

ce se skládala ze všech pacientů, kteří podstoupili randomizaci a dostali alespoň jednu dávku testosteronu nebo placebo. Primární analýza zahrnovala kontrolní populaci a byla opakována v podpůrné analýze zahrnující populaci s úplnou analýzou. Hlavní analýza citlivosti zahrnovala MACE, které se vyskytly během období od randomizace do 365 dnů po poslední dávce léčiva.

## Výsledky

### Pacienti

Podle studie byl první pacient zařazen 23. května 2018. Celkem 5 246 pacientů podstoupilo randomizaci, a 20 pacientů bylo vyloučeno z úplné analýzy populace z důvodu duplicitního zařazení zahrnujícího celkem 42 identifikačních čísel pacientů. Z 5 204 pacientů v populaci s plnou analýzou jich bylo 2 601 přiděleno k léčbě testosteronem a 2 603 k léčbě placebem. Kontrolní populace zahrnovala 5 198 pacientů, kteří dostali alespoň jednu dávku testosteronu nebo placebo (2 596 pacientů ve skupině léčené testosteronem a 2 602 ve skupině léčené placebem). V dubnu 2019 ukázala autorům zaslepená data z první skupiny léčených 2 669 pacientů souhrnný výskyt primárních příhod pod předpokládanou četností 1,5 % za rok. Proto výkonný výbor a zadavatel studie dne 31. května 2019 ukončili zařazení pacientů, kteří byli kvalifikováni na základě kardiovaskulárních rizikových faktorů a následně do studie byli zařazení pouze pacienti s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním.

Následně na základě zaslepeného hodnocení souhrnné aktuální míry závažných nežádoucích srdečních příhod byl nábor ukončen 1. února 2022 a návštěvy na konci zkušebního období začaly po 31. květnu 2022. Při ukončení následného sledování se vyskytlo 372 příhod primárního cílového parametru a 306 příhod primárního cílového parametru příhod se kvalifikovalo pro analýzu hlavní citlivosti.

Do studie bylo zařazeno 2 847 pacientů s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním a 2 357 pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Vstupní střední hladina testosteronu v séru byla 227 ng/dcl (7,8 nmol/l) v celé studijní skupině skupiny. Demografické charakteristiky byly reprezentativní pro populaci mužů středního a staršího věku s hypogonadismem a vysokým rizikem kardiovaskulárních

příhod. Ve skupině léčené testosteronem bylo průměrné trvání léčby 21,8 a sledování 33 měsíců. Ve skupině léčené placebem to bylo 21,8 měsíců trvání léčby a 33 měsíců sledování. Celkem 61,4% pacientů ve skupině užívající testosteron přerušila podávání testosteronu. Ve skupině s placebem 61,7% pacientů vysadila placebo.

### Koncové parametry hodnocení

Průměrná denní dávka testosteronu byla  $65 \pm 22$  mg. Po 12 měsících byl střední nárůst sérových hladin testosteronu od výchozí hodnoty 148 ng/dcl (5,1 nmol/l) ve skupině s testosteronem, ve srovnání se zvýšením o 14 ng/dcl (0,5 nmol/l) ve skupině s placebem. První posuzovaná závažná srdeční příhoda se vyskytla u 182 pacientů (7,0%) ve skupině léčené testosteronem a u 190 pacientů (7,3%) ve skupině léčené placebem. V hlavní analýze citlivosti (s přezkoumáním údajů o příhodách, které se vyskytly > 365 dní po poslední dávce) se primární posuzovaná nežádoucí příhoda vyskytla u 154 pacientů (5,9%) ve skupině léčené testosteronem a u 152 pacientů (5,8%) ve skupině léčené placebem. Mezi studijními skupinami nebyly pozorovány žádné zjevné klinicky významné rozdíly ve výskytu sekundárních kardiovaskulárních příhod. Vyšší incidence plicní embolie, která je součástí posuzovaného terciálního kontrolního parametru žilních tromboembolických příhod, se vyskytla ve skupině s testosteronem více než ve skupině s placebem (0,9% vs. 0,5%).

### Nežádoucí účinky

Karcinom prostaty byl během analýzy zjištěn u 12 pacientů (0,5%) ve skupině léčené testosteronem a u 11 pacientů (0,4%) ve skupině léčené placebem. Zvýšení hladin PSA oproti vstupnímu stavu bylo větší u pacientů ve skupině léčené testosteronem (0,20–0,61 ng/ml) než u pacientů ve skupině léčené placebem (0,08–0,90 ng/ml). Změna středního systolického krevního tlaku oproti výchozímu stavu za 6 měsíců byla 0,3 mmHg ve skupině léčené testosteronem a 1,5 mmHg ve skupině léčené placebem. Arytmie bez fatálního následku vyžadující intervenci se vyskytla u 134 pacientů (5,2%) ve skupině léčené testosteronem a u 87 pacientů (3,3%) ve skupině léčené placebem, fibrilace síní se vyskytla u 91 pacientů ve skupině léčené testosteronem (3,5%) a u 63 pacientů

(2,4%) ve skupině užívajících placebo a akutní poškození ledvin (ARI) se vyskytlo u 60 pacientů (2,3%) ve skupině léčené testosteronem a 40 pacientů (1,5%) ve skupině léčené placebem.

## Diskuze

Tato randomizovaná, placebem kontrolovaná studie byla provedena s cílem řešit nejistotu, zda substituční terapie testosteronem u mužů středního a staršího věku s hypogonadismem zvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod. Do studie autoři zahrnuli muže s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním nebo s vícečetnými kardiálními rizikovými faktory, u kterých bylo zvýšené riziko nežádoucích kardiovaskulárních příhod.

Mezi pacienty, kteří dostávali testosteron nebo placebo v průměrné době 22 měsíců, byla testosteronová substituční terapie noninferiorní ve srovnání s placebem stran výskytu MACE. Poměr rizik pro primární cílový parametr byl 0,96, což podporuje nález noninferiority, který byl týmem potvrzen v analýzách citlivosti s úpravou vlivu přerušeni nebo vysazení testosteronu nebo placebo.

Úřad FDA zahájil přezkoumání kardiovaskulární bezpečnosti testosteronových přípravků v roce 2010 poté, co byla malá placebem kontrolovaná studie předčasně ukončena z důvodu zvýšeného výskytu kardiovaskulárních příhod u pacientů, kteří dostávali testosteronovou terapii (12). Následné metaanalýzy však přinesly rozdílné výsledky a většina, včetně nedávné metaanalýzy na úrovni pacienta, tyto nálezy nepotvrdila (13). Kardiovaskulární příhody v těchto studiích nebyly posuzovány jednotně. Definice byly široké, nekonzistentní a studie nebyly adekvátně uzpůsobeny hodnocení kardiovaskulárních rizik.

Téměř polovina pacientů zařazených do aktuální studie byla ve věku 65 let nebo starších a více než polovina měla preexistující kardiovaskulární onemocnění. 372 hodnocených primárních cílových příhod, které se vyskytly v této studii, bylo co do počtu podle autorů větší než ve všech předchozích randomizovaných studiích s testosteronem. Výskyt plicní embolie byl vyšší u pacientů léčených testosteronem než u placebo. Ačkoli většina hlášených případů trombózy spojené s léčbou testosteronem byla u mužů se základní trombofilií, metaanalýza randomizovaných studií neprokázala souvislost mezi žilními