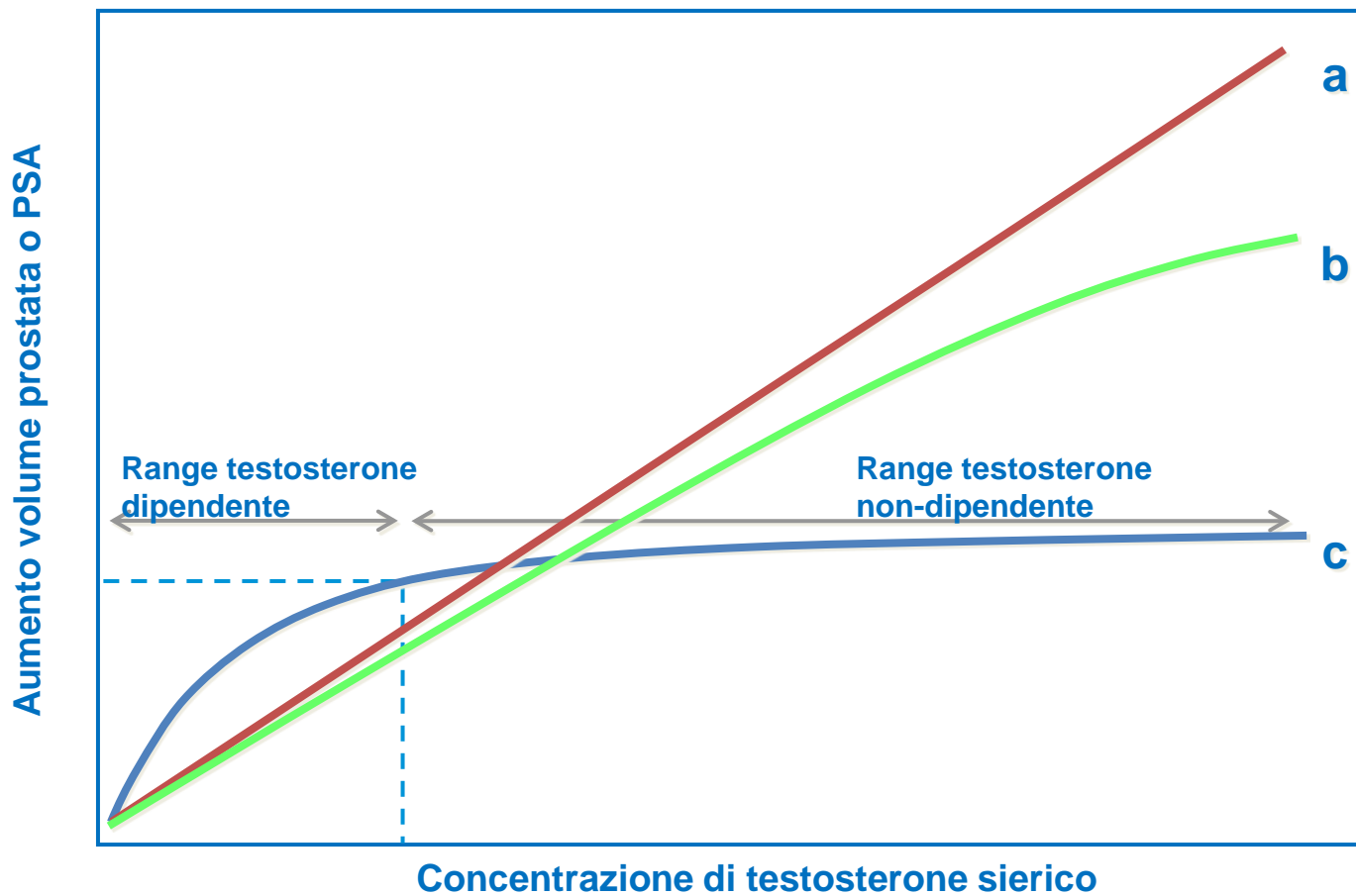
Prostata

Testosterone e rischio di cancro alla prostata

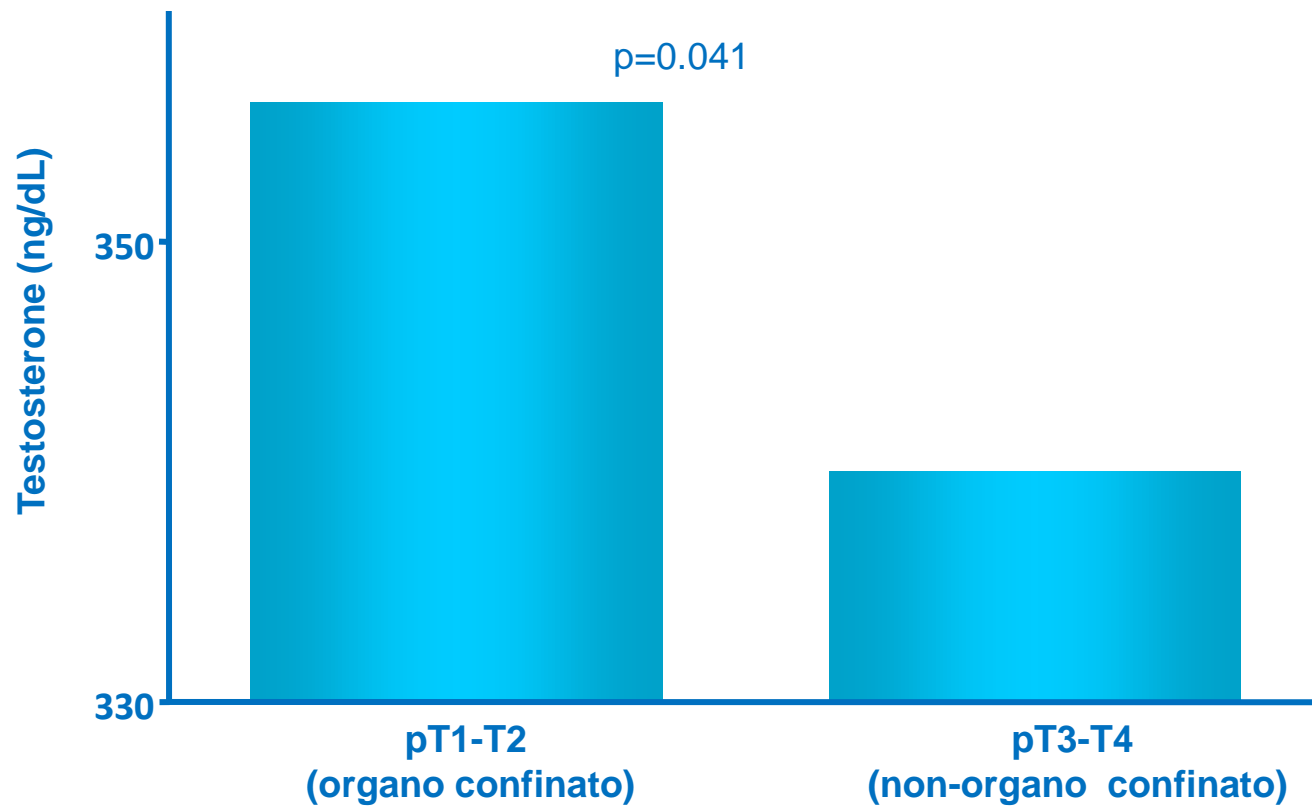
Relazione inversa tra la diminuzione della concentrazione del testosterone sierico e l'aumento della prevalenza del cancro alla prostata con l'invecchiamento



Il modello di saturazione

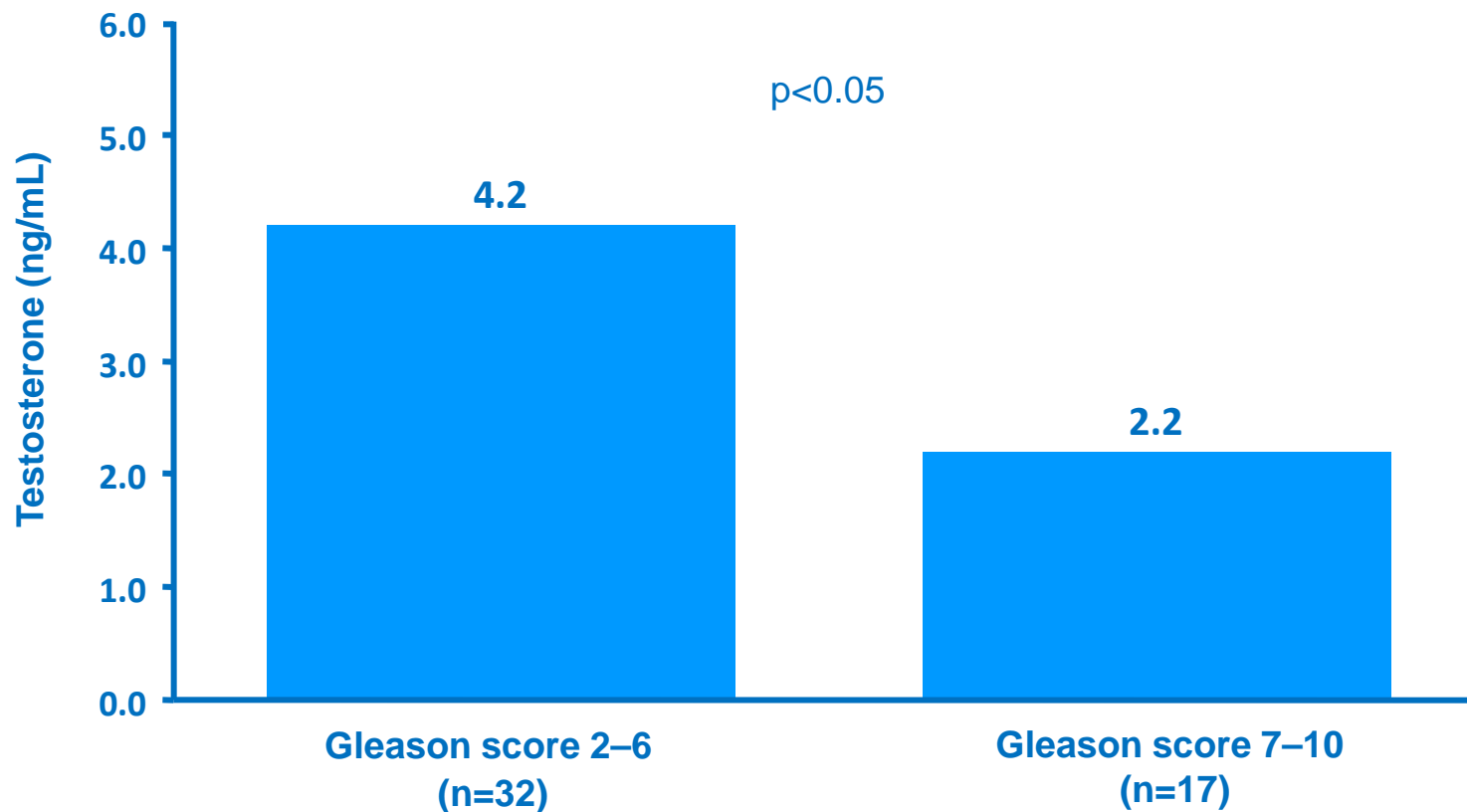


I livelli di testosterone pre-trattamento predicono lo stadio patologico in uomini con cancro alla prostata, prima di prostatectomia radicale



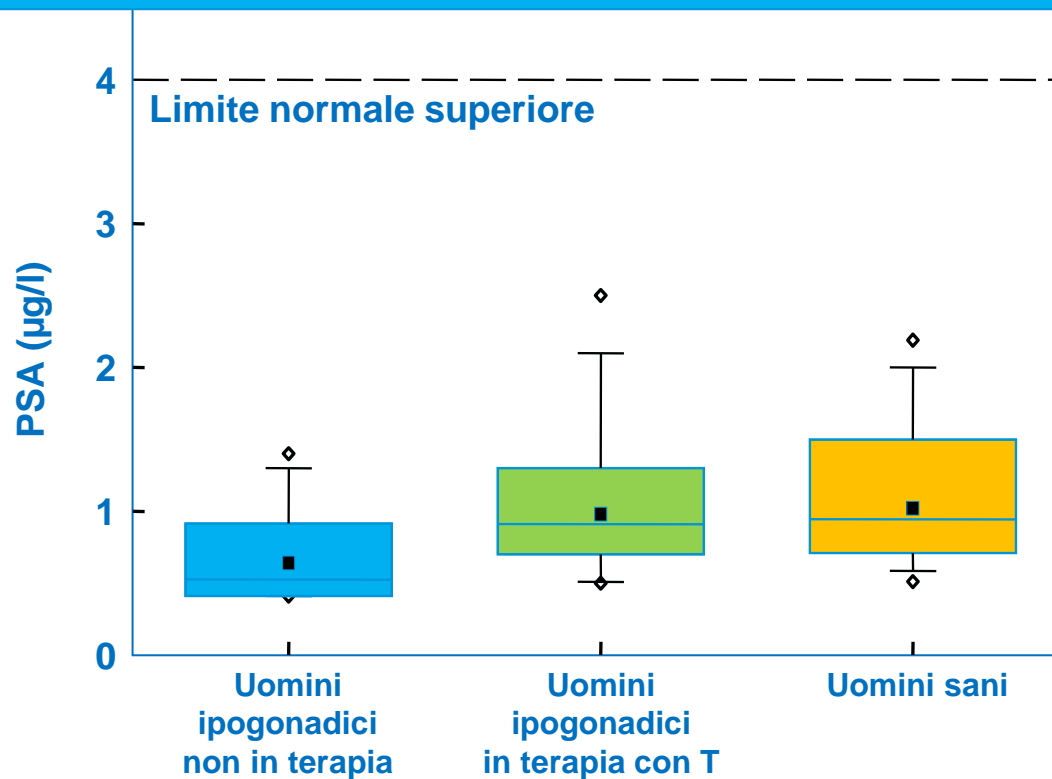
N=879

Livelli di testosterone e Gleason Score in uomini con cancro alla prostata prima di prostatectomia radicale

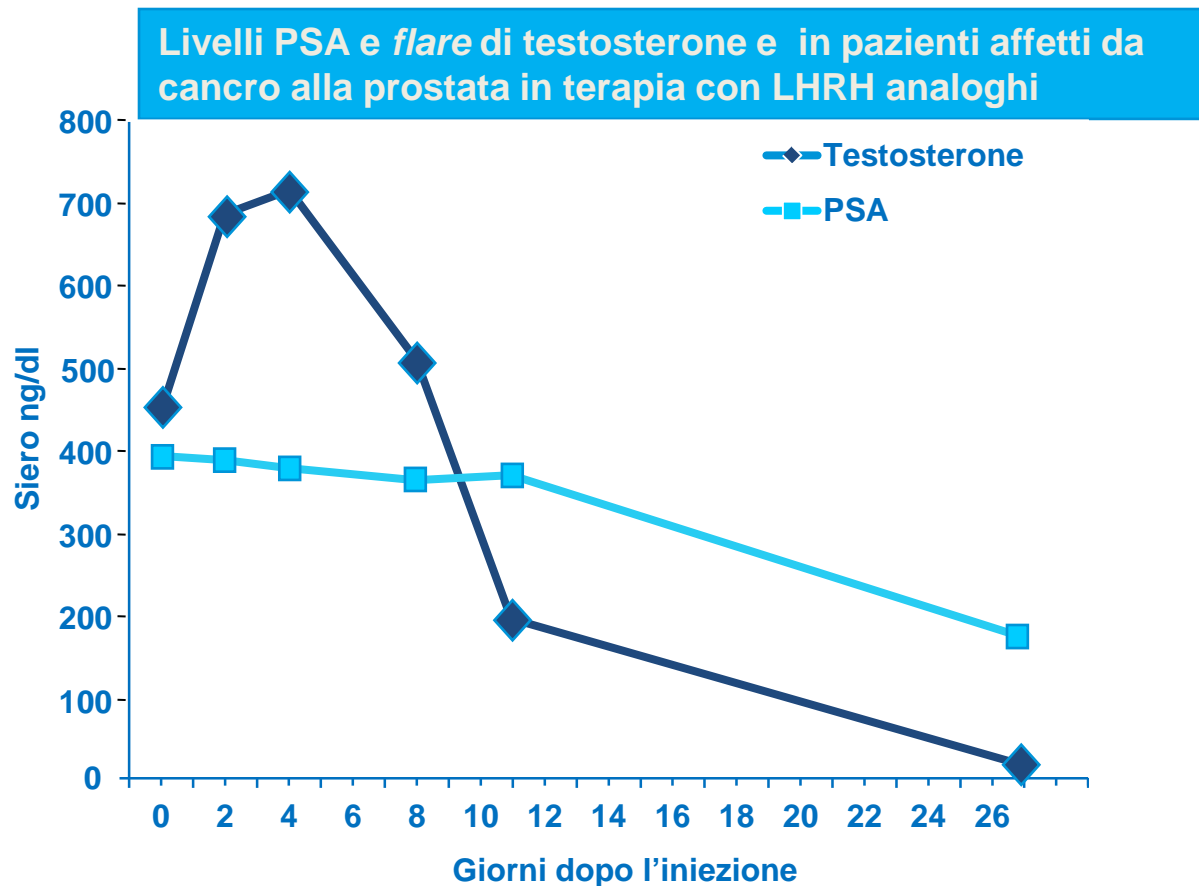


Effetti della normalizzazione dei livelli di testosterone sulla prostata in uomini ipogonadici

PSA in uomini ipogonadici non in terapia (n=47), in uomini ipogonadici in terapia testosteroneica (n=78) e in uomini sani di pari età (n=75)

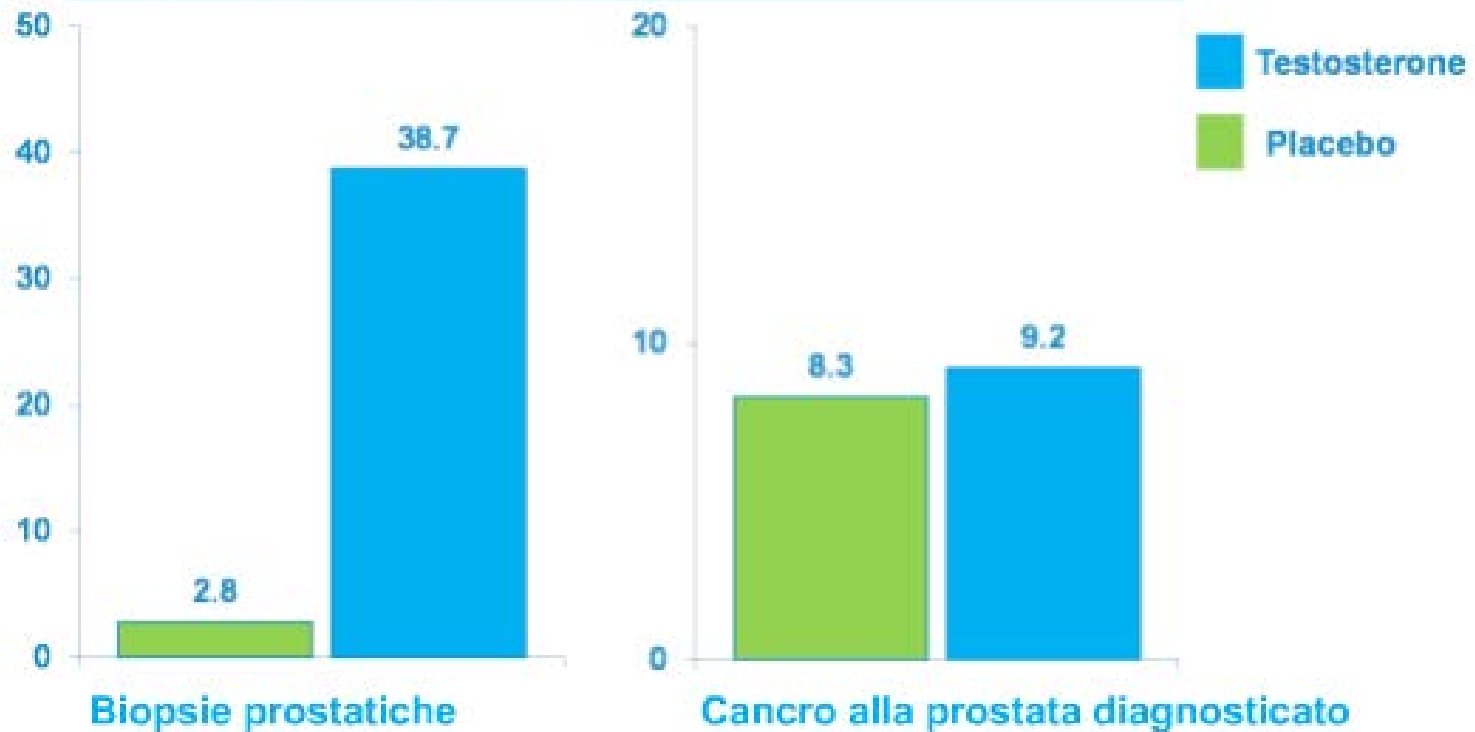


Alte dosi di testosterone inducono effetti avversi nella prostata?



Effetti della normalizzazione dei livelli di testosterone sulla prostata in uomini ipogonadici

Meta-analisi di trials del testosterone placebo-controllati in 1070 uomini anziani o di mezza età: tassi di eventi avversi alla prostata per 1000 pazienti-anno



IPASS Nebido® - Studio osservazionale sulla sicurezza (1123 uomini)

- Non si è osservato alcun caso di cancro alla prostata (4 biopsie prostatiche documentate)
- Ingrossamento prostatico e ritenzione urinaria si sono verificati in un paziente

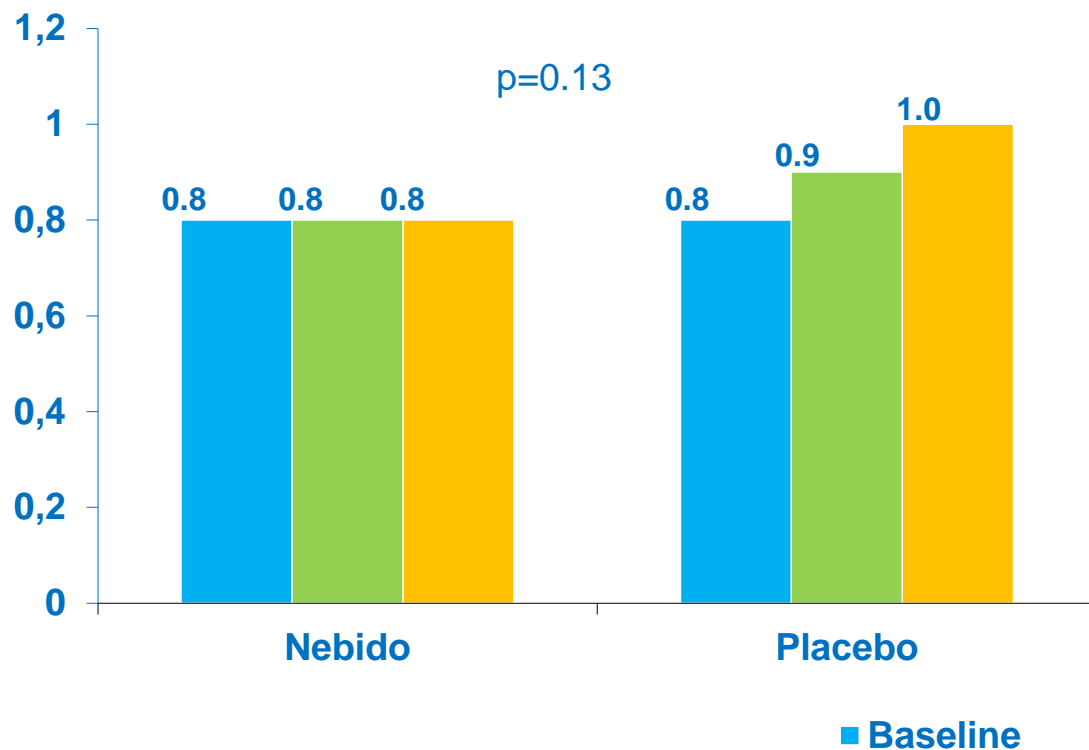
| PSA (ng/mL) | | | |
|-------------|------------|-------------|-------------|
| | n | Media | DS |
| Baseline | 938 | 1.10 | 0.94 |
| Visita 2 | 708 | 1.20 | 1.08 |
| Visita 3 | 676 | 1.30 | 1.18 |
| Visita 4 | 537 | 1.20 | 1.03 |
| Visita 5 | 455 | 1.10 | 1.05 |

| Ematocrito (%) | | | |
|----------------|------------|-------------|-------------|
| | n | Media | DS |
| Baseline | 843 | 42.8 | 6.56 |
| Visita 2 | 725 | 44.0 | 5.83 |
| Visita 3 | 684 | 44.7 | 6.05 |
| Visita 4 | 534 | 44.7 | 6.18 |
| Visita 5 | 474 | 44.5 | 6.12 |

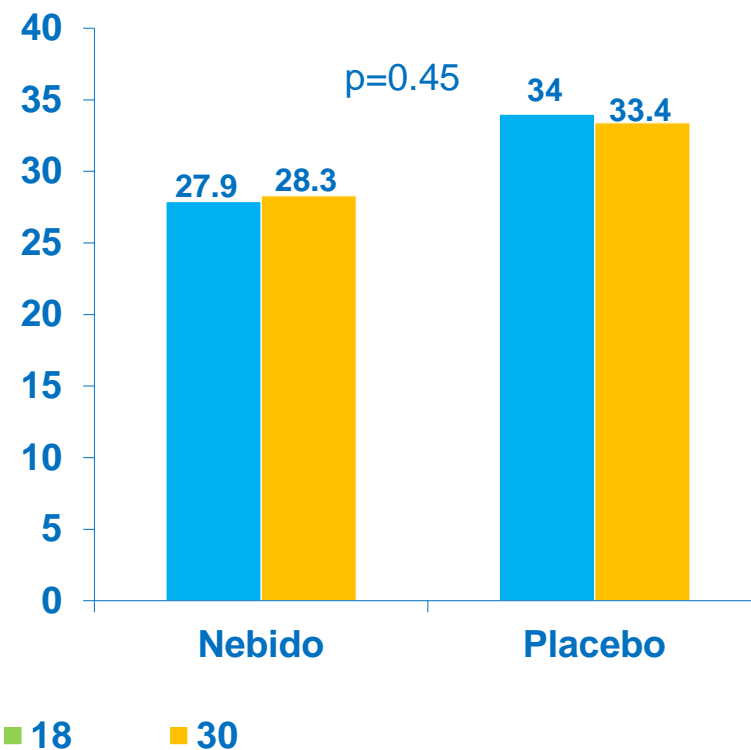
PSA = antigene prostatico specifico; SD = deviazione standard

Parametri di sicurezza: prostata

PSA totale, ng/mL



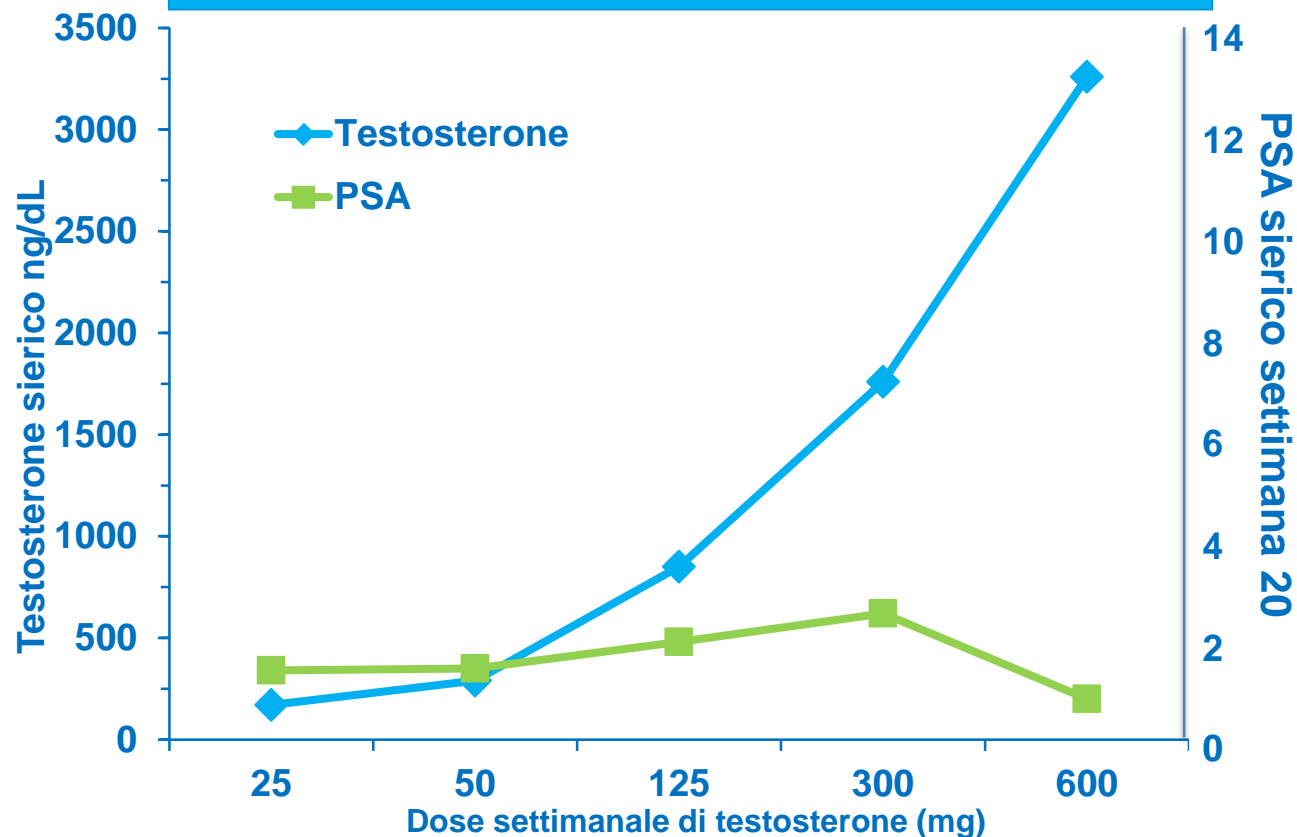
Volume prostatico, mL



N=184

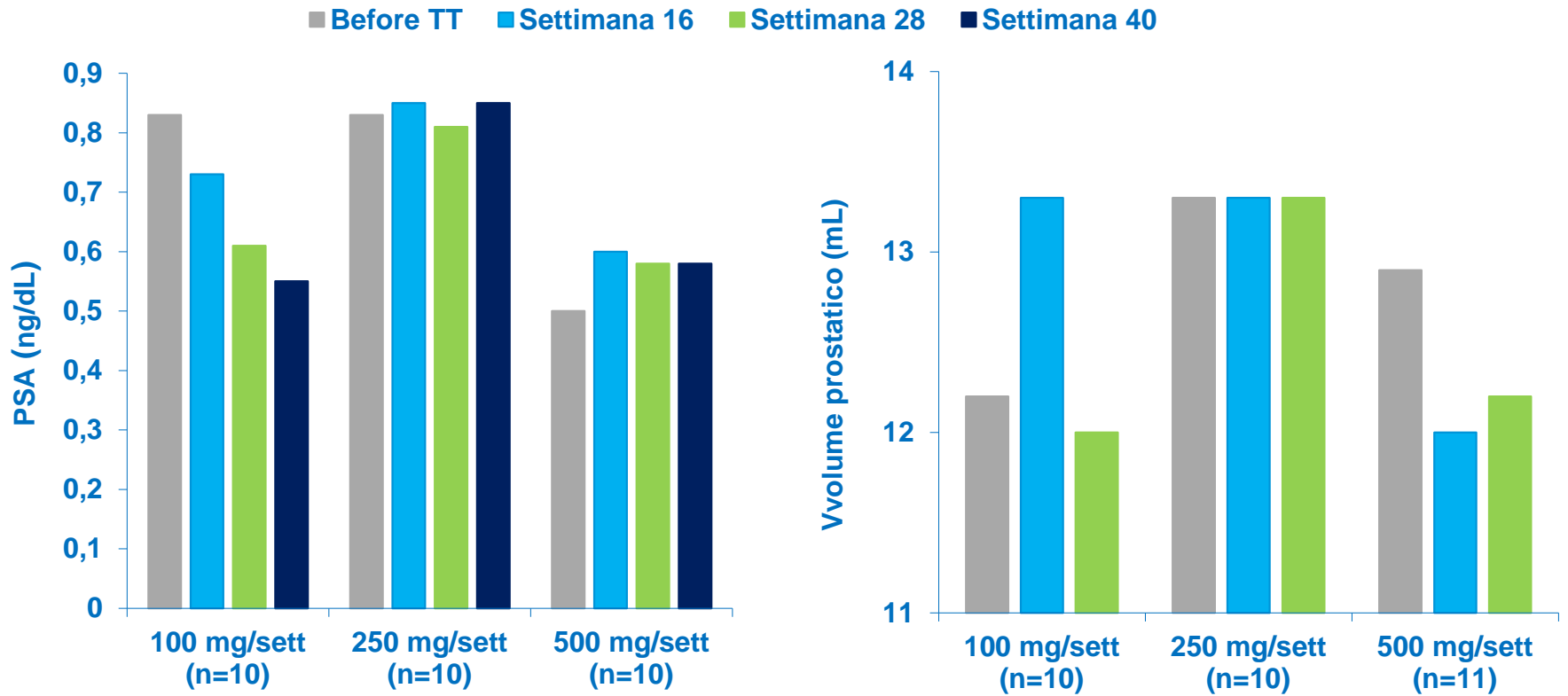
Alte dosi di testosterone inducono effetti avversi nella prostata?

Livelli di Testosterone e PSA sierico in uomini anziani in terapia con dosi crescenti di testosterone

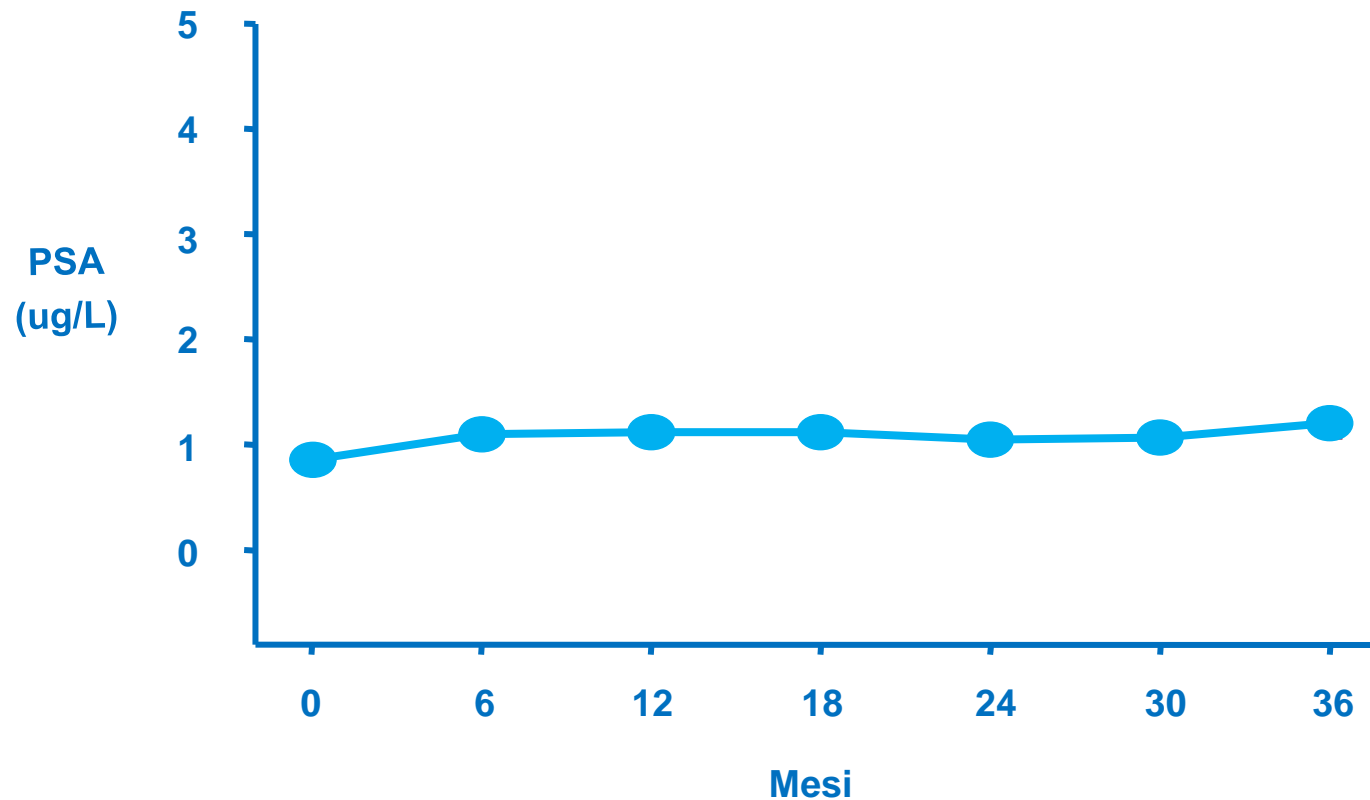


Alte dosi di testosterone inducono effetti avversi nella prostata?

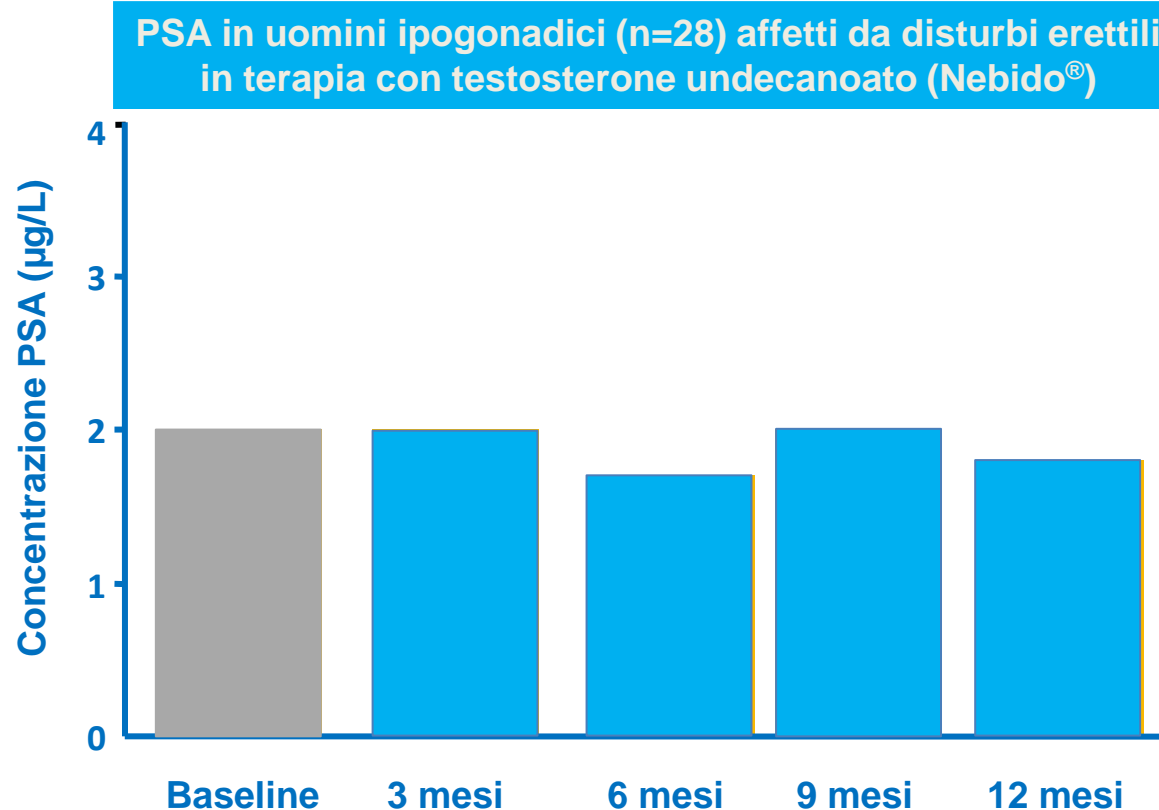
Effetto del testosterone esogeno sul volume prostatico e PSA in uomini giovani e sani



Variazioni nei livelli di PSA durante 36 mesi di terapia con Testogel®



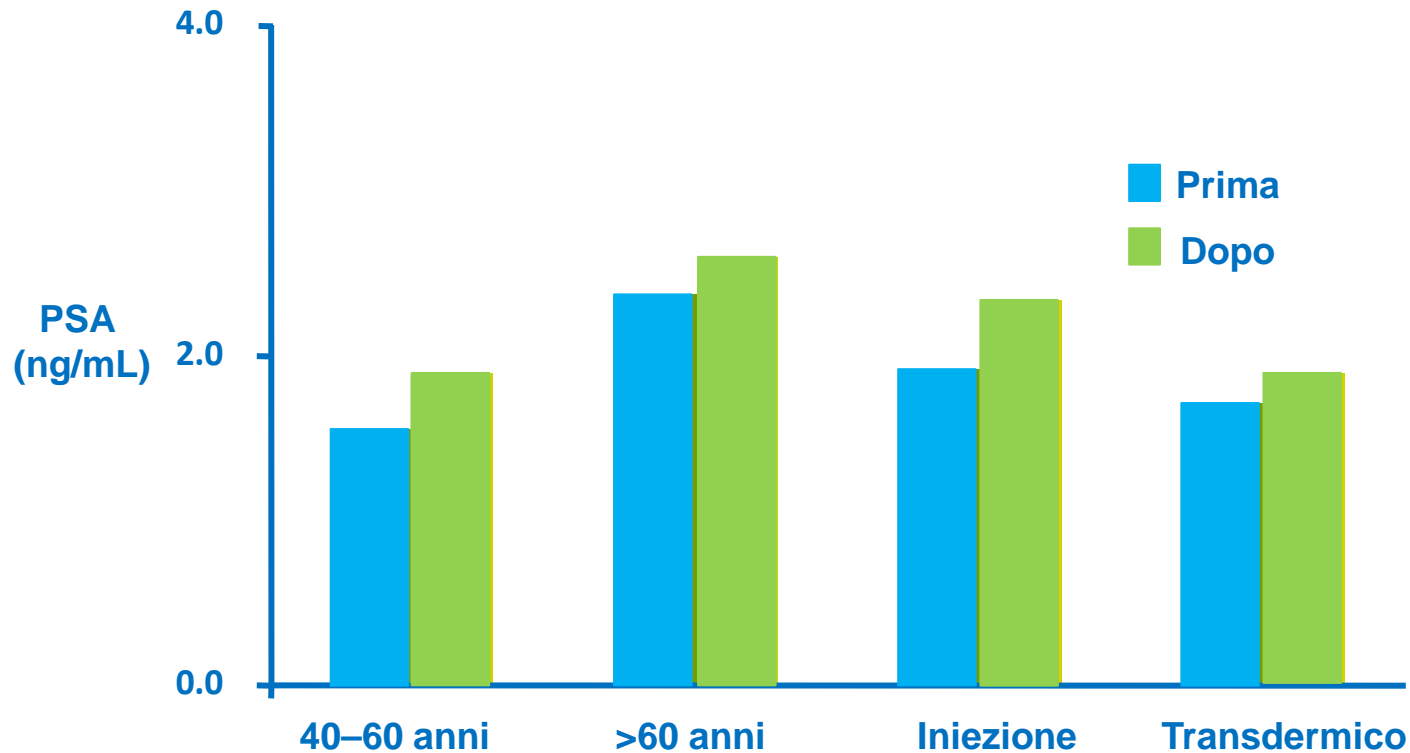
Nessuna variazione significativa di PSA in un anno di terapia intramuscolare di testosterone undecanoato



Valore normale: <4.0 µg/L

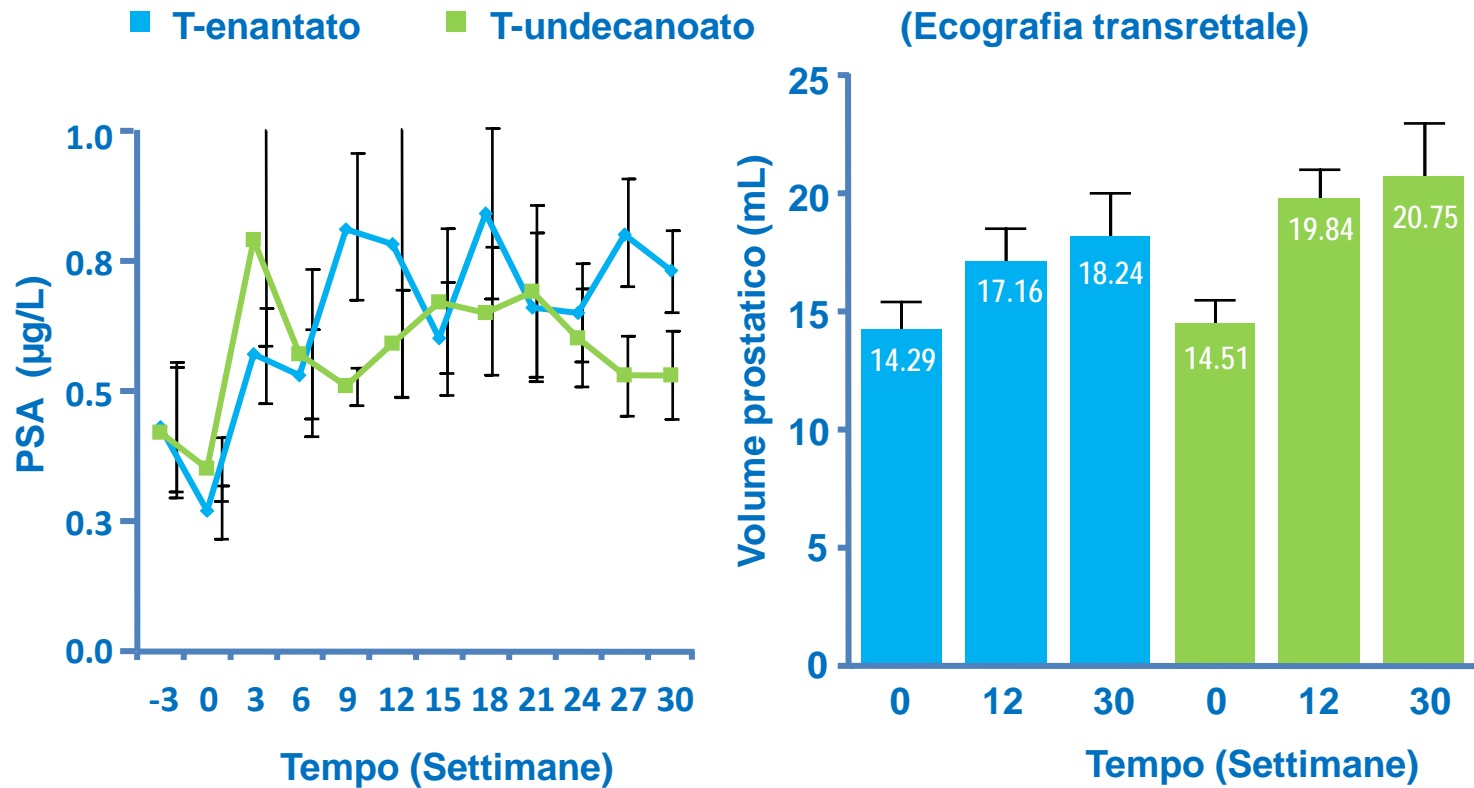
Età media: 64 anni, range: 54–76

Nessuna variazione significativa di PSA dopo un anno di terapia con testosterone* in uomini affetti da ipogonadismo



*IM o transdermico
N=58

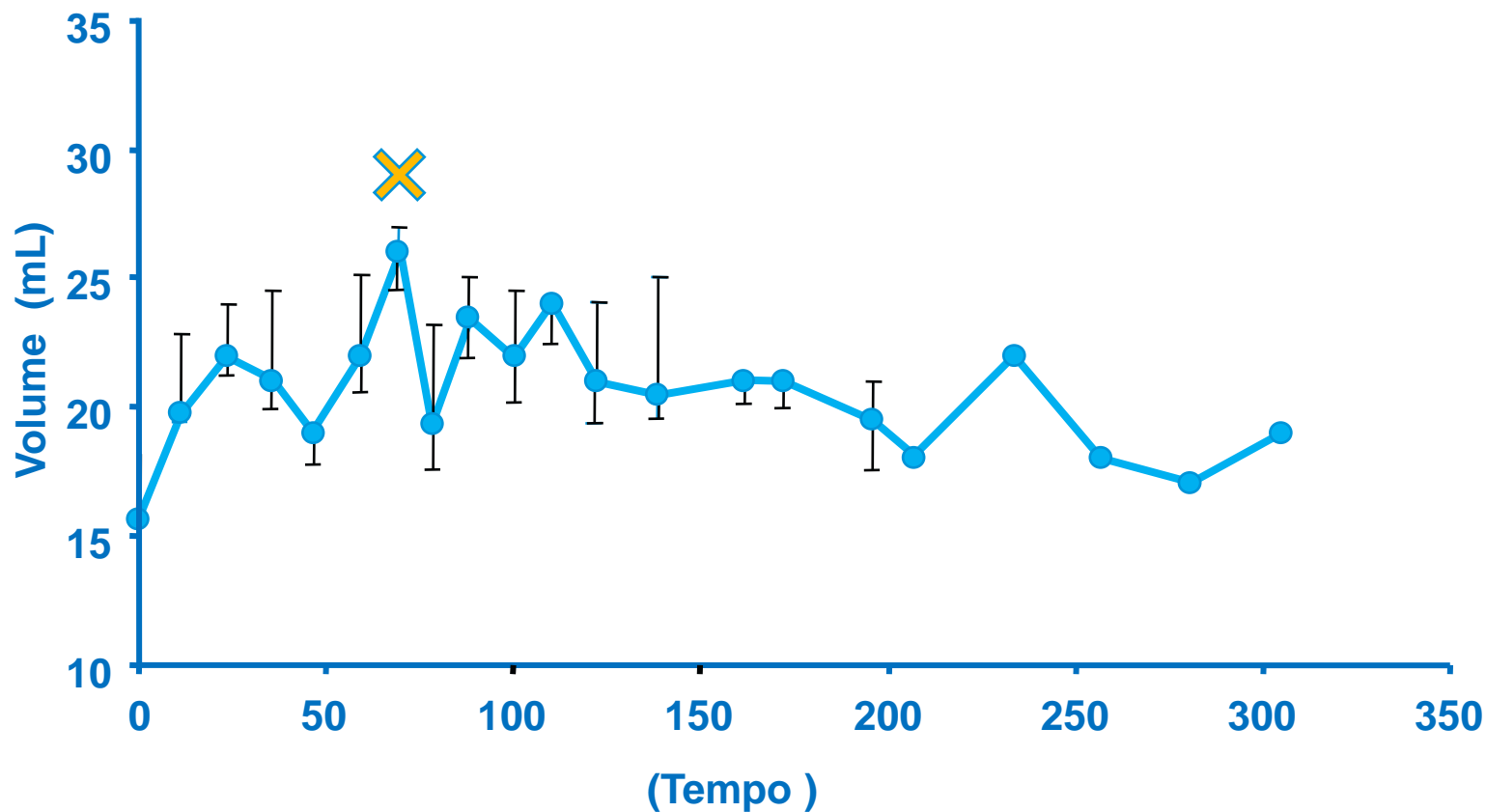
PSA e volume prostatico durante la terapia con TE/TU in uomini affetti da ipogonadismo*



*n=40

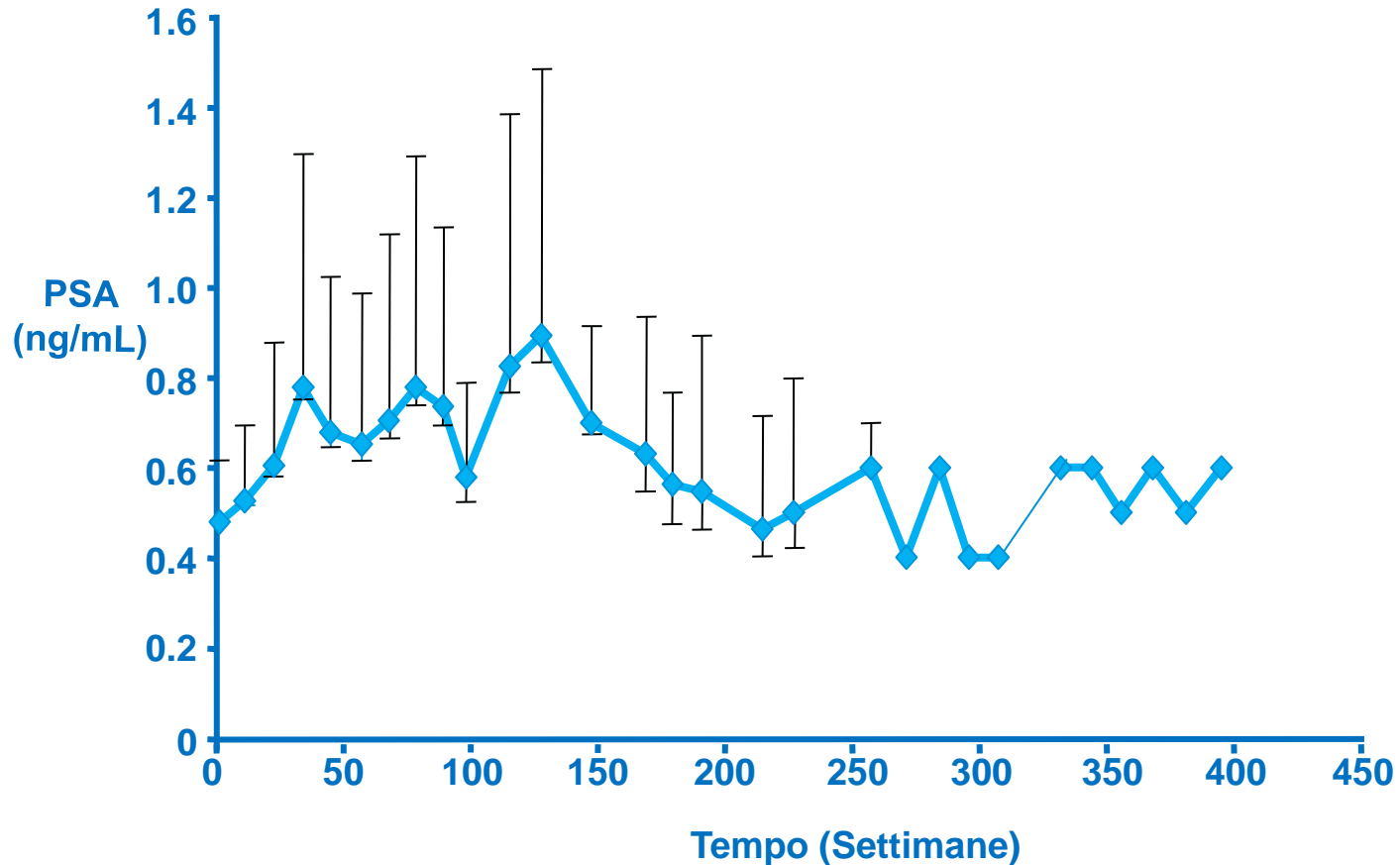
Età media 41, range: 18–74 anni

Variazioni del volume prostatico nella terapia con TU a lungo termine (Nebido®)



 Valore più alto nel periodo totale di osservazione

Variazioni nei livelli di PSA in uomini con ipogonadismo sottoposti a trattamento a lungo termine con TU (Nebido®)



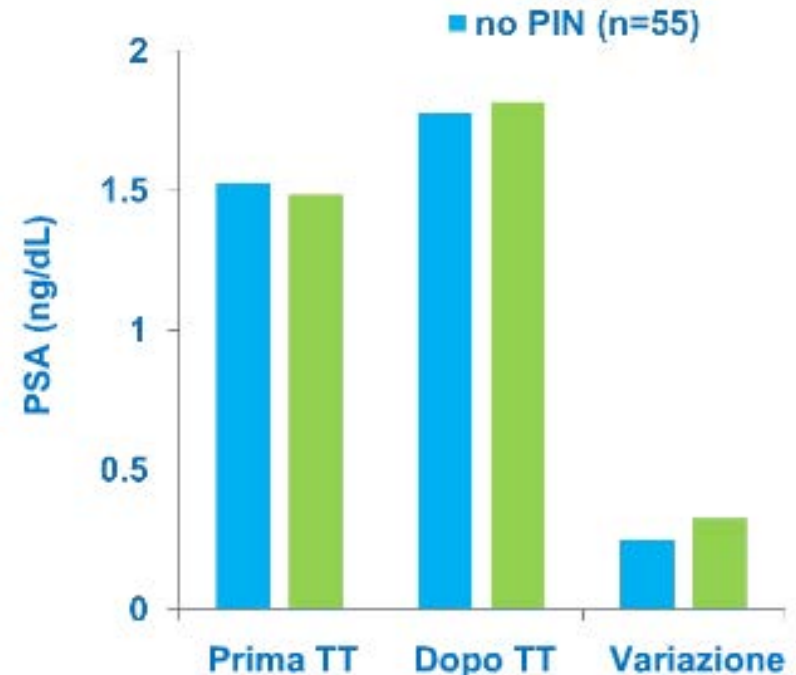
N=22

Testosterone in pazienti ad alto rischio di cancro alla prostata

Conclusioni

- Dopo un anno di terapia sostitutiva con testosterone:
 - Non è stato riscontrato alcun aumento del PSA negli uomini affetti da PIN
 - Non è stato riscontrato alcun aumento significativo del rischio di cancro negli uomini con PIN positivo
 - Pertanto la terapia sostitutiva con T non è controindicata negli uomini con storia di PIN positivo

Risultati di un anno di terapia testosterone in uomini ipogonadici con neoplasia intraepiteliale prostatica (PIN)



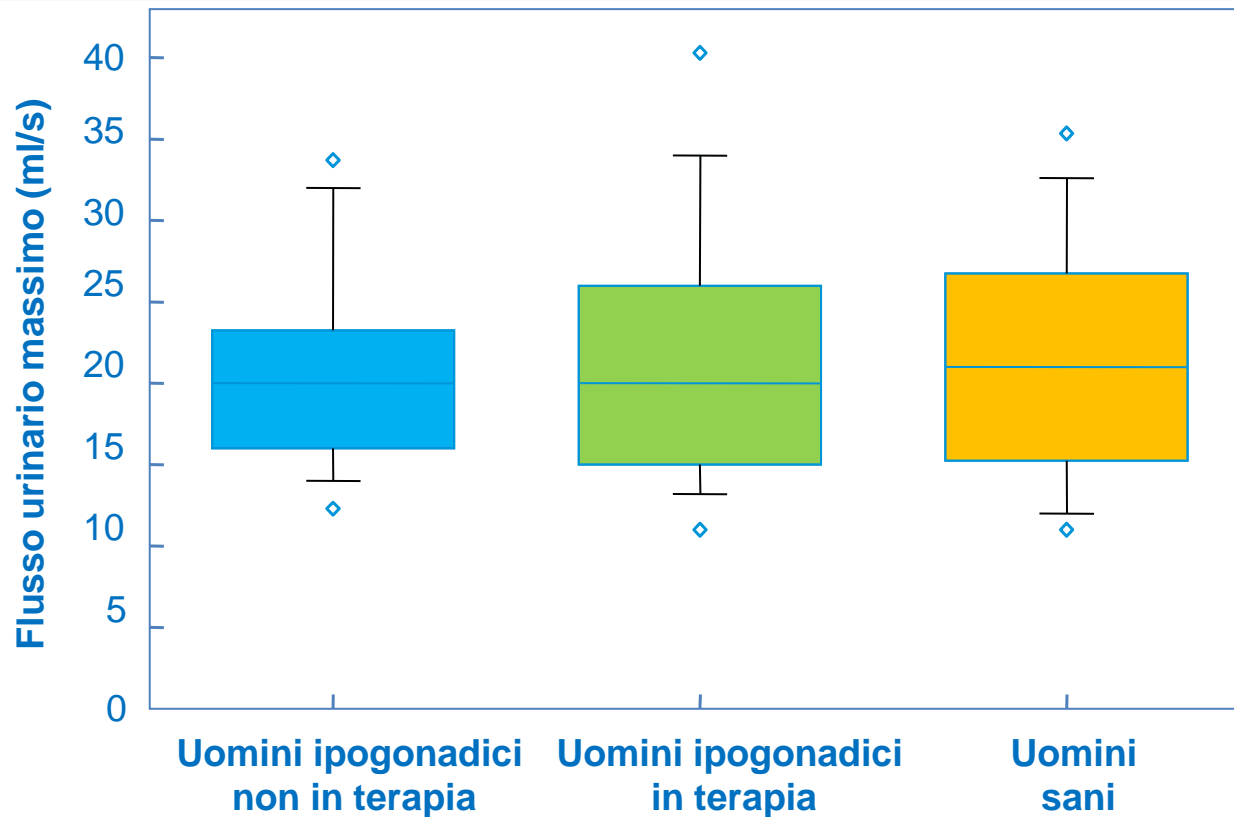
Testosterone in pazienti ad alto rischio di cancro alla prostata

| Studio | No. di pazienti | Follow-up (mesi) | Pre-TRT PSA (ng/dL) | Post-TRT PSA (ng/dL) | Pre-T (ng/dL) | Post-T (ng/dL) |
|---------------------|-----------------|------------------|---------------------|----------------------|---------------|----------------|
| Agarwal e Oefelein | 10 | 19 | <0.1 | <0.1 | 197 | 591 |
| Kaufman e Graydon | 7 | 24 | <0.1 | <0.1 | 97 | 434 |
| Khera <i>et al.</i> | 57 | 13 | <0.1 | <0.1 | 254 | 459 |
| Totale | 74 | | | | | |

Conclusioni: La TRT funziona efficacemente per migliorare i livelli di testosterone, senza aumentare i valori di PSA, in uomini affetti da ipogonadismo che hanno subito una prostatectomia radicale

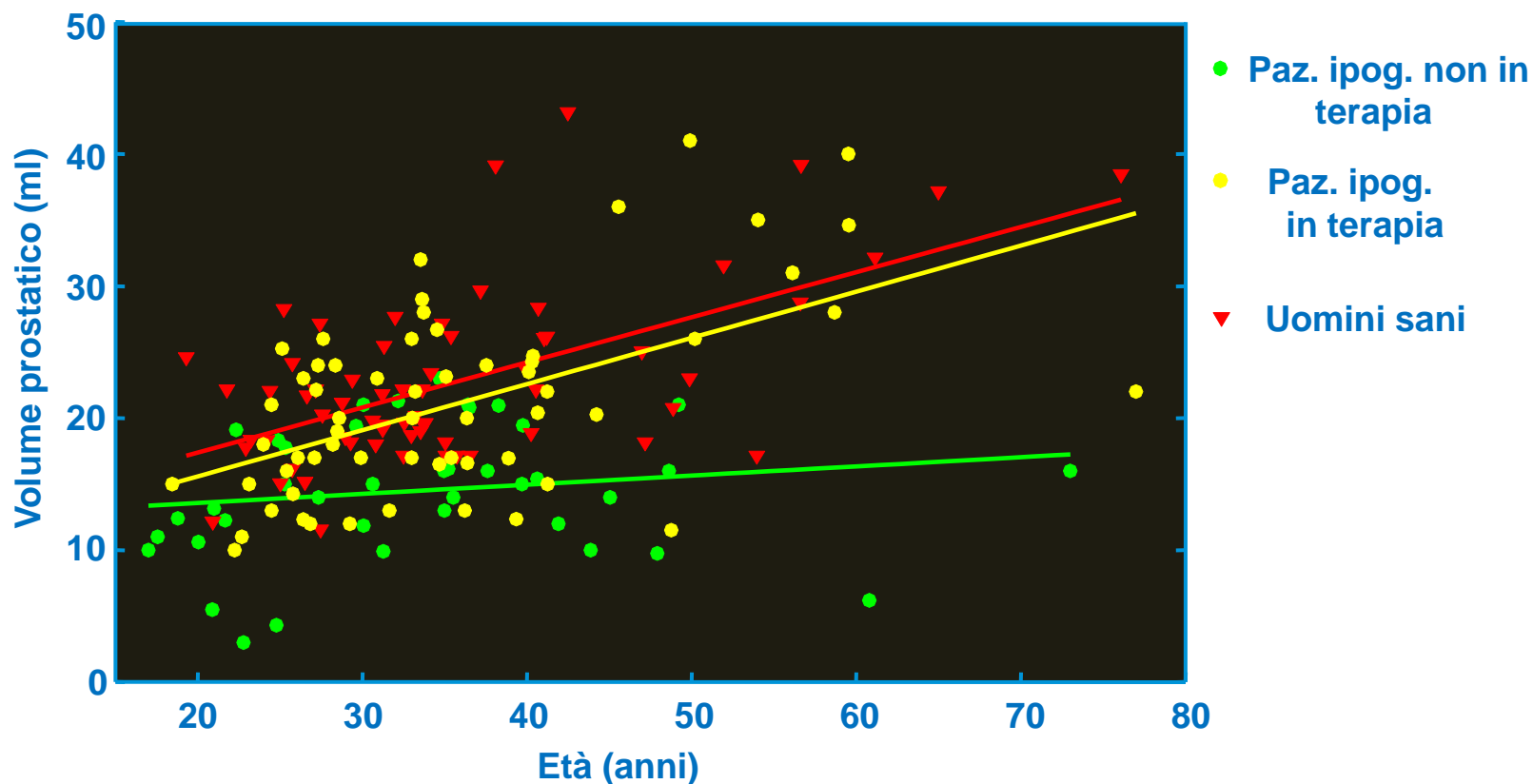
Testosterone e sintomi delle basse vie urinarie (LUTS, Lower Urinary Tract Symptoms)

Flusso urinario in uomini affetti da ipogonadismo non in terapia (n=47), in uomini affetti da ipogonadismo in terapia con testosterone (n=78) e in uomini sani di pari età (n=75)



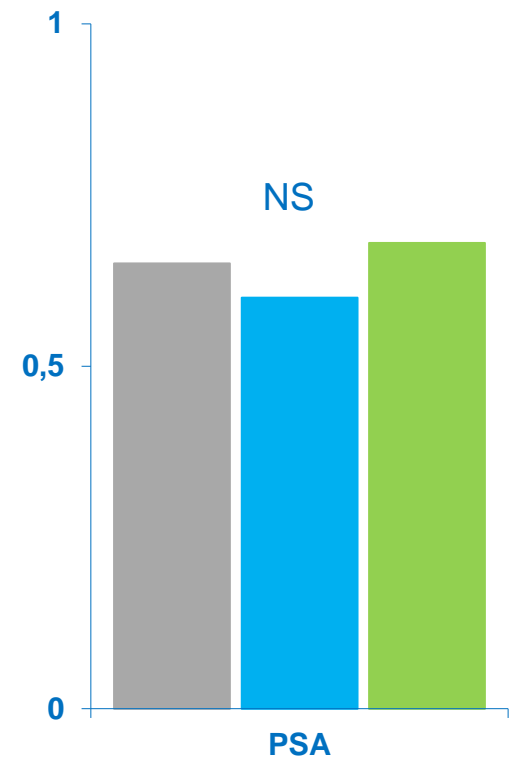
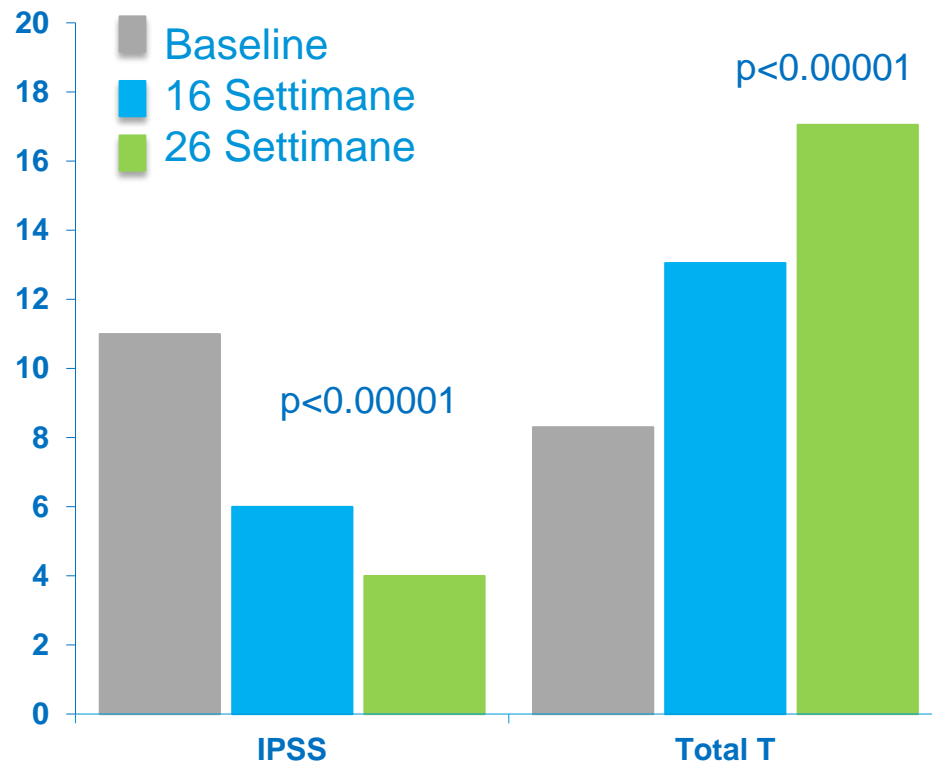
Effetti della normalizzazione dei livelli di testosterone sulla prostata in uomini ipogonadici

Volume prostatico misurato tramite ecografia transrettale



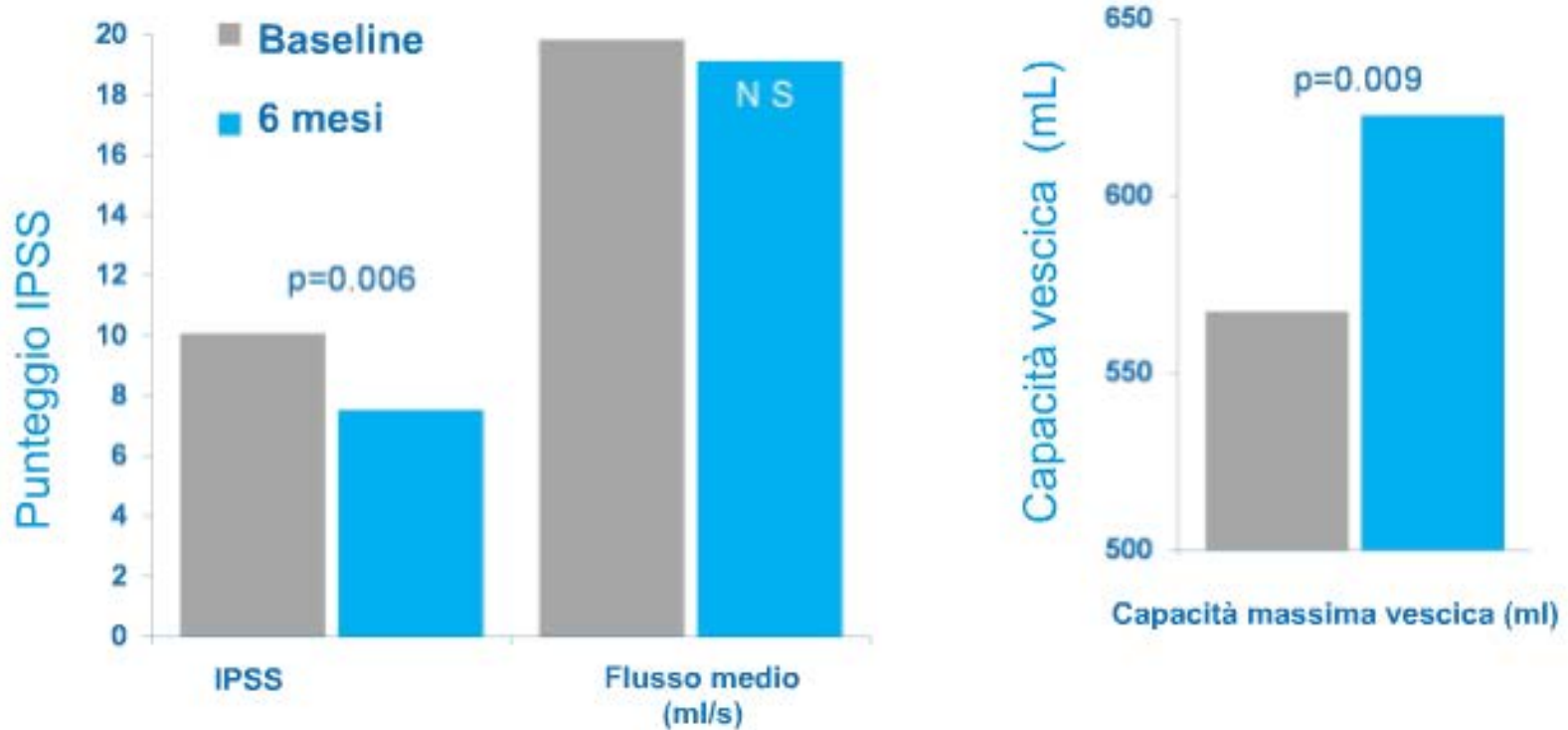
Testosterone e LUTS

Effetto della terapia con testosterone undecanoato IM (Nebido®) per 26 settimane valutato con scala IPSS (International Prostate Symptom Score) e PSA in 20 uomini con ipogonadismo ad insorgenza tardiva (LOH)



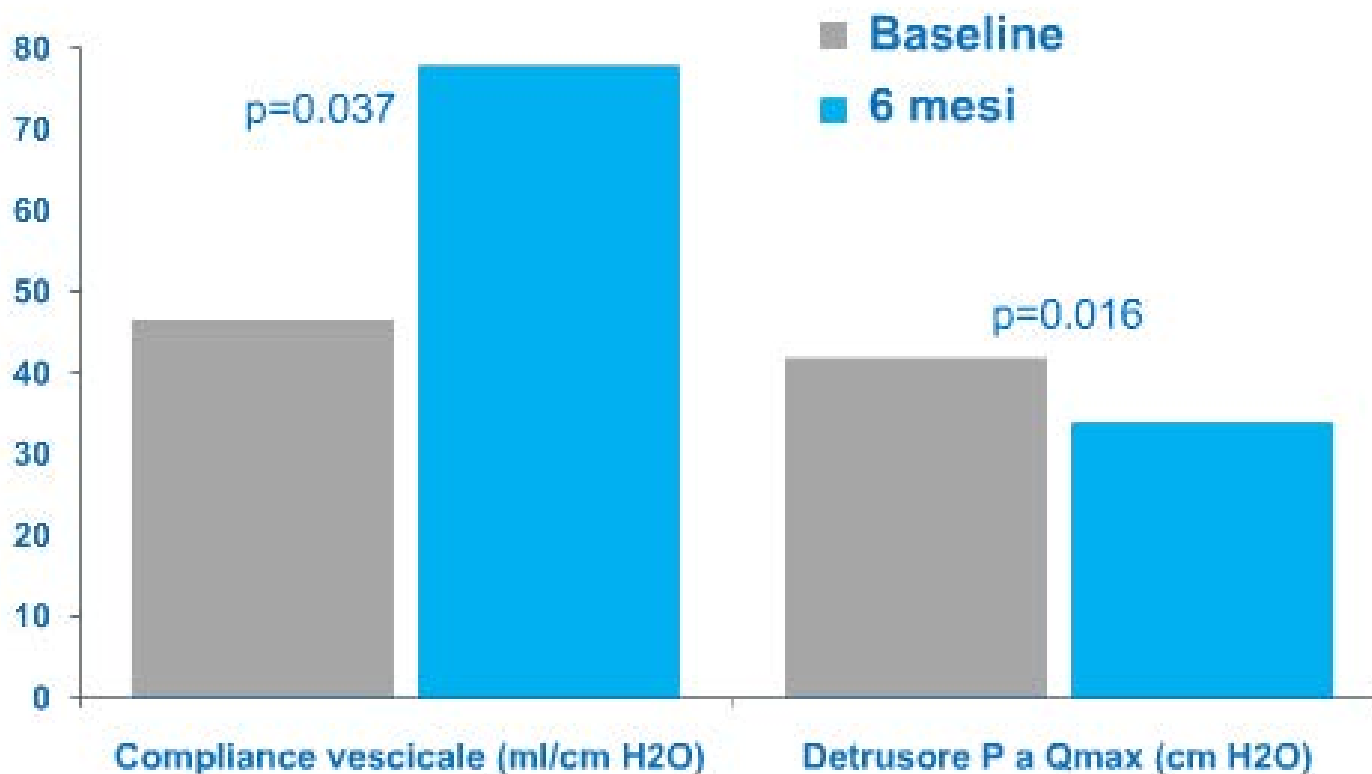
Testosterone e LUTS

Effetto della terapia con testosterone gel 50-100 mg/ QD (Testogel®) per 6 mesi in 24 uomini affetti da LOH e ED sulla funzione urinaria



Testosterone e LUTS

Effetto della terapia con testosterone gel 50-100 mg/QD (Testogel ®) per 6 mesi in 24 uomini affetti da LOH ed ED sulla funzione urinaria



Cosa dicono le linee guida a proposito di TST e prostata



Guidelines

Investigation, Treatment, and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendations

11. Recommendation 9: Prostate cancer and benign prostatic hyperplasia

- (1) At the present time, there is no conclusive evidence that testosterone therapy increases the risk of prostate cancer or benign prostatic hyperplasia (BPH) [66,67]. There is also no evidence that testosterone treatment will convert subclinical prostate cancer to clinically detectable prostate cancer (level 4, grade C).
- (3) After initiation of testosterone treatment, patients should be monitored for prostate disease at 3–6 mo, 12 mo, and at least annually thereafter (level 3, grade C). Should the patient's prostate cancer risk be sufficiently high (suspicious finding on DRE, increased PSA, or as calculated using a combination of risk factors noted above), transrectal ultrasound-guided biopsies of the prostate are indicated [73–76] (level 2b, grade A).

Linee guida EAU sulla disfunzione erettile 2010

- 2.3. Treatment of erectile dysfunction

endocrinologic causes for testicular failure have been excluded. Although some data suggest that testosterone administration does not cause prostate cancer, it is currently contraindicated in men with a history of prostate carcinoma or with symptoms of **prostatism**. Close follow-up is necessary, including digital rectal examination, serum prostate-specific antigen testing, and haematocrit assessment as

Distinguere i fatti dai miti – la prostata

- Non vi sono prove che il testosterone endogeno sia associato a patologie prostatiche
- La terapia per deficit di testosterone normalizza lo sviluppo prostatico, pertanto un aumento iniziale del volume della prostata e del PSA è fisiologico e può essere previsto
- Sulla base delle attuali evidenze scientifiche e mediche, la terapia per la cura dell'ipogonadismo con dosaggio fisiologico di testosterone, a seguito di corretta diagnosi e dietro monitoraggio appropriato in conformità con le linee guida, è da considerarsi ragionevolmente sicura

Separare i fatti dal mito

- Timore che la terapia testosteronica sia associata a un aumento del rischio di cancro alla prostata
- La letteratura attuale non fornisce alcuna evidenza di un rapporto causa-effetto tra testosterone endogeno o terapia sostitutiva con T e sviluppo di cancro alla prostata.