

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Editorial: Transdermale

Testosteron-Gele: Eine neue Phase

in der Behandlung des

Hypogonadismus

Nieschlag E

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2003; 10 (Sonderheft

1) (Ausgabe für Österreich), 2-3

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Transdermale Testosteron-Gele: Eine neue Phase in der Behandlung des Hypogonadismus

Während wir heute rasante Entwicklungen in der Medizin gewohnt sind, hat sich die Geschichte des Testosterons gemächlich entwickelt. 86 Jahre vergingen vom experimentellen Nachweis eines für die Männlichkeit verantwortlichen Hormons im Hoden durch Berthold (1849) bis zur Isolierung und chemischen Synthese von Testosteron (1935). Kurz danach wurde Testosteron bereits als subkutaner Pressling in der Klinik eingesetzt, nachdem sich herausstellte, daß Testosteron oral verabreicht (wegen des First-pass-Effektes in der Leber) nicht wirksam ist. Gehalten hat sich diese Applikationsform jedoch bis heute nur in Großbritannien und Australien. Die übrige Welt bevorzugte dann die in den 1950er Jahren entwickelten injizierbaren Ester Testosteronenanthat (vorwiegend in Europa) und Testosteroncyptionat (überwiegend in den USA), die – intramuskulär verabreicht – eine Depotwirkung für 2 bis 3 Wochen entfalten. Obwohl die Kinetik mit anfänglichen supraphysiologischen Serumtestosteronwerten, gefolgt vom allmählichen Abfall, nicht ideal ist [1] und diese Schaukeltherapie von den Patienten als unangenehm empfunden wird, stellten diese Präparate lange die einzige adäquate Therapie des Hypogonadismus dar und sind heute noch in Deutschland die meist verordneten Testosteronpräparate (56 % Marktanteil im Jahre 2001). Erst in der zweiten Hälfte der 1970er Jahre kam oral verabreichtes Testosteronundecanoat dazu, das aus dem Darm unter Umgehung der Leber in die Lymphe resorbiert wird, allerdings wegen der kurzen Halbwertszeit mehrmals täglich eingenommen werden muß [2]. Testosteronsuppositorien erfreuten sich nur geringer Beliebtheit und verschwanden wieder vom Markt.

In den 1980er Jahren „entdeckte“ dann der Kalifornier Virgil Place als transdermalen Applikationsort das Skrotum, das Testosteron mit hoher Avidität resorbiert. Er entwickelte eine auf das Skrotum aufzutragende Filmmatrix, die erstmalig physiologische Serumspiegel erzielte [3], wie sie als therapeutisches Ziel einer Testosteronsubstitution von der WHO angesehen werden [4]. Auch wenn Anwendungsbeobachtungen über 10 Jahre ausgezeichnete Ergebnisse lieferten [5], konnte sich diese Anwendungsform (vielleicht auch wegen des delikaten Auftragungsortes) nicht recht durchsetzen und erhielt bald von anderen transdermalen Systemen Konkurrenz [6]. Diese werden zwar auf die nicht-genitale Haut aufgetragen, müssen aber, um das Stratum corneum zu durchdringen, mit Enhancern arbeiten, die häufig zu Hautirritationen führen. Trotz der günstigen Kinetik konnten die transdermalen Systeme insgesamt bis ins Jahr 2001 nur 12 % des Marktes in Deutschland erobern.

Die neueste Entwicklung sind nun hydroalkoholische transdermale Testosteron-Gele. Sie haben den Vorteil, kurz nach dem Auftragen auf die Haut nicht mehr sicht- und fühlbar zu sein, produzieren die erwünschten physiologischen Serumspiegel und sind zur Substitution des Hypogonadismus geeignet. Wie die in diesem Heft zusammengefaßten Arbeiten zeigen, wird nach wenigen Tagen der Anwendung des Androgels ein „steady state“ der Testosteronwerte im Blut erreicht und es resultieren – bei richtiger Dosierung – physiologische Serumspiegel. Auch Estradiol und DHT steigen an, so daß zum Beispiel auch das von Testosteron und Estradiol abhängige Knochengewebe anabole Effekte zeigt (Zunahme der Osteoblasten- und Abnahme der Osteoklastenaktivität sowie Zunahme der Knochendichte). Der deutliche Anstieg des DHT blieb im Untersuchungszeitraum von 6 Monaten ohne negative Wirkung auf die Prostata, trägt aber sicher zur Gesamtandrogenaktivität bei. Auch die übrigen testosteronabhängigen Funktionen wurden positiv beeinflusst: Libido und sexuelle Aktivität, Hämatokrit und Hämoglobin, Muskelkraft (besonders der Beine) und Muskelmasse bei Abnahme des Fettgehaltes.

Allerdings ist damit das Ende der Geschichte des Testosterons nicht erreicht. An weiteren Darreichungsformen wird gearbeitet. Unter den kurzwirkenden Präparaten ist bukkales Testosteron zu erwähnen [7]. Zu den langwirkenden Optionen gehören Testosteron-Mikrosphären [8] und intramuskulär verabreichtes Testosteronundecanoat. Letzteres eröffnet die Möglichkeit, durch eine Injektion ein für 10 bis 12 Wochen ausreichendes Depot mit Serumspiegeln im Normbereich zu setzen [9]. Damit wird dieses Präparat nicht nur für die Behandlung des Hypogonadismus, sondern auch für den Einsatz zur hormonellen männlichen Kontrazeption attraktiv [10], deren Grundkomponente Testosteron ist.

Ferner arbeitet die Pharmaindustrie an „Selektiven Androgenrezeptor Modulatoren (SARMs)“, die die Testosteronwirkung selektiv nur in bestimmten Geweben, nicht aber in anderen entfalten sollen, z. B. in der Muskulatur, nicht aber in der Prostata. Bereits in den 50er und 60er Jahren gab es derartige Bemühungen, aus denen die vielfältigen Anabolika resultierten, die die ursprünglichen Erwartungen nicht erfüllten und heute wieder fast ganz aus der Klinik verschwunden sind. Ein weiteres Beispiel ist das 7 α -Methyltestosteron, das wegen der Lebertoxizität zumindest in Europa obsolet geworden ist. Allerdings gehen die heutigen Versuche von neuen Kenntnissen über die molekulare Biologie des Rezeptors aus und haben damit eine andere Basis. Wir warten mit Spannung.

Zunächst bleibt die Forderung der WHO nach „natürlichem Testosteron in physiologischen Serumkonzentrationen“ als therapeutisches Ziel der Testosteronsubstitution bestehen [4] und diese Forderung wird von den Gelen erfüllt. Von den Gelen könnte allerdings eine Gefahr ausgehen, die wir von bisherigen Testosteron-Präparaten nicht kannten: die Übertragung auf andere Personen, insbesondere Frauen, bei innigem Hautkontakt. Wie die Erfahrung mit Androgel in den USA und unsere Versuche mit einem neuen hydroalkoholischen Gel zeigen [11, 12], ist diese Gefahr jedoch als sehr gering einzuschätzen, da das nach Verdunstung des Alkohols auf der Haut verbleibende Testosteron nicht auf andere Personen übertragen wird. Um ganz sicher zu gehen, kann die Haut nach Verdunstung abgewaschen werden.

Von den neuen Präparaten und jetzt vor allem von den Testosteron-Gelen profitieren die hypogonadalen Patienten, die die mit transdermalen Applikationsformen erzielten gleichmäßigen Serumspiegel zu schätzen wissen. Erhöhte Lebensqualität resultiert. Ob sich die Pharmafirmen aber auf die kostspieligen Neuentwicklungen eingelassen hätten, wenn sie nur die relativ kleine Gruppe von hypogonadalen Patienten im Visier gehabt hätten, ist unwahrscheinlich. Die neuen langwirksamen Testosteron-Depotinjektionen werden auch im Hinblick auf die Anwendung bei der hormonellen männlichen Kontrazeption entwickelt

[10]. Bei den kurzwirkenden transdermalen Präparaten wird sicher auch an einen Einsatz beim „alternden Mann“ gedacht. Aber eine Indikation für Testosteron „alternder Mann“ gibt es nicht. Wohl wurde bereits früher in kleineren Querschnittstudien (z. B. [13]) und jüngst in großen Längsschnittuntersuchungen nachgewiesen, daß das Testosteron im Mittel aller untersuchten Männer mit zunehmendem Alter allmählich abfällt [14, 15]; der Anteil der Männer, deren Testosteronspiegel in den pathologischen (= hypogonadalen) Bereich absinkt, bleibt jedoch relativ gering. Da diese Form des Hypogonadismus sowohl Zeichen des primären wie auch des sekundären Hypogonadismus aufweist, ist es gerechtfertigt, von einer dritten Form zu sprechen, die wir mit dem Begriff „Altershypogonadismus“ oder „late-onset-hypogonadism“ belegt haben [16, 17]. Die Symptome können multifaktoriell bedingt sein. Daher muß sichergestellt sein, daß sie tatsächlich auf einen Altershypogonadismus zurückzuführen sind. Selbst in unserer spezialisierten Sprechstunde weisen weniger als die Hälfte der über derartige Symptome klagenden älteren Männer tatsächlich einen Testosteronmangel auf. Aber nur bei den älteren Patienten mit nachgewiesenem Testosteronmangel (< 12 nmol/L) ist eine Testosteronsubstitution indiziert, vorausgesetzt, daß keine Kontraindikation wie ein Prostatakarzinom besteht, und kann nur bei diesen Patienten zu einer Besserung führen. Gerade beim alternden hypogonadalen Mann sind Präparate wie die transdermalen Gele geeignet, da die Testosteronwirkung nach Absetzen sofort eliminiert wird, wenn Testosteron-bedingte Nebenwirkungen dies erforderlich machen [18].

In dieser restriktiven Haltung stimmen auch die von verschiedenen, sich mit dem alternden Mann befasenden Arbeitsgruppen verfaßten Richtlinien überein [17, 19]. Der klinisch tätige Arzt ist gut beraten, sich an diese Richtlinien zu halten und eine regelmäßige Überwachung dieser Therapie vorzunehmen (insbesondere in bezug auf allgemeines Wohlbefinden, Blutbild, Prostata und PSA) [20]. Die Verwendung von Testosteron darf allerdings nicht die einzige Maßnahme bei diesen Patienten sein, gesunder Lebensstil (Ernährung, Bewegung, Verzicht auf Rauchen), Minimierung von Risikofaktoren (Übergewicht, hoher Blutdruck, hohe Lipide) sowie Sanierung von chronischen Krankheiten (Diabetes, COPD etc.) sind sicher ebenso wichtig.

Ob darüber hinaus der alternde Mann mit noch normalen Testosteron-Werten, die aber unter seinen in jüngeren Jahren bestehenden Werten liegen, von einer Testosterontherapie profitieren würde, wird gegenwärtig sehr kontrovers diskutiert [21, 22] und kann nur durch umfangreiche Studien entschieden werden. Eine solche Studie mit 6.000 Männern in 40 Zentren war in den USA geplant, wurde aber im Sommer 2002 von den NIH wieder abgesagt, da die Vorteile und Risiken einer solchen Therapie nicht klar genug zu definieren seien. Die Forscher sind zwar anderer Meinung, zunächst aber müssen wir weiter abwarten und uns an den Vorteilen freuen, die die neuen Testosteron-Applikationsformen den Patienten mit primärem, sekundärem oder Altershypogonadismus bringen.

*Prof. Dr. Eberhard Nieschlag, FRCP
Institut für Reproduktionsmedizin der Universität Münster*

Literatur:

- Behre HM, Nieschlag E. Comparative pharmacokinetics of testosterone esters. In: Nieschlag E, Behre HM (eds). Testosterone: Action, deficiency, substitution. 2nd edition. Springer, Heidelberg, 1998; 329–348.
- Nieschlag E, Mauss J, Coert A, Kicovic P. Plasma androgen levels in men after oral administration of testosterone or testosterone undecanoate. *Acta Endocrinol* 1975; 79: 366.
- Bals-Pratsch M, Langer K, Place VA, Nieschlag E. Substitution therapy of hypogonadal men with transdermal testosterone over one year. *Acta Endocrinol* 1988; 118: 7–13.
- WHO, Nieschlag E, Wang Ch, Handelsman DJ, Swerdloff RS, Wu FCW, Einer-Jensen N, Waites GMH. Guidelines for the use of androgens. WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Geneva, 1992.
- Behre HM, v. Eckardstein S, Kliesch S, Nieschlag E. Long-term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone over seven to ten years. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 629–35.
- Meikle AW. A permeation-enhanced non-scrotal testosterone transdermal system for the treatment of male hypogonadism. In: Nieschlag E, Behre HM (eds). Testosterone: Action, deficiency, substitution. 2nd edition. Springer, Heidelberg, 1998; 389–422.
- Dobs AS, Hoover DR, Chen MC, Allen R. Pharmacokinetic characteristics, efficacy, and safety of buccal testosterone in hypogonadal males: a pilot study. *J Clin Metab* 1998; 83: 399–404.
- Amory JK, Anawalt BD, Blaskovich PD, Gilchrist J, Nuwayser ES, Matsumoto AM. Testosterone release from a subcutaneous, biodegradable microcapsule formulation (Viatrel) in hypogonadal men. *J Androl* 2002; 23: 84–91.
- v. Eckardstein S, Nieschlag E. Treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks. *J Androl* 2002; 23: 419–25.
- Kamischke A, Heuermann T, Krüger K, v. Eckardstein S, Schell-schmidt S, Rübiger A, Nieschlag E. An effective hormonal male contraceptive using testosterone undecanoate with oral or injectable norethisterone preparations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 530–9.
- Rolf C, Kemper S, Lemmnitz G, Eickenberg U, Nieschlag E. Pharmacokinetics of a new transdermal testosterone gel in gonadotropin-suppressed normal men. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 1–7.
- Rolf C, Knie U, Lemmnitz G, Nieschlag E. Potential interperson testosterone transfer after topical application of a newly developed testosterone gel preparation. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 637–41.
- Nieschlag E, Lammers U, Freischem CW, Langer K, Wicks EJ. Reproductive functions in young fathers and grandfathers. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 676.
- Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ, McKinlay JB. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Metab* 2002; 87: 589–98.
- Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724–31.
- Zitzmann M, Nieschlag E. Der Altershypogonadismus des Mannes: Diagnose und Therapie. *Reproduktionsmedizin* 2002; 18: 241–6.
- Morales A, Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. *Aging Male* 2002; 5: 74–86.
- Nieschlag E. VII: If testosterone, which testosterone? Which androgen regimen should be used for supplementation in older men? Formulation, dosing, and monitoring issues. In: Bhasin S, Bagatell CJ, Bremner WJ, Plymate SR, Tenover JL, Korenman SG, Nieschlag E (eds). Therapeutic perspective – Issues in testosterone replacement in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3443–5.
- Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Der alternde Mann“ der Deutschen Gesellschaft für Andrologie, der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Konsensuspapier „Der alternde Mann“. *Reproduktionsmedizin* 2000; 16: 439–40.
- Nieschlag E, Behre HM. Therapie mit Testosteron. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg). *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. 2. Auflage. Springer, Heidelberg, 2000; 349–66.
- Bhasin S, Buckwalter JG. Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not yet come. *J Androl* 2001; 22: 718–31.
- Report of National Institute on Aging Advisory Panel on Testosterone Replacement in Men. *J Clin Endocr Metab* 2001; 86: 4611–4.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)