# Testosterone transdermico per il calo della libido premenopausale

**Data** 04 gennaio 2009
**Categoria** ginecologia

Il testosterone alla dose di 90 µl/die, somministrato per via transdermica in spray predosato, aumenta l'appagamento sessuale soggettivo di donne in pre-menopausa con calo della libido e livelli ridotti di testosterone libero.

I livelli di testosterone nella donna si riducono con il progredire dell'età e non cambiano durante la menopausa. La terapia a base di testosterone sembra migliorare il benessere sessuale delle donne nel periodo postmenopausale, mentre i dati disponibili circa gli effetti del testosterone nel periodo premenopausale sono limitati.
Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato versus placebo, dose-ranging, realizzato in 6 centri medici australiani, ha valutato gli effetti di testosterone esogeno somministrato con spray pre-dosato (*) per via transdermica in donne in premenopausa che riferivano diminuzione della funzione sessuale. I soggetti sono stati arruolati tra settembre 2003 e maggio 2004 utilizzando radio e stampa per pubblicizzare il progetto di studio e interviste telefoniche per verificare le caratteristiche delle pazienti.
I criteri di inclusione comprendevano: età tra 35 e 45 anni, stato premenopausale (ciclo mestruale regolare e livelli di FSH inferiori a 40 U/L), indice di massa corporea tra 18 e 32 kg/m2, essere sessualmente attive (>=1 atto sessuale ogni 28 giorni), ridotta funzione sessuale (punteggio <42 utilizzando la Sabbatsberg Sexual Self-Rating Scale), nessuna evidenza di depressione maggiore (punteggio <28 sulla scala Beck Depression Inventory) e livelli mattutini di testosterone libero =3.8 pmol/L (=<1.1 pg/mL). Infine, mediante un questionario, si accertava che le pazienti avessero sperimentato una reale riduzione dell'appagamento sessuale. Sono state escluse tutte le donne che stavano pianificando una gravidanza o stavano allattando, avevano problemi di relazione, scarsa affinità con il partner, sensazioni dolorose durante il coito, trattamenti farmacologici antidepressivi nelle 8 settimane di screening o assumevano farmaci con nota interferenza con la funzione sessuale (beta-bloccanti, alfa-bloccanti) o avevano storia di trattamento con farmaci androgeni.
A tutte le partecipanti è stato chiesto di effettuare un test di gravidanza allo screening e di utilizzare un sistema contraccettivo riconosciuto dal punto di vista medico, compresi i contraccettivi orali. Per quattro settimane hanno poi completato un diario per caratterizzare la funzione sessuale basale. Infine, è stato effettuato da tutti i soggetti arruolati un trattamento con placebo per 16 settimane, seguito da 4 settimane di sospensione della terapia prima di iniziare lo studio. Le partecipanti sono state randomizzate a ricevere 3 diversi dosaggi giornalieri di testosterone in formulazione da 50 µg/µl (2x90 µl; 90 µl; 56 µl) o placebo, in spray predosato con nebulizzazione sull'addome per 16 settimane.
L'end point primario era la frequenza di eventi sessuali soddisfacenti (ESS) annotati nel diario dalle pazienti alla 16a settimana. End point secondari erano, invece, la valutazione della frequenza di ESS alle settimane 4, 8, 12, e 20, della frequenza degli eventi sessuali totali, la media (calcolata per ogni periodo di 28 giorni) composita e i punteggi delle scale Sabbatsberg Sexual Self-Rating Scale e Psychological General Well-Being Index. La tollerabilità è stata valutata come frequenza di eventi avversi nei tre gruppi di trattamento attivo contro placebo, con particolare attenzione a quelli di natura androgenica.
Sono state arruolate nello studio 261 donne, di età media intorno ai 40 anni, delle quali 64 randomizzate a placebo, 66 a testosterone 56 µl, 64 a testosterone 90 µl e 67 a testosterone 90x2 µl.
Il numero medio di ESS nei 28 giorni alla 16a settimana è risultato statisticamente maggiore nelle donne trattate con la dose intermedia di testosterone (90 µl/die) rispetto a placebo (media dei minimi quadrati: 2.48 vs 1.70 ESS; event rate ratio :1.49 ). La frequenza di ESS nei soggetti trattati con la dose maggiore (90x2 µl/die) e inferiore (56 µl/die) di testosterone non è risultata significativamente diversa da quella del gruppo placebo. Il rate ratio, basato sul rapporto delle medie dei quadrati minimi di ESS durante le settimane dalla quarta alla sedicesima per ciascun gruppo di trattamento, ha mostrato aumenti significativi o al limite della significatività statistica in tutti i gruppi trattati con testosterone rispetto a placebo (RR : 1.38; 1.00 – 1.92; p=0.052; RR : 1.48; 1.07-2.06, p=0.018; RR : 1.34; 0.97-1.86, p=0.081).
Alla 16a settimana il 95% delle pazienti trattate con 90 µl/die di testosterone mostrava livelli di testosterone libero inferiori al limite superiore del range di normalità stabilito per le donne. L'evento avverso più frequente è stato ipertricosi, dose-correlata e spesso limitatamente al sito di applicazione. Altri eventi comprendevano cefalea, acne, nausea e dismenorrea.
Tra i limiti dello studio gli autori riportano la durata troppo breve del periodo di trattamento e il rilevante effetto placebo.

Gli autori concludono che testosterone 90 µl/die (ma non le dosi da 90x2 µl/die e 56 µl/die), somministrato per via transdermica in spray predosato, aumenta di una media di 0.8 EES al mese l'appagamento sessuale soggettivo di donne in pre-menopausa con calo della libido e livelli ridotti di testosterone libero. In considerazione del fatto che gli EES aumentano praticamente di 1 evento al mese e che nello studio è stato osservato un importante effetto placebo, i risultati ottenuti possono essere considerati preliminari, da approfondire in studi più ampi, e non rilevano un'associazione sufficientemente solida da sostenere la diffusione dell'uso di questa formulazione di testosterone tra le donne in premenopausa.

(*) In Italia non sono disponibili spray predosati per la somministrazione transdermica di testosterone nella donna affetta

da ridotta funzione sessuale pre- o postmenopausale. Esistono, con una indicazione simile (disturbo del desiderio sessuale ipoattivo), dei sistemi transdermici (cerotti) che rilasciano concentrazioni di testosterone pari a 300 mcg/24 ore.

**Commento**

Secondo Rosemary Basson, autrice di un editoriale di commento, il miglioramento minimo osservato per l'outcome primario e la mancanza di una correlazione dose-effetto solleva la questione se il testosterone abbia un effetto reale o meno sulla funzione sessuale nella donna. Il razionale d'impiego di testosterone si basa sull'osservazione di alcuni ricercatori che i livelli di ormone androgeno si riducono nella donna nel corso della vita, mentre altri studi (ma non tutti) hanno osservato una riduzione del desiderio sessuale femminile associata all'età. Tuttavia, per nessun ormone androgeno le concentrazioni plasmatiche si correlano con il desiderio, la funzione o l'appagamento sessuale nella donna. Nonostante i benefici minimi di testosterone osservati nello studio di Davis et al., è importante considerare – prosegue Basson - se livelli relativamente bassi di testosterone siano responsabili della disfunzione sessuale in queste donne. Esse hanno comunque avuto esperienze sessuali gratificanti, il che suggerisce che gli ormoni sessuali (o altri fattori biologici) non costituiscono una causa importante di disfunzione sessuale in occasioni in cui il sesso non è soddisfacente. Basson, in accordo con gli autori dell'articolo, raccomanda cautela nella diffusione dell'uso di testosterone spray predosato in donne in premenopausa. Il medico dovrebbe valutare primariamente la natura del disturbo sessuale della paziente, successivamente verificare la sua salute mentale, i problemi di relazione e eventuali disfunzioni sessuali del partner. Quindi procedere con una terapia convenzionale (consultare uno specialista sessuologo, ricorrere a psicoterapia etc.). La paziente dovrebbe infine essere consapevole della mancanza di dati di sicurezza a lungo termine nel considerare terapie sperimentali con testosterone per il trattamento del mancato appagamento sessuale che dovesse persistere dopo un periodo ragionevole di terapia convenzionale.

**Dottor Marco Tuccori**

**Riferimentibibliografici**

Davis S et al. Safety and efficacy of testosterone metered-dose trandermal spray for treating decreased satisfaction in premenopausal women. A randomized trial. Ann Int Med 2008,148: 569-77.
Basson R. Testosterone supplementation to improve women's sexual satisfaction: complexities and unknowns. Ann Int Med 2008; 148: 620-1.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]