

Effects of testosterone replacement on electrocardiographic Parameters in men: findings from two randomized trials

Gagliano-Jucá1 T, İçli TB, Pencinal KM, Li1 Z, Tapper J, Huang G, Travison TG, Tsitouras P, Mitchell Harman S, Storer TW, Bhasin S, Basaria S

J Clin Endocrinol Metab; 2016 DOI:10.1210/jc.2016-3669

RIASSUNTO

Context: Endogenous testosterone levels have been negatively associated with QTc interval in small case series; the effects of testosterone therapy on electrocardiographic parameters have not been evaluated in randomized trials. **Objective:** To evaluate the effects of testosterone replacement on corrected QT interval (QTcF) in two randomized controlled trials. **Participants:** Men with pre- and post-randomization electrocardiograms (ECGs) from the Testosterone and Pain (TAP) and the Testosterone Effects on Atherosclerosis in Aging Men (TEAAM) Trials. **Interventions:** Participants were randomized to either placebo or testosterone gel for 14 weeks (TAP) or 36 months (TEAAM). ECGs were performed at baseline and at the end of interventions in both trials; in the TEAAM trial ECGs were also obtained at 12 and 24 months. **Outcomes:** Difference in change in the QTcF between testosterone and placebo groups was assessed in each trial. Association of changes in testosterone levels with changes in QTcF was analyzed in men assigned to the testosterone group of each trial. **Results:** Mean total testosterone levels increased in the testosterone group of both trials. In the TAP trial, there was a non-significant reduction in mean QTcF in the testosterone group compared to placebo (effect size= -4.72 ms; p=0.228) and the changes in QTcF were negatively associated to changes in circulating testosterone (p=0.036). In the TEAAM trial, testosterone attenuated the age-related increase in QTcF seen in the placebo group (effect size= -6.30 ms; P<0.001). **Conclusion:** Testosterone replacement attenuated the age-related increase in QTcF duration in men. The clinical implications of these findings require further investigation. **PRECIS:** Testosterone replacement in men with low or low-normal serum testosterone concentrations was not associated with prolongation of QTcF duration.

COMMENTO

Lo studio ha valutato l'effetto della terapia sostitutiva con testosterone sui parametri elettrocardiografici, in particolare sul QTcF, nell'ambito di due trial clinici randomizzati: il TAP (*Testosterone and Pain*) ed il TEAAM (*Testosterone Effects on Atherosclerosis in Aging Men*). In entrambi i trial, i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con placebo o con testosterone gel, rispettivamente per 14 settimane (TAP) o 36 mesi (TEAAM). L'ECG veniva effettuato al baseline ed alla fine dello studio, valutando l'associazione tra i livelli di testosterone e le modifiche nel QTcF. Nello studio TAP, si evidenziava una riduzione non statisticamente significativa del QTcF medio nel gruppo testosterone rispetto al placebo, oltre ad un'associazione negativa tra le modifiche dello stesso ed i livelli di testosterone. Nello studio TEAAM, è stato dimostrato che il testosterone riduceva significativamente l'aumento del QTcF età-correlato.

Il presente studio ha avuto l'obiettivo di valutare uno specifico aspetto relativo alla molto discussa e ancora aperta questione della *safety* cardiovascolare della terapia con testosterone. Gli autori hanno dimostrato, per la prima volta in uno studio randomizzato, che la terapia con testosterone riduce l'aumento del QTcF età-correlato, confermando i risultati degli studi osservazionali precedenti che mostravano una correlazione inversa tra i livelli di testosterone ed il QTcF. Questo rappresenta senz'altro il principale merito del lavoro.

L'intervallo QTc è un parametro elettrocardiografico utilizzato come predittore del rischio di aritmia. Un suo prolungamento è stato associato ad un maggiore rischio di tachiaritmia e di morte

improvvisa. Ciononostante, l'impatto clinico dei risultati dello studio descritto dovrà essere oggetto di ulteriori ricerche. Il principale limite dello studio è rappresentato dal fatto che i risultati derivano da analisi secondarie sui dati dei due trial considerati e che gli autori stessi non sono in grado di dare una chiara interpretazione clinica di quanto è stato dimostrato, né dei possibili meccanismi coinvolti.

Daniele Gianfrilli
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sez. di Fisiopatologia Medica ed Endocrinologia
Sapienza Università di Roma
Viale Regina Elena, 324
00161-Roma
e-mail: daniele.gianfrilli@uniroma1.it