

ačkoliv žádná nebyla navržena tak, aby systematicky hodnotila kardiovaskulární výsledky a všechny byly nedostatečně obsáhlé a měly krátkou dobu trvání (6–10).

Úřad pro kontrolu potravin a léčiv Spojených států amerických (U. S. Food and Drug Administration; FDA) vydal pokyny 3. března 2015 v reakci na obavy a protichůdné údaje ohledně kardiovaskulární bezpečnosti substituční terapie testosteronem. Bylo doporučeno pomocí klinických studií určit, zda je substituční léčba testosteronem spojena se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod (11). Aktuální zmiňovaná studie pro hodnocení dlouhodobých kardiovaskulárních příhod a účinnosti odezvy u hypogonadálních mužů při substituční terapii testosteronem (The Testosterone Replacement Therapy for Assessment of Long-term Vascular Events and Efficacy Response in Hypogonadal Men; TRAVERSE) byla autory navržena tak, aby určila vlivy substituční terapie testosteronem na výskyt závažných nežádoucích srdečních příhod (major adverse cardiac events; MACE) mezi muži středního a vyššího věku s hypogonadismem a buď již s existujícím kardiovaskulárním onemocněním nebo jeho vysokým rizikem.

Metoda

Návrh a dohled studie

Tým autorů provedl randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii na 316 pracovištích klinických studií ve Spojených státech amerických (USA). Studie byla financována konsorciem výrobců testosteronu a byla pod dohledem Cleveland Clinic Coordinating Center for Clinical Research (C5Research) s podporou smluvní výzkumné organizace. Protokol studie byl navržen výkonným výborem a sponzorem. Národní a institucionální regulační a etické orgány schválily protokol a všichni pacienti poskytli písemný informovaný souhlas. Nezávislý výbor pro sledování údajů a bezpečnosti přezkoumal nezáslepené údaje o bezpečnosti. Klinická databáze byla udržována společností a následně převedena do C5Research pro nezávislé statistické analýzy.

Zkušební populace

K zařazení do studie byli způsobilí muži s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním nebo zvýšeným kardiovaskulárním rizikem

ve věku 45 až 80 let, kteří uváděli jeden nebo více příznaků hypogonadismu včetně snížené sexuální touhy nebo libida, poklesu výskytu spontánní erekce, únavy nebo snížené energie, depresivní nálady, ztráty axilárního nebo stýdkého ochlupení nebo snížené frekvence holení, návalů horka a měli měřené na lačno dvě sérové hladiny testosteronu nižší než 300 ng/dcl (10,4 nmol/l) ve vzorcích krve získaných mezi 5.00–11.00 hod. ráno a s odstupem 48 hodin. Sérové hladiny testosteronu byly měřeny v centrální laboratoři za použití kapalinové chromatografie – tandemové hmotnostní spektrometrie. Kardiovaskulární onemocnění bylo autory definováno jako klinické nebo angiografické prokázání ischemické choroby srdeční (IChS), cerebrovaskulární onemocnění nebo periferní arteriální ischemické choroby. Zvýšené kardiovaskulární riziko bylo definováno jako přítomnost tří nebo více z následujících rizikových faktorů: arteriální hypertenze, dyslipidemie, současně kouření, 3. stadium chronického onemocnění ledvin, diabetes mellitus, zvýšená hladina C-reaktivního proteinu vysoké senzitivity, věk 65 let nebo starší nebo Agatstonovo koronární kalciové skóre nad 75. percentilem pro věk a rasu. Kritéria vyloučení zahrnovala: vrozený nebo získaný těžký hypogonadismus definovaný jako hladina testosteronu < 100 ng/dcl (3,5 nmol/l), anamnézu karcinomu prostaty nebo benigní hyperplazie prostaty, zvýšenou hladinu prostatického specifického antigenu (PSA) nad 3 ng/ml, trombofilii a selhání srdeční činnosti. Pacienti nemohli být zařazení do 4 měsíců po akutním koronárním syndromu, cévní mozkové příhodě (CMP), nebo koronární i periferní revaskularizaci nebo do 6 měsíců po léčbě testosteronem či androgenními steroidy.

Design studie

Pacienti byli týmem náhodně přiřazeni v poměru 1 : 1 k denní transdermální aplikaci 1,62% testosteronového gelu nebo odpovídajícímu placebo gelu dodávanému v dávkovacích pumpách. Randomizace byla provedena podle přítomnosti nebo nepřítomnosti preexistujícího kardiovaskulárního onemocnění. Aby se zabránilo odslepení, pacienti ani tým provádějící studii neznali hladiny testosteronu po vstupním stavu měřené v centrální laboratoři. Úpravy dávky k udržení hladin testosteronu mezi 350 a 750 ng/dcl (12,1 až 26,0 nmol/l) nebo reakce na

hematokrit vyšší nad 54% byly řízeny centrálně pomocí automatizovaného algoritmu. Pacienti, kteří byli náhodně přiřazeni k placebo, podstoupili předstírané úpravy dávky k udržení zaslazení. Testosteron nebo placebo byly vysazeny u pacientů s hladinami testosteronu, které přesahovaly 750 ng/dcl (26,0 nmol/l) nebo s hematokritem, který přesahoval 54% i po úpravě na nejnižší dávku, stejně jako u pacientů, kteří měli nově stanovenou diagnózu karcinomu prostaty, nebo u nichž bylo shledáno riziko sebevraždy. V opačném případě měla přidělená intervence pokračovat po dobu trvání studie. Hodnotitelé obdrželi specifické pokyny týkající se péče a doporučení k dalšímu specializovanému vyšetření u pacientů se zvýšenou hladinou PSA.

Cílové parametry

Primárním cílovým parametrem kardiovaskulární bezpečnosti byla doba od randomizace do prvního výskytu jakékoli složky MACE, která byla hodnocena jako kombinace následujících: 1. úmrtí z kardiovaskulárních příčin, 2. infarkt myokardu bez fatálního následku, 3. mozková příhoda bez fatálního následku. Sekundární cílový parametr kardiovaskulární bezpečnosti byl první výskyt jakékoli složky skupiny úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu bez fatálního následku, cévní mozkové příhody bez fatálního následku nebo koronární revaskularizace během analýzy do příhody. Terciární cílový parametr zahrnoval úmrtí z jakéhokoli příčiny, hospitalizaci nebo urgentní ošetření pro srdeční selhání, periferní arteriální revaskularizaci a žilní tromboembolické příhody. Nezávislá komise pro klinické příhody, jejíž členové nebyli obeznámeni o přidělení do zkušebních skupin, posuzovala všechny kardiovaskulární cílové parametry.

Statistická analýza

V této studii autoři a jejich tým použili COXův proporcionální regresní model k odhadu poměru rizik a jeho oboustranného 95% intervalu spolehlivosti pro primární cílový parametr s testosteronem ve srovnání s placebem. Dále s úpravou na preexistující kardiovaskulární onemocnění.

Studie byla navržena tak, aby byla ukončena poté, co bylo docíleno 256 případů z hodnocených primárních cílových parametrů. Populace s plnou analýzou se skládala ze všech pacientů, kteří podstoupili randomizaci. Kontrolní popula-