

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Langzeit-Pharmakokinetik von
transdermalem Testosterongel bei
Männern mit Hypogonadismus**

Swerdloff RS, Berman N

Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A

Longstreth JA, Matsumoto AM

Snyder PJ, Wang C, Weber T

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2003; 10 (Sonderheft

1) (Ausgabe für Österreich), 5-17

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

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



LANGZEIT-PHARMAKOKINETIK VON TRANSDERMALEM TESTOSTERONGEL BEI MÄNNERN MIT HYPOGONADISMUS*

ZUSAMMENFASSUNG

Die transdermale Verabreichung von Testosteron bietet eine wirksame Alternative zu Androgen-haltigen Injektionspräparaten. Transdermale Testosteronpflaster normalisieren die Testosteronserumspiegel und vermindern oder beseitigen die Symptome des Androgenmangels bei Männern mit Hypogonadismus. Allerdings ist die Akzeptanz des geschlossenen Systems, wie es ein Testosteronpflaster darstellt, durch Hautirritationen und/oder mangelhafte Haftung eingeschränkt. Testosterongele wurden als Darreichungsform vorgeschlagen, um diese Probleme zu minimieren. In dieser Studie untersuchten wir das pharmakokinetische Profil von 2 Dosen Testosterongel (50 und 100 mg Testosteron) in 5 bzw. 10 g Gel, entsprechend 5 oder 10 mg bioverfügbarem Testosteron pro Tag, nach täglicher Anwendung über 1, 30, 90 und 180 Tage im Vergleich zu einem Penetrationsenhancer-haltigen Testosteronpflaster (2 Pflaster entsprechend 5 mg Testosteron pro Tag) bei 227 Männern mit Hypogonadismus.

Dieses neue 1%ige hydroalkoholische Testosterongel trocknete nach dem Auftragen auf Oberarme, Schultern und Bauch rasch innerhalb von wenigen Minuten, und die Bioverfügbarkeit des angewendeten Testosterons lag bei 9–14 %. Nach 90 Tagen Behandlung mit Testosterongel wurde die Dosis entweder erhöht (von 50 mg auf 75 mg) oder herabgesetzt (von 100 mg auf 75 mg), wenn der erreichte Serumtestosteronspiegel außerhalb des Normalbereichs für erwachsene Männer lag. Der Serumtestosteronspiegel stieg am Tag 1 nach der ersten Anwendung des Testosterongels bzw. des Pflasters rasch in den Normalbereich für erwachsene Männer an. Unsere frühere Studie

hat gezeigt, daß ein Steady-state des Testosteronspiegels 48–72 h nach der ersten Anwendung des Gels erreicht wird. Die pharmakokinetischen Parameter für Gesamt- und freies Testosteron waren an den Tagen 30, 90 und 180 in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Nach wiederholter täglicher Anwendung der Testosteronpräparate über die Dauer von 180 Tagen war der durchschnittliche Testosteronspiegel über 24 h (C_{avg}) in der Gruppe mit 100 mg Testosterongel am höchsten (1,4 bzw. 1,9 mal so hoch wie C_{avg} für 50 mg Testosterongel bzw. für das Testosteronpflaster). Der mittlere Steady-state-Testosteronspiegel blieb während der 180 Tage der Testosterongelanwendung stabil. Die Erhöhung der Testosterongeldosis von 50 auf 75 mg/Tag führte zu keinem signifikanten Anstieg des C_{avg} -Wertes, während die Dosisverminderung von 100 auf 75 mg/Tag den Serumtestosteronspiegel bei den meisten Patienten in den Normalbereich zurückführte. Die Serumspiegel für freies Testosteron verliefen parallel zum Gesamttestosteron und der Anteil des freien Testosterons blieb bei transdermalen Testosteronverabreichung unverändert. Der durchschnittliche Dihydrotestosteronspiegel stieg auf den 1,3-fachen Ausgangswert nach Anwendung des Testosteronpflasters, war jedoch nach Anwendung des Testosterongels mit 50 bzw. 100 mg Wirkstoff pro Tag deutlicher erhöht (3,6- bzw. 4,6-fach), was zu einer geringen, aber signifikanten Erhöhung des Verhältnisses von Dihydrotestosteron zu Testosteron in den beiden Gruppen mit Testosterongel führte. Der Serum-östradiolspiegel stieg an und die Serum-LH- und -FSH-Spiegel wurden in allen Behandlungsgruppen proportional zum Serumtestosteron vermindert; das Serum-SHBG zeigte geringfügige Abnahmen, die aber nur in der Gruppe mit 100 mg Testosterongel signifikant waren.

Aus den Ergebnissen schließen wir, daß die transdermale Testosterongelanwendung den Serumtestosteronspiegel und das freie Testosteron bei Männern mit Hypogonadismus rasch und effizient in den Normalbereich anheben kann. Das transdermale Testosterongel zeichnet sich durch Dosierflexibilität bei nur geringer Inzidenz von Hautreizungen und einer niedrigen Rate an Studienabbrüchen aus.

EINLEITUNG

Für die systemische Anwendung von Steroiden stellt die Haut durchaus ein sinnvolles Medium dar. Transdermale Testosteronpräparate bieten eine gute Möglichkeit, den Serumtestosteronspiegel bei Männern mit Hypogonadismus zu normalisieren und die klinischen Symptome und Langzeitfolgen des Androgenmangels zu verhindern [1–5]. Die derzeit erhältlichen transdermalen Pflaster werden auf die Skrotalhaut (Testoderm) oder auf andere Körperstellen (Androderm und Testoderm TTS) geklebt. Beim Ersteren muß die Skrotalhaut durch Rasieren vorbereitet werden, um eine optimale Haftung des Pflasters zu ermöglichen. Beim nichtskrotalen Pflaster (Androderm), das einen Penetrationsvermittler enthält, kommt es bei etwa einem Drittel der Patienten zu Hautirritationen und 10–15 % der Patienten brechen die Therapie wegen chronischen Hautreizungen ab [6, 7]. Die Vorbehandlung der Anwendungsstelle mit Kortikosteroidcreme soll die Häufigkeit und den Schweregrad der Hautirritationen senken [8]. Das zuletzt zugelassene nichtskrotale Testosteronpflaster (Testoderm TTS) verursacht weniger Hautirritationen (Jucken bei etwa 12 % und Erythem bei 3 % der Patienten), allerdings bereitet die Haftung des Pflasters auf der Haut bei manchen Patienten Probleme [9, 10]. Trotz dieser Ein-

*Nachdruck mit Genehmigung aus: J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4500–10, © 2000 The Endocrine Society. The Endocrine Society is not liable for any errors in translation from the article as originally published.

schränkungen gewährleisten die verschiedenen Testosteronpflaster eine kontinuierliche Testosteronabgabe an den Körper, die den Tagesrhythmus für Testosteron im unteren bis mittleren Normalbereich für erwachsene Männer nachahmt [11–17]. Die Langzeitanwendung der transdermalen Androgenpflaster hat sich als wirksam zur Erhaltung der Sexualfunktion, der sekundären Geschlechtsmerkmale sowie der Knochen- und Muskelmasse bei jüngeren und älteren Männern mit Hypogonadismus erwiesen [5, 18–21].

Testosteron und andere Steroide können auch mittels offener Systeme auf die Haut aufgetragen werden. Wenn Testosteron als hydroalkoholisches Gel auf die Haut aufgetragen wird, trocknet das Gel rasch und das Steroid wird vom *Stratum corneum* aufgenommen, das als Reservoir dient. Dieses Hautdepot gibt Testosteron allmählich über mehrere Stunden hinweg an den Körper ab und führt zu einem Fließgleichgewicht im Blut [22]. Unsere bisherigen Kurzzeitstudien (7–14 Tage) zur Pharmakokinetik von transdermale hydroalkoholischem Gel mit Testosteron sowie mit 5 α -Dihydrotestosteron (DHT) haben gezeigt, daß beide Androgene absorbiert und Spitzenkonzentrationen der verabreichten Androgene 18–24 Stunden nach der ersten Anwendung erreicht wurden. Unter fortgesetzter Anwendung des Gels über 7–14 Tage kam es zur Aufrechterhaltung der Steady-state-Serumkonzentrationen beider Androgene [23, 24]. Etwa 9–14 % des im Gel enthaltenen Testosterons sind bioverfügbar [24]. Wir konnten auch zeigen, daß die Anwendung des Testosterongels (10 g/Tag) an einem bzw. vier verschiedenen Hautbezirken zu einem Serumtestosteronspiegel im oberen Normalbereich führte, wobei der Serumspiegel bei Anwendung an vier verschiedenen Stellen um etwa 23 % höher lag. In den über 7 und bis zu 14 Tagen durchgeführten Studien verursachte weder Testosteron- noch DHT-Gel Hautirritationen bei der

kleinen Gruppe von untersuchten Patienten [23, 24]. In der vorliegenden Studie haben wir die Pharmakokinetik und Verträglichkeit von zwei Dosen Testosterongel (AndroGel, 50 und 100 mg/Tag) sowie von einem Testosteronpflaster bei wiederholter täglicher Anwendung über 180 Tage an einer großen Gruppe von Männern mit Hypogonadismus (n = 227) an 16 Zentren in den Vereinigten Staaten ausführlich untersucht.

PATIENTEN UND METHODEN

Patienten

227 Männer mit Hypogonadismus wurden an 16 Zentren in den Vereinigten Staaten in die Studie aufgenommen, randomisiert und untersucht. Jeder Behandlungsgruppe wurden etwa ein Drittel der Männer zugeteilt (Tabelle 1). Die Patienten waren

zwischen 19 und 68 Jahre alt und hatten beim Screening einen morgendlichen Testosteronspiegel (Einzelwert) von $\leq 10,4$ nmol/L (300 ng/dL). Die Serumtestosteronspiegel beim Screening wurden vom Labor jedes einzelnen Zentrums bestimmt. Bei bereits vorbehandelten Patienten wurden die Injektionen mit Testosteronestern mindestens 6 Wochen und orale bzw. transdermale Androgene mindestens 4 Wochen vor der Screening-Visite abgesetzt. Abgesehen vom Hypogonadismus waren die Patienten alle gesund, was durch Anamnese, klinische Untersuchung, vollständiges Blutbild, Harnanalyse und Serumbiochemie bestätigt wurde. Bei Patienten, die Lipidsenker oder Tranquilizer einnahmen, wurde die Dosis vor der Aufnahme in die Studie mindestens 3 Monate lang gleich gehalten. Die Patienten wiesen keine chronischen Krankheiten oder Alkohol- bzw. Drogenmißbrauch in der Anamnese auf. Vor der Aufnahme in die Studie lagen ein normaler digitaler rektaler Befund, ein PSA-Wert von

Tabelle 1: Ausgangsdaten der Männer mit Hypogonadismus

Behandlungsgruppe	Testosteronpflaster (5 mg T/Tag)	Testosterongel (50 mg T/Tag)	Testosterongel (100 mg T/Tag)
Anzahl der Patienten	76	73	78
Alter (Jahre)	51,1	51,3	51,0
Bereich (Jahre)	28–67	23–67	19–68
Größe (cm)	179,3 \pm 0,9	175,8 \pm 0,8	178,6 \pm 0,8
Gewicht (kg)	92,7 \pm 1,6	90,5 \pm 1,8	91,6 \pm 1,5
Serumtestosteron (nmol/L) beim Screening ^a	6,40 \pm 0,41	6,44 \pm 0,39	6,49 \pm 0,37
Ursachen des Hypogonadismus			
Primärer H.	34	26	34
Sekundärer H.	15	17	12
Alters-H.	6	13	6
Normogonadotroper H.	21	17	26
Jahre seit Diagnosestellung Mit Testosteron	5,8 \pm 1,1	4,4 \pm 0,9	5,7 \pm 1,24
vorbehandelte Pat. (%)	50 (65,8)	38 (52,1)	46 (59,0)
Behandlungsdauer (Jahre)	5,8 \pm 1,0	5,4 \pm 0,8	4,6 \pm 0,7

^a Die Serumtestosteronspiegel beim Screening wurden vor der Aufnahme in die Studie im Labor jedes einzelnen Studienzentrums und nicht im Zentrallabor bestimmt.

unter 4 ng/mL und ein Harnfluß von 12 mL/s oder höher vor. Ausschlusskriterien waren eine generalisierte Hauterkrankung, welche die Testosteronabsorption beeinträchtigen könnte, oder Hautirritationen bei Gebrauch des nichtskrotalen Androderm-Pflasters in der Anamnese. Patienten mit einem Körpergewicht von unter 80 bzw. über 140 % des Idealgewichts und Patienten, die das Cytochrom-P450-Enzymsystem beeinflussende Medikamente einnahmen, wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen.

Testosterongel und -pflaster

Testosterongel (AndroGel) wurde von Besins Iscovesco (Paris, Frankreich) hergestellt und von Unimed Pharmaceuticals, Inc. (Deerfield, IL) zur Verfügung gestellt. Es handelte sich dabei um ein hydroalkoholisches Gel mit 1 % Testosteron (10 mg/g). Wie wir bereits zeigten, sind etwa 9–14 % des Steroids im Gel bioverfügbar, d. h., wenn 10 g Gel mit 100 mg Testosteron auf die Haut aufgetragen werden, werden etwa 10 mg Testosteron an den Körper abgegeben [23, 24]. Etwa 250 g Gel wurden in Glasfläschchen mit Dosierpumpe verpackt, die bei jeder Betätigung der Pumpe 2,27 g Gel abgaben. Jene Patienten, die der Gruppe mit 5 g Testosterongel/Tag zugeteilt wurden, erhielten je eine Flasche Testosterongel und eine Flasche Placebogel (ohne Wirkstoff); diejenigen, die 10 g Testosterongel/Tag auftragen sollten, erhielten zwei Flaschen mit Testosterongel. Alle Patienten trugen das Testosteron- bzw. Placebogel täglich an vier verschiedenen Stellen (rechter und linker Oberarm und angrenzender Schulterbereich sowie rechts und links am Bauch) auf. Am Tag 1 der Studie wurden die Patienten angewiesen, die Pumpe einer Flasche einmal zu betätigen und das Gel am rechten Oberarm und angrenzenden Schulterbereich aufzutragen. Danach wurde aus derselben Flasche eine zweite Dosis Gel entnommen und am linken Oberarm/Schulter aufge-

tragen. Danach wurde die zweite Flasche verwendet und das Gel beim ersten Betätigen der Pumpe rechts am Bauch bzw. beim zweiten Betätigen der Pumpe links am Bauch aufgetragen. Am darauffolgenden Tag wurden die Anwendungsstellen umgekehrt. Die alternierende Anwendung wurde während der gesamten Studiendauer beibehalten. Nach dem Auftragen des Gels trocknete es innerhalb von wenigen Minuten. Die Patienten reinigten sich nach dem Auftragen des Gels die Hände gründlich mit Seife und Wasser. Nach 90 Tagen erhielten jene Patienten, die auf eine Dosis von 75 mg Testosteron/Tag umgestellt wurden, drei Flaschen, eine mit Placebo und zwei mit Testosterongel. Die Patienten wurden angewiesen, eine Dosis aus der Flasche mit Placebo und drei Dosen aus der Flasche mit Testosterongel wie oben beschrieben an vier verschiedenen Körperstellen aufzutragen.

Testosteronpflaster (Androderm) wurden zur Verfügung gestellt, welche die empfohlene Dosis für die Androgensersatztherapie von je 2,5 mg/Tag Testosteron abgeben. Die Patienten wurden angewiesen, einmal täglich zwei Testosteronpflaster an einer sauberen, trockenen Hautfläche am Rücken, am Bauch, an den Oberarmen oder an den Schenkeln aufzukleben. Die Anwendungsstellen wurden täglich gewechselt, so daß jede Stelle im Abstand von etwa 7 Tagen wieder an der Reihe war. Das Testosterongel bzw. die Pflaster wurden 180 Tage lang täglich ca. um 8 Uhr angewendet.

In der Gruppe mit Testosterongel wurde die Compliance anhand des Anteils des tatsächlich verwendeten am theoretisch verfügbaren Testosterongel ermittelt. Die tatsächlich verwendete Menge Testosterongel wurde als Differenz im Gewicht der ausgegebenen bzw. zurückgebrachten Flaschen berechnet. Das Gewicht des theoretisch verfügbaren Testosterongels wurde anhand der

Formel $2,27 \text{ g/Hub mal Anzahl der Studientage mal } 2, 3 \text{ bzw. } 4 \text{ Hübe}$ berechnet, je nachdem, ob die Dosierung des Gels 50, 75 oder 100 mg Testosteron betrug. In der Gruppe, die das Testosteronpflaster verwendete, wurde die Anzahl der tatsächlich gebrauchten Pflaster mit der theoretisch verfügbaren Anzahl der Pflaster anhand der Formel $\text{Anzahl der Studientage mal } 2 \text{ Pflaster/Tag}$ ermittelt.

Studiendesign

Es handelte sich um eine randomisierte, multizentrische (16 Zentren) Parallelgruppenstudie mit 2 Dosierungen Testosterongel und einem Testosteronpflaster. Eine Placebogruppe wurde nicht eingeplant, weil ein unbehandelter Hypogonadismus zur Beeinträchtigung der Libido, herabgesetzter Kraft, Knochenmineralverlust und anderen klinischen Beschwerden führt und daher eine 6-monatige Placebobehandlung bei Männern mit Hypogonadismus nicht zulässig erschien. Die Studie war bezüglich der Testosterongel-Gruppen bis Tag 90 doppelblind und bezüglich der Testosteronpflaster-Gruppe offen angelegt. In den ersten 3 Monaten der Studie (Tag 1–90) wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder 50 mg Testosteron/Tag (in 5 g Gel, Abgabe von etwa 5 mg Testosteron/Tag), 100 mg Testosteron/Tag (in 10 g Gel, Abgabe ca. 10 mg Testosteron/Tag) oder 2 Pflaster mit einer Abgabe von zusammen 5 mg/Tag (Testosteronpflaster). In den darauf folgenden 3 Monaten (Tag 91 bis 180) erhielten die Patienten eine der folgenden Behandlungen: 5 g Testosterongel/Tag, 10 g Testosterongel/Tag, 7,5 g Testosterongel/Tag oder Testosteronpflaster 5,0 mg/Tag.

Bei Patienten, die das Testosterongel anwendeten, wurde eine einzelne Serumtestosteronmessung am Tag 60 vor der täglichen Anwendung durchgeführt; lag der Wert innerhalb des Normalbereichs von 10,4–34,7 nmol/L (300–1000 ng/dL), blieb die

ursprüngliche Dosis unverändert. Bei Männern mit einem Testosteronspiegel unter 10,4 nmol/L nach 60 Tagen, die 5 g Testosterongel verwendeten, sowie bei Männern mit einem Testosteronspiegel von über 34,7 nmol/L, die 10 g Testosterongel verwendeten, wurde die Dosis für Tag 91–180 auf 7,5 g Testosterongel/Tag erhöht oder vermindert. Bei den Patienten der Pflastergruppe wurden keine Dosisanpassungen vorgenommen.

An den Tagen 0, 1, 30, 90 und 180 wurden den Patienten mehrere Blutproben zur Messung von Testosteron und freiem Testosteron abgenommen, und zwar 30 und 15 Minuten und unmittelbar vor bzw. 2, 4, 8, 12, 16 und 24 h nach Anwendung des Testosterongels bzw. des Pflasters. Eine kurze Anamnese wurde aufgenommen und eine klinische Untersuchung durchgeführt. Allfällige Beschwerden oder unerwünschte Ereignisse wurden in der Krankengeschichte des Patienten dokumentiert. Darüber hinaus kamen die Patienten an den Tagen 60, 120 und 150 für eine einzelne Blutabnahme vor der Anwendung des Gels bzw. des Pflasters in das jeweilige Studienzentrum. Die Serumkonzentrationen von DHT, Östradiol (E_2), FSH, LH und SHBG wurden anhand von Blutproben gemessen, die an den Tagen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 vor der Anwendung des Gels bzw. des Pflasters abgenommen wurden. Die Seren für die Hormonanalysen wurden bis zur Bestimmung bei -20°C tiefgefroren gelagert. Alle Proben eines Patienten wurden möglichst für jedes Hormon jeweils mit demselben Test gemessen. Darüber hinaus wurden die Patienten auf unerwünschte Ereignisse und Hautreizungen untersucht.

Hormontests

Mit Ausnahme der Serumtestosteronkonzentration beim Screening, die vom klinischen Labor an jedem einzelnen Studienzentrum bestimmt wurde, wurden alle Hormonbestim-

mungen vom Endocrine Research Laboratory am Harbor-University of California-Los Angeles Medical Center durchgeführt. Die Serumtestosteronspiegel wurden nach Extraktion mit Ethylacetat und Hexan mit einem spezifischen RIA mit Reagenzien von ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA) gemessen. Die Kreuzreaktivitäten für das im Testosteron-RIA verwendete Antiserum betragen 2,0 % bei DHT, 2,3 % bei Androstendion, 0,8 % bei 3β -Androstandiol, 0,6 % bei Etiocholanolon und weniger als 0,01 % bei allen anderen getesteten Steroiden. Die untere Quantifizierungsgrenze für den mit diesem Test gemessenen Serumtestosteronspiegel lag bei 0,87 nmol/L (25 ng/dL). Die mittlere Genauigkeit (Wiederfindungsrate) des Testosterontests wurde bestimmt, indem steroidfreies Serum mit verschiedenen Mengen Testosteron (0,9–52 nmol/L) versetzt wurde und lag bei 104 % (Bereich: 92–117 %). Die Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten für den Testosterontest beliefen sich auf 7,3 bzw. 11,1 % im Normalbereich für erwachsene Männer, der in unserem Labor bei 10,33–36,17 nmol/L (298–1043 ng/dL) liegt. Serumfreies Testosteron wurde mittels RIA des Dialysats nach Äquilibriumdialyse während der Nacht unter Verwendung derselben RIA-Reagenzien wie beim Testosterontest bestimmt. Die untere Quantifizierungsgrenze für serumfreies Testosteron mit dieser Methode wurde auf 22 pmol/L geschätzt. Wenn steroidfreies Serum mit ansteigenden Mengen Testosteron innerhalb des Normalbereichs für erwachsene Männer versetzt wurde, fand man ansteigende Mengen an freiem Testosteron, mit einem Variationskoeffizienten im Bereich von 11–18,5 %. Die Intra- und Interassaygenauigkeit für freies Testosteron betrug 15 % bzw. 16,8 % im Normalbereich für erwachsene Männer (121–620 pmol/L, 3,48–17,9 ng/dL).

Serum-DHT wurde nach Behandlung der Probe mit Kaliumpermanganat und Extraktion mittels RIA gemessen.

Die Methoden und Reagenzien für den DHT-Test wurden von Diagnostic System Laboratories Inc. (Webster, TX) zur Verfügung gestellt. Die Kreuzreaktivitäten für das beim DHT-RIA verwendete Antiserum betragen 6,5 % für 3β -Androstandiol, 1,2 % für 3α -Androstandiol, 0,4 % für 3α -Androstandiol-Glucuronid, 0,4 % für Testosteron (nach Behandlung mit Kaliumpermanganat und Extraktion) und weniger als 0,01 % bei den anderen getesteten Steroiden. Diese niedrige Kreuzreaktivität mit Testosteron wurde ferner bestätigt, indem steroidfreies Serum mit Testosteron (35 nmol/L, 1000 pg/dL) versetzt und der DHT-Test durchgeführt wurde. Selbst wenn das Serum mit mehr als 35 nmol/L Testosteron versetzt wurde, lagen die Ergebnisse unter 0,1 nmol/L DHT. Die untere Quantifizierungsgrenze für Serum-DHT war bei diesem Test 0,43 nmol/L. Alle darunter liegenden Werte wurden als $< 0,43$ nmol/L angegeben. Die mittlere Genauigkeit (Wiederfindungsrate) des DHT-Tests wurde festgestellt, indem steroidfreies Serum mit verschiedenen Mengen DHT (0,43–9 nmol/L) versetzt wurde und lag bei 101 % (Bereich: 83–114 %). Die Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten des DHT-Tests betragen 7,8 bzw. 16,6 % für den Normalbereich für erwachsene Männer, der in unserem Labor bei 1,06–6,66 nmol/L (30,7–193,2 ng/dL) liegt.

Serum- E_2 wurde mittels Direktassay ohne Extraktion mit Reagenzien von ICN Biomedicals, Inc. gemessen. Die Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten für E_2 betragen 6,5 bzw. 7,1 % für den Normalbereich für erwachsene Männer (E_2 , 63–169 pmol/L, 17,1–46,1 pg/mL). Die untere Quantifizierungsgrenze für E_2 lag bei 18 pmol/L. Alle Werte unter dieser Grenze wurden mit 18 pmol/L angegeben. Die Kreuzreaktivitäten für E_2 -Antikörper waren 6,9 % für Östron, 0,4 % für Equilenin und unter 0,01 % für alle anderen getesteten Steroide. Die Genauigkeit des E_2 -Tests wurde festgestellt, indem steroidfreies Serum

mit einer steigenden Menge E_2 (18–275 pmol/L) versetzt wurde. Die mittlere Wiederfindungsrate für E_2 im Vergleich zur zugesetzten Menge lag bei 99,1 % (Bereich: 95–101 %).

Serum-SHBG wurde mittels Assays von Delfia (Wallac Inc., Gaithersburg, MD) bestimmt. Die Intra- und Inter-assaygenauigkeiten lagen bei 5 % bzw. 12 % im Normalbereich für erwachsene Männer (10,8–46,6 nmol/L). Serum-FSH und -LH wurden mittels hochempfindlichen und spezifischen fluoroimmunometrischen Methoden mit Reagenzien von Delfia (Wallac Inc., Gaithersburg, MD) bestimmt. Die Intra-Assay-Variationskoeffizienten für LH- bzw. FSH-Fluoroimmunometrie lagen bei 4,3 % bzw. 5,3 %, die Interassay-Variationskoeffizienten für LH und FSH lagen bei 11,0 % bzw. 12,0 % (Normalbereich für erwachsene Männer: LH 1,0–8,1 U/L; FSH 1,0–6,9 U/L). Sowohl bei LH als auch bei FSH lag die untere Quantifizierungsgrenze bei 0,2 IU/L. Alle Proben eines Patienten wurden mit demselben Assay bestimmt.

Statistische Analysen

Es wurden deskriptive Verfahren für jeden der Hormonspiegel verwendet. Vor der Analyse wurde jede Variable auf ihre Distributionseigenschaften geprüft und gegebenenfalls log-transformiert, um den Anforderungen einer Normalverteilung zu entsprechen. Da es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienzentren bei diesen Parametern gab, wurden die erfaßten Daten für alle Studienzentren gepoolt. Die pharmakokinetischen Parameter eines Tagesprofils wurden mit Nicht-Kompartiment-Methoden bestimmt. Die Bioverfügbarkeit des Testosterongels wurde anhand der Fläche unter der Kurve von 0–24 h (AUC_{0-24}) ermittelt, die sich anhand der Blutspiegel für Testosteron am Tag 1, 30, 90 und 180 ergab. Die Fläche unter der Kurve wurde mit der linearen Trapezmethode berechnet. Die durchschnittliche

Testosteronkonzentration über 24 h nach Auftragen des Gels (C_{avg}) wurde als AUC_{0-24} dividiert durch 24 h berechnet.

Alle Daten in den Abbildungen und Tabellen zeigen den Behandlungsmittelwert (\pm SEM) im Zeitverlauf für jede der drei Behandlungsgruppen bis Tag 90 und für die anschließenden fünf Gruppen ab Tag 91–180. Da jedoch die endgültigen Behandlungsgruppen (fünf Gruppen) bei den mit Testosterongel behandelten Patienten nicht mehr randomisiert waren, wurden statistische Vergleiche zwischen den Gruppen nur bis zum 90. Tag anhand der ursprünglichen Gruppenzuteilung (50 bzw. 100 mg Testosteron als Gel oder Testosteronpflaster) als unabhängige Gruppen durchgeführt. Vergleiche zwischen den Gruppen wurden mittels einseitiger ANOVA- oder Kruskal-Wallis-Tests (Kumulationsverhältnis, Fluktuationsindex) gefolgt von Post-Test-Kontrasten durchgeführt. Die Analyse der Wirkungen wurde mittels wiederholter ANOVA durchgeführt. Der χ^2 -Test wurde verwendet, um Raten zu vergleichen. Analysen der Veränderungen zwischen Tag 0 und Tag 180 innerhalb der Behandlungsgruppen wurden in jeder der fünf Gruppen mittels gepaarten T-Tests durchgeführt. Vergleiche, die ein $p \leq 0,05$ ergaben, wurden als statistisch signifikant betrachtet. Die SAS-Version 6.12 (SAS Institute, Inc., Cary, NC) wurde für alle Berechnungen verwendet.

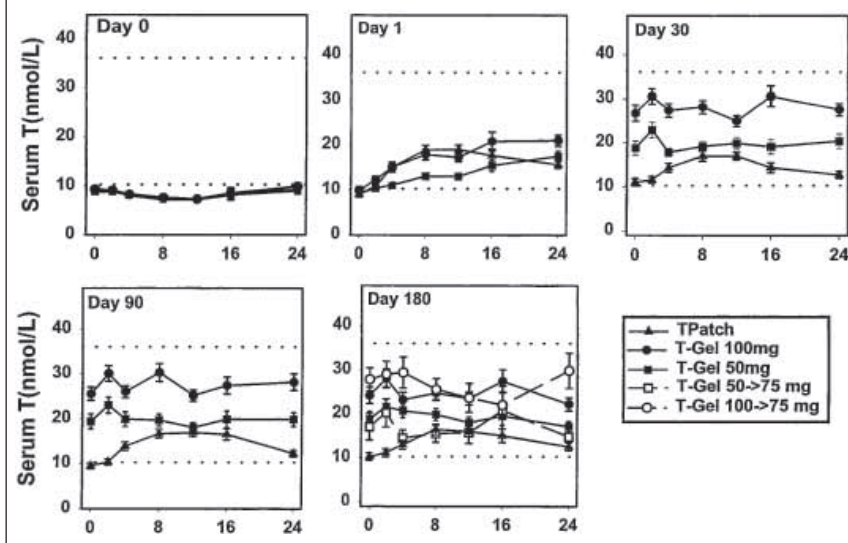
ERGEBNISSE

Patienten

Insgesamt wurden 227 Patienten in die Studie aufgenommen: 73, 78 und 76 Patienten wurden randomisiert, um 5 g Testosterongel/Tag (Testosterongel 50), 10 g Testosterongel/Tag (Testosterongel 100) bzw. Testosteronpflaster zu erhalten (Tabelle 1). Zu

Beginn der Studie gab es keine signifikanten Unterschiede bei den den Patientendaten (Gewicht, Größe und frühere Testosterontherapie). 35–45 % der Patienten in jeder Behandlungsgruppe litten unter einem primären Hypogonadismus (Klinefelter-Syndrom, Anorchie, Hodenversagen); 15–25 % hatten einen gut definierten sekundären Hypogonadismus (Kallman-Syndrom, Hypothalamus-Hypophysen-Syndrom, Hypophysentumor). Die restlichen Patienten wiesen niedrige Testosteronspiegel und LH-Werte im Normalbereich bzw. im unteren Normalbereich auf. Diese wurden dem Altern (Alter > 60) oder einem normogonadotropen Hypogonadismus zugeschrieben. Bei diesen Patienten wurden keine Schädel-CTs durchgeführt, um ein Hypothalamus-Hypophysen-Syndrom auszuschließen, da der behandelnde Arzt diese nicht für indiziert hielt. Nach Tag 90 stimmten 55 der Patienten in der Testosteronpflaster-Gruppe, 67 in der Testosterongel 50-Gruppe und 73 in der Testosterongel 100-Gruppe weiteren 3 Monaten Behandlung (Tag 91–180) zu. Die Abbruchrate in der Testosteronpflaster-Gruppe (21 von 76, 27,6 %) war höher ($p = 0,0002$) als in den Testosterongel-Gruppen (50 mg: 6 von 73, 8,2 %; 100 mg: 5 von 78, 6,4 %). Die meisten Abbrüche in der Testosteronpflaster-Gruppe waren laut Beschwerden und Krankengeschichte der Patienten auf unerwünschte Hautreaktionen zurückzuführen. Nach 90 Tagen Behandlung wurde bei den ursprünglich in die Testosterongel-Gruppen randomisierten Patienten eine Dosisanpassung vorgenommen, wenn der Testosteronspiegel am Tag 60 unter 10,4 oder über 34,7 nmol/L lag. Bei 20 Patienten, die ursprünglich 50 mg Testosteron/Tag als Gel erhalten hatten, wurde die Dosis auf 75 mg/Tag erhöht; bei 20 Patienten, die ursprünglich 100 mg Testosteron/Tag erhalten hatten, wurde die Dosis auf 75 mg/Tag herabgesetzt. Die Ausnahmen bildeten 1 Patient aus der Testosterongel 100-Gruppe, dessen Dosis auf 50 mg/Tag vermindert wurde,

Abbildung 1: Serumentestosteronspiegel (Mittelwert \pm SE) vor (Tag 0) und nach transdermaler Testosteronanwendung an den Tagen 1, 30, 90 und 180. Die Zeit 0 h entspricht 08.00 Uhr, also die Uhrzeit, zu der die Probenentnahme meistens begonnen wurde. Am Tag 90 wurde die Dosis bei Patienten mit Testosterongel 50 bzw. 100 erhöht bzw. vermindert, wenn der Serumentestosteronspiegel vor der Anwendung unter bzw. über dem Normalbereich für erwachsene Männer lag. In dieser und den nachfolgenden Abbildungen beziehen sich die punktierten Linien auf den Normalbereich für erwachsene Männer, die unterbrochenen Linien und offenen Symbole beziehen sich auf Patienten, deren Testosterongeldosis angepaßt wurde.



sowie 1 Patient aus der Testosterongel 50-Gruppe, dessen Dosis auf 25 mg/Tag herabgesetzt wurde. Vor der Genehmigung der Langzeitstudie wechselten 3 Patienten, die bis Tag 90 mit Testosteronpflaster behandelt wurden, aufgrund von Hautreizungen ab Tag 91 zu Testosterongel 50 und wurden bis zum Tag 180 mit dieser Darreichungsform weiterbehandelt. Die Daten dieser 3 Patienten sowie des einzelnen Patienten, der von 100 auf 50 mg/Tag umgestellt wurde, wurden von Tag 91–180 als der Gruppe Testosterongel 50 zugeordnet analysiert. Die Anzahl der von Tag 91–180 an der Studie teilnehmenden Patienten belief sich auf 195, wovon 51 5 g Testosterongel, 40 7,5 g Testosterongel, 52 10 g Testosterongel und 52 weiterhin das Testosteronpflaster erhielten.

Compliance

Von Tag 1–90 lagen die mittleren Compliance-Raten bei 89,8 %, 93,1 %

bzw. 96,0 % für Testosteronpflaster, Testosterongel 50 bzw. Testosterongel 100. Von Tag 1–180 (6-monatige Studiendauer) lagen die mittleren Compliance-Raten bei 86,3 % für Testosteronpflaster und 93,3 %, 111,4 % bzw. 96,5 % für 5, 7,5 bzw. 10 g Testosterongel/Tag.

Pharmakokinetik des Serumentestosteronspiegels (Tabelle 2 und Abb. 1)

Am Tag 0 waren die Serumentestosteronspiegel über 24 h (C_{avg}) in allen drei Gruppen vergleichbar und lagen unterhalb des Normalbereichs für erwachsene Männer (Abb. 1). In allen drei Gruppen wurden in der 24 h-Baselineperiode die mittleren Spitzenwerte (C_{max}) zwischen 08.00 und 10.00 Uhr (0–2 h in Abb. 1) und die niedrigsten Testosteronspiegel (C_{min}) 8–12 h später erreicht, was dem erwarteten Tagesrhythmus für Serumentestosteron entspricht.

Bei etwa 35 % der Patienten in jeder Gruppe (24 von 73 Patienten mit Testosterongel 50, 26 von 78 Patienten mit Testosterongel 100 und 25 von 76 Patienten mit Testosteronpflaster) lag die C_{avg} innerhalb des unteren Normalbereichs für erwachsene Männer am Tag 0. Allerdings wiesen mehr als 55 % dieser Patienten einen oder mehrere Testosteronwerte unter 10,4 nmol/L im Verlauf von Tag 0 auf. Mit drei Ausnahmen entsprachen alle Patienten dem Einschlusskriterium eines Testosteronspiegels von unter 10,4 nmol/L beim Screening (vom jeweiligen Studienzentrum bestimmt). Die drei Ausnahmen wurden kurzfristig aufgenommen, als der Testosteronspiegel für den Einschluss in die Studie vom Sponsor auf 12,1 nmol/L (350 ng/dL) oder darunter angehoben wurde. Bei der durchschnittlichen Testosteronkonzentration (C_{avg}) in den drei Gruppen nach 90 Tagen transdermaler Testosteronanwendung gab es Unterschiede zwischen Individuen mit niedrigen (Testosteronpflaster: $11,8 \pm 0,8$; Testosterongel 50: $17,2 \pm 1,2$; Testosterongel 100: $25,9 \pm 1,4$ nmol/L) und normalen (Testosteronpflaster: $14,5 \pm 0,7$; Testosterongel 50: $25,1 \pm 2,4$; Testosterongel 100: $29,5 \pm 1,9$ nmol/L) Testosteronwerten vor der ersten Applikation. Das war zwar zu erwarten, allerdings zeigte die statistische Analyse mit zweiseitigem ANOVA, daß ein Testosteronwert (C_{avg}) am Beginn von mehr bzw. weniger als 10,4 nmol/L keine signifikante Interaktion mit der Behandlung aufwies. Daher wurde das unterschiedliche Ansprechen auf die transdermale Testosteronbehandlung nicht durch den Serumentestosteronspiegel vor der Behandlung beeinflusst. Der Einschluss dieser Patienten hatte keinen Einfluß auf die pharmakokinetischen Ergebnisse der Behandlungsgruppen. Daher wurden in den nachfolgenden pharmakokinetischen Analysen alle Patienten in einer Behandlungsgruppe gemeinsam analysiert, unabhängig davon, ob C_{avg} für den Testosteronspiegel am Tag 0 unter oder über 10,4 nmol/L lag.

Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter von Serumtestosteron nach transdermaler Anwendung von Testosterongel oder -pflaster

Parameter	Testosteronpflaster	Testosterongel (50 mg T/Tag)	Testosterongel (100 mg T/Tag)		
Tag 0					
C _{avg} (nmol/L)	8,22 ± 0,55	8,22 ± 0,53	8,60 ± 0,55		
C _{max} (nmol/L)	10,89 ± 0,71	11,37 ± 0,72	11,55 ± 0,76		
C _{min} (nmol/L)	6,07 ± 0,42	6,07 ± 0,42	6,52 ± 0,44		
Tag 1					
C _{avg} (nmol/L)	16,71 ± 0,82	13,80 ± 0,63	17,82 ± 0,90		
C _{max} (nmol/L)	22,36 ± 1,13	19,42 ± 1,09	25,86 ± 1,39		
C _{min} (nmol/L)	8,04 ± 0,53	7,90 ± 0,50	8,67 ± 0,57		
T _{max} (h)	11,8	22,1	16,0		
Tag 30					
C _{avg} (nmol/L)	14,62 ± 0,17	19,62 ± 1,12	27,46 ± 1,18		
C _{max} (nmol/L)	19,96 ± 0,92	30,37 ± 1,99	41,60 ± 1,94		
C _{min} (nmol/L)	8,15 ± 0,50	12,52 ± 6,36	17,51 ± 0,94		
T _{max} (h)	11,3	7,9	7,8		
Tag 90					
C _{avg} (nmol/L)	14,46 ± 0,68	19,17 ± 1,06	27,46 ± 1,12		
C _{max} (nmol/L)	20,70 ± 1,05	29,33 ± 1,91	41,74 ± 2,31		
C _{min} (nmol/L)	7,38 ± 0,46	12,27 ± 0,63	17,37 ± 0,78		
T _{max} (h)	8,1	4,0	7,9		
Tag 180					
	Testosteronpflaster	Testosterongel (50 mg T/Tag)	Testosterongel (50 auf 75 mg T/Tag)	Testosterongel (100 auf 75 mg T/Tag)	Testosterongel (100 mg T/Tag)
C _{avg} (nmol/L)	14,14 ± 0,88	19,24 ± 1,18	15,60 6 3,68	25,79 ± 2,55	24,72 ± 1,05
C _{max} (nmol/L)	20,04 ± 1,31	28,78 ± 1,81	23,58 6 3,72	38,48 ± 3,72	37,55 ± 2,17
C _{min} (nmol/L)	7,69 ± 0,62	12,86 ± 0,86	10,47 6 2,47	17,51 ± 1,85	16,82 ± 0,78
T _{max} (h)	10,6	5,8	2,0	7,8	7,7

C_{avg} (nmol/L) = Durchschnittskonzentration über 24h Dosierungsintervall, berechnet als AUC_{0-24/24}; C_{max} (nmol/L) = maximale Konzentration über 24h Dosierungsintervall; C_{min} (nmol/L) = minimale Konzentration über 24h Dosierungsintervall; T_{max} = Zeitpunkt, zu dem C_{max} erreicht wurde.

Am Tag 1 nach der ersten Anwendung von transdermalem Testosteron stieg der Testosteronspiegel in der Testosteronpflaster-Gruppe am schnellsten an, erreichte C_{max} nach 8–12 h (T_{max}), blieb dann weitere 8 h auf einem Plateau und kehrte dann wieder zum Ausgangswert zurück. Nach der Testosterongelanwendung stieg der Testosteronspiegel stetig an und erreichte den Maximalwert nach 22 bzw. 16 h (Testosterongel 50 bzw. 100).

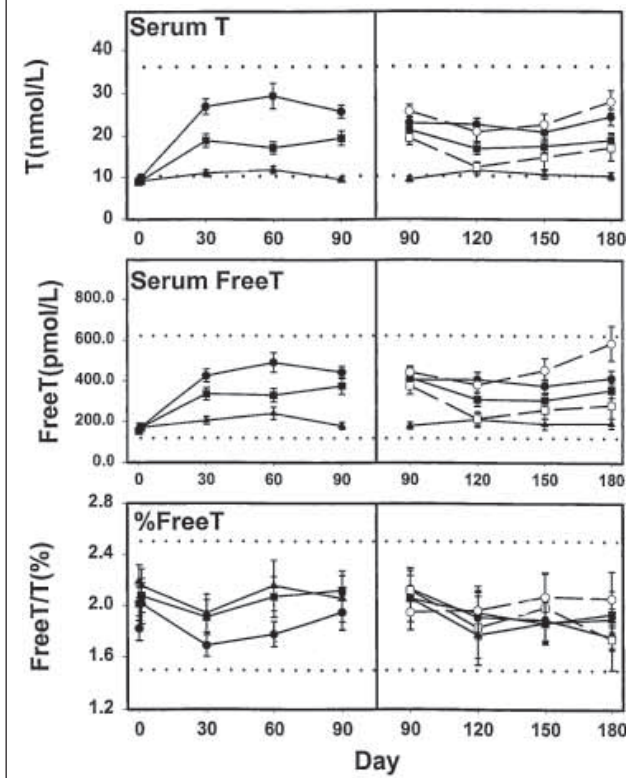
Am Tag 30 und 90 zeigte der Testosteronspiegel ein ähnliches Profil wie am Tag 1 in der Testosteronpflaster-Gruppe. In den Testosterongel-Grup-

pen hatte der Testosteronspiegel den Steady-state erreicht und zeigte geringfügige und variable Anstiege nach der Behandlung. Sowohl am Tag 30 als auch am Tag 90 war C_{avg} nach der Gelanwendung in der Testosterongel 100-Gruppe 1,4 mal so hoch wie in der Testosterongel 50-Gruppe und 1,9 mal so hoch wie in der Testosteronpflaster-Gruppe (p = 0,0001). Die Variation der Serumspiegel im Laufe des Tages [Fluktuationsindex = (C_{max} - C_{min})/C_{avg}] war in allen drei Gruppen ähnlich. Am Tag 30 bzw. 90 betrug das Kumulationsverhältnis, das als Erhöhung der täglichen Testosteron-Exposition bei fortgesetzter transdermaler Anwendung (be-

rechnet als AUC_{Tag 30 oder 90}/AUC_{Tag 1}) definiert ist, 0,94 ± 0,04 in der Testosteronpflaster-Gruppe, was keine Kumulation bedeutet, während die Kumulationsraten von 1,53 ± 0,09 bzw. 1,9 ± 0,04 in den Testosterongel-Gruppen signifikant höher lagen (p = 0,0001). Das deutet darauf hin, daß das Testosterongel eine längere effektive Halbwertszeit als das Testosteronpflaster hat (Tabelle 2 und Abb. 2).

Am Tag 180 waren die erzielten Testosteronspiegel und pharmakokinetischen Parameter bei jenen Patienten, die in der selben Behandlungsgruppe verblieben, ähnlich jenen am Tag 30

Abbildung 2: Serumentestosteron (oben), freies Testosteron (Mitte) und Prozent freies Testosteron (unten) jeweils vor der täglichen Anwendung des Testosterongels oder -pflasters von Tag 1–90 (links) bzw. 91–180 (rechts). Am Tag 91 wurde die Dosis des Testosterongels bei manchen Patienten angepaßt, wie in Abb. 1 dargestellt. ▲ Testosteronpflaster, ■ Testosterongel 50, ● Testosterongel 100; Testosterongel 50 zu 75 □, Testosterongel 100 zu 75 ○.

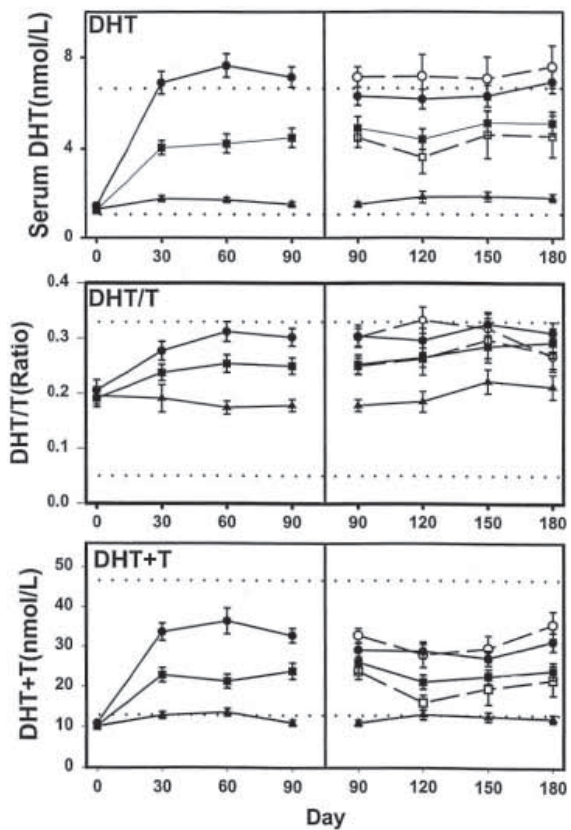


bzw. 90 (Abb. 1 und Tabelle 2). Bei den Patienten, die von Testosterongel 50 bzw. 100 zu Testosterongel 75 wechselten, lag C_{avg} am Tag 180 bei $20,84 \pm 1,76$ nmol/L, halbwegs zwischen C_{avg} in den Gruppen mit Testosterongel 50 ($19,24 \pm 1,18$ nmol/L) und Testosterongel 100 ($24,72 \pm 6,08$ nmol/L). Wie Tabelle 2 und Abbildung 1 zeigen, verhielten sich die zur Gruppe mit Testosterongel 75 gewechselten Patienten nicht homogen. Am Tag 180 war C_{avg} bei jenen Patienten aus der Gruppe mit Testosterongel 100, die am Tag 90 zu 75 mg/Tag wechselten, 1,7mal so hoch wie C_{avg} bei jenen Patienten, die von

50 mg/Tag zu 75 mg Testosteron/Tag wechselten. Trotz der Dosisanpassung um 25 mg/Tag auf 75 mg bei 20 Patienten aus der Testosterongel 50-Gruppe blieb C_{avg} niedriger als beim Rest, der in der 50 mg-Gruppe verblieb. In der Testosterongel 100 zu 75-Gruppe (ebenfalls 20 Patienten) glich sich C_{avg} den Werten jener Patienten an, die ohne Dosisanpassung weiterhin 100 mg Testosterongel/Tag erhielten.

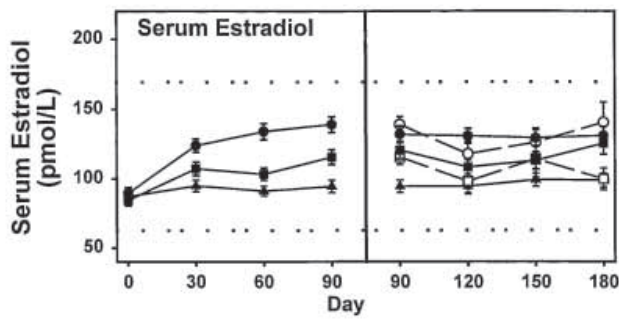
Der Anstieg der AUC_{0-24h} am Tag 30, 90 und 180 gegenüber den Ausgangswerten vor der Behandlung (netto AUC_{0-24h}) zeigte Dosisabhängigkeit. Der Mittelwert für netto AUC_{0-24h} von

Abbildung 3: Serum-DHT (oben), DHT:T (Mitte) und DHT- bzw. Testosteronspiegel (unten) vor der Anwendung bei täglicher Behandlung mit transdermalem Testosteron von Tag 1–90 (links) bzw. 91–180 (rechts). ▲ Testosteronpflaster, ■ Testosterongel 50, ● Testosterongel 100; Testosterongel 50 zu 75 □, Testosterongel 100 zu 75 ○.



Tag 0 bis Tag 30 bzw. 90 lag bei Testosterongel 100 etwa 1,7 mal so hoch wie bei Testosterongel 50 (Testosterongel 50: Tag 30: 268 ± 28 ; Tag 90: 263 ± 29 nmol/L·h; Testosterongel 100: Tag 30: 446 ± 30 ; Tag 90: 461 ± 27 nmol/L·h). Ein mittlerer Anstieg des C_{avg} Testosteronspiegels um 4,3 nmol/L (125 ng/dL) wurde pro 25 mg Testosteron/Tag erzielt. Die in den Testosterongel 100- und Testosterongel 50-Gruppen erzielten Anstiege der AUC_{0-24h} gegenüber dem Ausgangswert waren etwa 2,9 bzw. 1,7 mal so hoch wie jene nach Anwendung des Testosteronpflasters (Tag 30: 154 ± 18 ; Tag 90: 157 ± 20 nmol/L·h).

Abbildung 4: Serum-E₂ während der transdermalen Testosteronbehandlung von Tag 1–90 (links) und 91–180 (rechts). ▲ Testosteronpflaster, ■ Testosterongel 50, ● Testosterongel 100; Testosterongel 50 zu 75 □, Testosterongel 100 zu 75 ○.



Die Serumtestosteronspiegel vor der täglichen Anwendung blieben in der Testosteronpflaster-Gruppe während der gesamten Behandlungsdauer im unteren Normalbereich, während sie nach Anwendung des Testosterongels etwa 1–2 Tage nach der ersten Anwendung einen Steady-state erreichten [24]. Danach blieben die mittleren Serumtestosteronspiegel bei etwa 17–20 nmol/L in der Testosterongel 50-Gruppe und bei etwa 22–30 nmol/L in der Testosterongel 100-Gruppe (Abb. 2, oben).

Pharmakokinetik des freien Testosteronspiegels

Am Tag 0 war C_{avg} für freies Testosteron in allen drei Gruppen vergleichbar (Testosteronpflaster: 167 ± 14 ; Testosterongel 50: 154 ± 14 ; Testosterongel 100: 150 ± 13 pmol/L) und lag im unteren Normalbereich für erwachsene Männer (121–620 pmol/L). Die detaillierten pharmakokinetischen Parameter für freies Testosteron am Tag 1, 30, 90 bzw. 180 spiegelten jene von Gesamttestosteron wie oben beschrieben wieder (Daten nicht gezeigt).

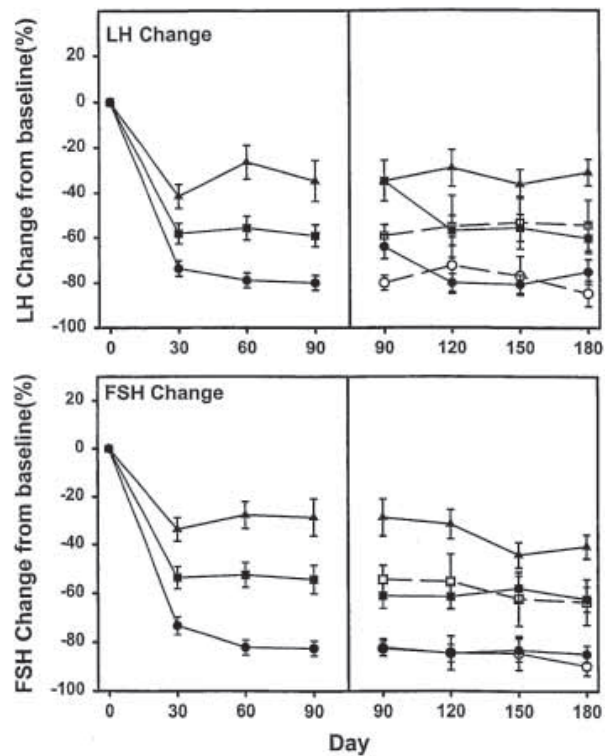
Ähnlich den Ergebnissen bei Gesamttestosteron, war C_{avg} für freies Testosteron in der Testosterongel 100-Gruppe 1,4 bzw. 1,7 mal höher als in der

Testosterongel 50- bzw. Testosteronpflaster-Gruppe ($p = 0,001$). Die mittleren Werte für freies Testosteron vor der Anwendung befanden sich während der gesamten Behandlungsdauer in allen drei Gruppen im Normalbereich, wobei in der Testosterongel 100-Gruppe ein höherer Wert als in den beiden anderen Gruppen erreicht wurde (Abb. 2, Mitte). Der berechnete Anteil des freien Testosterons (freies Testosteron/Testosteron $\times 100$) blieb vor und während der Behandlung mit transdermalen Testosteron bei 1,6–2,2 %. Die Testosteronersatztherapie führte in keiner der Behandlungsgruppen zu einer signifikanten Veränderung des Anteils an freiem Testosteron (Abb. 2, unten).

Serum-DHT-Spiegel

Die mittleren Serum-DHT-Konzentrationen lagen vor der Anwendung ohne Unterschiede zwischen den drei Gruppen zwischen 1,24 und 1,45 nmol/L, was dem unteren

Abbildung 5: Prozent Veränderung bei Serum-LH (oben) und -FSH (unten) gegenüber Baseline nach transdermalen Testosteronersatztherapie von Tag 1–90 (links) und 91–180 (rechts). ▲ Testosteronpflaster, ■ Testosterongel 50, ● Testosterongel 100; Testosterongel 50 zu 75 □, Testosterongel 100 zu 75 ○.



Normalbereich (1,066–6,66 nmol/L) entspricht (Abb. 3, oben). Während der 180-tägigen Anwendung des Testosteronpflasters stieg der mittlere Serum-DHT-Spiegel etwa auf den 1,3-fachen Ausgangswert an, während das Serum-DHT in den Testosterongel 50 bzw. 100-Gruppen auf den 3,6-fachen (innerhalb des Normalbereichs) bzw. 4,8-fachen (obere Grenze des Normalbereichs) Ausgangswert anstieg ($p = 0,0001$). Eine Prüfung des Verhältnisses von DHT zu Testosteron (Abb. 3, Mitte) ergab, daß sich dieses in der Gruppe mit Testosteronpflaster nicht signifikant veränderte ($p = 0,078$), während es in den Gruppen mit Testosterongel 50 bzw. 100 signifikant von anfangs 0,2 auf 0,23–0,29 bzw. 0,29–0,33

anstieg ($p = 0,0001$ für beide Gruppen). Die mit Testosterongel 100 während der Behandlungsperiode erreichten mittleren Gesamtandrospiegel (berechnet als Summe von Serumtestosteron + DHT für jeden Zeitpunkt) waren 1,4 bzw. 2,5 mal höher als jene in der Testosterongel 50- (~ 20 nmol/L) bzw. Testosteronpflaster-Gruppe (~ 10 nmol/L) ($p = 0,0001$; Abb. 3, unten). Die Anpassung der Testosterongeldosis am Tag 90 hatte keine signifikante Auswirkung auf Serum-DHT, DHT:T oder Gesamtandrospiegel.

Serum-E₂-Werte

Die mittleren Serum-E₂-Ausgangswerte lagen im unteren Normalbereich und es gab keine Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen. Nach transdermaler Testosteronanwendung stieg der mittlere Serumöstradiolspiegel um durchschnittlich 9,2 % in der Testosteronpflaster-Gruppe, 30,9 % in der Testosterongel 50-Gruppe und 45,5 % in der Testosteron 100-Gruppe ($p = 0,001$; Abb. 4) auf ein stabiles Niveau.

Serum-SHBG-Spiegel

Die Serum-SHBG-Ausgangsspiegel waren in allen drei Behandlungsgruppen ähnlich und lagen im Normalbereich für erwachsene Männer. Nach der Testosteronersatztherapie zeigten die SHBG-Spiegel eine geringfügige Abnahme in allen drei Gruppen ($p = 0,0046$; Daten nicht gezeigt), die in der Testosterongel 100-Gruppe am deutlichsten ausfiel (Baseline: $22,6 \pm 2,0$; Tag 90: $23,6 \pm 2,7$; Tag 180: $24,0 \pm 1,7$ nmol/L; $p = 0,0095$).

Suppression der Serumgonadotropinspiegel

Aufgrund der starken Variabilität der Serum-LH- und FSH-Spiegel zu Beginn der Studie wurden diese als Prozent Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach Testosteronersatz-

therapie ausgedrückt (Abb. 5). Die mittlere Serum-LH-Suppression in Prozent war in der Testosteronpflaster-Gruppe am geringsten (zwischen ~ 30 – 40 %), in der Testosterongel 50-Gruppe mittelmäßig (zwischen ~ 55 – 60 %) und in der Testosterongel 100-Gruppe am ausgeprägtesten (zwischen ~ 80 – 85 %; $p < 0,01$). Die Serum-FSH-Suppression verlief parallel zu jener von Serum-LH. Bei den Patienten mit primärem Hypogonadismus wurden die mittleren LH- und FSH-Spiegel mit beiden Dosierungen des Testosterongels in den Normalbereich abgesenkt, blieben jedoch nach der Behandlung mit dem Testosteronpflaster über dem Normalbereich. Die Unterdrückung der Serumgonadotropine fand bei allen Patienten mit Hypogonadismus unabhängig von der Klassifizierung des Hypogonadismus statt.

DISKUSSION

Wir konnten in dieser Studie zeigen, daß die transdermale Anwendung des neuen hydroalkoholischen Testosterongels (AndroGel) auf einer großen Hautfläche (Arme, Schultern und Bauch) in Dosen von 50 und 100 mg/Tag (enthalten in 5 bzw. 10 g Gel, mit Abgabe von ca. 5 bzw. 10 mg Testosteron/Tag) bei einer großen Anzahl von hypogonadalen Männern zu einer dosisabhängigen Erhöhung des Serumtestosterons führte. Nach der ersten Anwendung des Testosterongels stieg der Testosteronspiegel allmählich an und erreichte nach 48–72 h einen Spitzenwert, wie bereits in einer früheren Studie berichtet [24]. Bei wiederholter Anwendung blieben die Parameter, wie die Pharmakokinetikdaten zeigten, zu den Meßzeitpunkten nach 30, 90 und 180 Tagen erstaunlich konstant und es wurde ein stabiler Testosteronspiegel mit geringfügigen und variablen Spitzen beim Serumtestosteron nach jeder Anwendung erhalten. Die mit dem Testo-

steronpflaster erzielten Testosteronspiegel zeigten bei wiederholter Anwendung kaum Anzeichen einer Kumulierung (Kumulationsrate ~ 1). Die Kumulationsraten waren in beiden Gruppen mit Testosterongel am Tag 30 höher (1,5–1,9), was mit der länger anhaltenden Erhöhung des Serumtestosteronspiegels erklärbar ist. Bei längerer Anwendung des Testosterongels zeigte die Kumulationsrate keinen weiteren Anstieg, woraus wir schließen, daß es am Tag 90 bzw. 180 zu keiner weiteren Kumulation kam.

Eine Dosisanpassung auf 75 mg Testosterongel wurde nach Tag 90 bei Männern mit Hypogonadismus vorgenommen, deren Serumtestosteronspiegel über oder unter dem Normalbereich lag. Aufgrund des Studiendesigns gab es in der Testosteronpflaster-Gruppe keine Dosisanpassung. Eine Erhöhung der Anzahl der täglichen Pflaster auf drei bis vier pro Tag hätte möglicherweise die mittleren Serumtestosteronkonzentrationen erhöht [16], hätte jedoch auch zu einer noch größeren Abbruchrate infolge von Hautirritationen geführt. Jene Patienten, die von 50 auf 75 mg Testosteron/Tag (als Gel) umgestellt wurden, hatten trotz der um 50 % höheren Dosis niedrigere durchschnittliche Serumtestosteronwerte als jene Patienten, die weiterhin 50 mg Testosteron (Gel) erhielten. Es ist unklar, ob dieses geringere Ansprechen auf Testosterongel auf geringere Compliance oder biologische Unterschiede zurückzuführen ist. Ersteres könnte bei manchen Patienten der Fall sein, da etwa ein Drittel der Patienten eine niedrigere mittlere Compliance-Rate von 80 % hatten und die erreichten mittleren Testosteronspiegel von der mittleren Compliance-Rate abhingen. Alternativ könnten einige Patienten auch eine geringere Absorption und höhere Clearance von Testosteron entweder bereits zu Beginn der Substitution oder nach Induktion durch exogenes Testosteron aufweisen. Die Verminderung der Testosterongeldosis von 100 auf 75 mg/Tag führte zu

einer Senkung des mittleren Serumtestosteronspiegels in dieser Gruppe um 15 % und brachte die mittlere Serumtestosteronkonzentration bei 16 dieser 19 Patienten in den Normalbereich.

Diese Studie untersuchte ein neues offenes transdermales System, das Testosterongel, im Vergleich zum erhältlichen geschlossenen Testosteronpflaster-System. Eine Placebo-Gruppe wurde aufgrund der mit einem Entzug oder einer Verzögerung der Testosterontherapie bei Männern mit Hypogonadismus über die Dauer von 6 Monaten verbundenen ethischen Probleme nicht geplant. Trotz einer relativ höheren Rate an Studienabbrüchen waren die in dieser großen Gruppe von mit Testosteronpflaster behandelten hypogonadalen Männer erhobenen Daten jenen vergleichbar, die in früheren Studien berichtet wurden [14, 15].

Freies Testosteron stieg nach der Anwendung von Testosterongel bzw. -pflaster parallel mit dem Serumgesamtttestosteron an. Der Anteil des freien Testosterons veränderte sich nicht signifikant durch die Testosteronbehandlung. Die Ergebnisse wurden durch geringfügige, wahrscheinlich klinisch nicht signifikante Verringerungen des Serum-SHBG-Spiegels bestätigt, die in allen drei Gruppen beobachtet wurden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß der fehlende First-pass-Effekt in der Leber bei transdermaler Verabreichung von Testosteron zu keiner oder nur geringfügiger Verminderung des Serum-SHBG führte.

Die Anwendung von Testosterongel führte zu einem Serum-DHT-Spiegel, der nach Applikation von 50 mg Testosteron verdreifacht und nach Anwendung der 100 mg Dosis beinahe verfünffacht war. Da 5 α -Reduktase in nichtgenitaler Haut vorhanden ist [25], könnte die Steigerung des DHT:T-Verhältnisses in den Gel-Gruppen mit 100 bzw. 50 mg Testosteron durch die höhere

Umwandlung von Testosteron zu DHT in der Haut auf Grund der größeren Anwendungsfläche in den Testosterongel-Gruppen verglichen mit der sehr kleinen Hautfläche beim Testosteronpflaster erklärt werden. Ein höheres Verhältnis von DHT:T wurde auch beim transdermalen Skrotalpflaster beobachtet [11–13]. DHT ist ein potentes Androgen, das weder in Testosteron zurückverwandelt, noch zu E₂ aromatisiert werden kann.

Obwohl die Serumspiegel von Testosteron und DHT bezüglich ihrer biologischen Aktivität unterschiedlich sein können, haben beide wichtige Funktionen in einer Reihe von androgenabhängigen Zielorganen. Die biologische Bedeutung der etwas deutlicheren Erhöhung von DHT nach Anwendung von Testosterongel ist abgesehen von der additiven Wirkung auf die Gesamtandrogenaktivität unklar. Die Serum-E₂-Spiegel zeigten geringe und im Verhältnis angepaßte Erhöhungen nach transdermaler Anwendung von Testosteron, die möglicherweise hinsichtlich der bekannten günstigen Auswirkungen der Östrogene auf Serumlipide, vaskuläre Endothelreaktivität und Knochenresorption von Bedeutung sind.

Die biologische Aktivität der Testosteronersatztherapie bei Männern mit Hypogonadismus wurde durch die anhaltende Unterdrückung der Serumgonadotropinspiegel bei Patienten nach transdermaler Testosteronanwendung belegt. Die Gonadotropinsuppression verhielt sich proportional zu dem mit dem Testosteronpflaster bzw. -gel erzielten Testosteronspiegel. Die deutliche und anhaltende Unterdrückung der Gonadotropine, die nach Behandlung mit Testosterongel 100 beobachtet wurde, deutet darauf hin, daß eine solche Applikationsform auch zur Empfängnisverhütung beim Mann verwendet werden könnte.

Bei allen Patienten wurde vom behandelnden Arzt die Diagnose des

Hypogonadismus gestellt. In jeder der drei Behandlungsgruppen hatte derselbe Anteil (~30–35 %) der Patienten einen subnormalen Testosteronspiegel beim Screening (vom klinischen Labor des jeweiligen Studienzentrums bestimmt), aber die durchschnittlichen Serumtestosteronspiegel über 24h lagen anfangs (an einem anderen Tag und vom Zentrallabor bestimmt) innerhalb des Normalbereichs. Der Serumtestosteronspiegel bei Männern ist weitgehend ein Kontinuum. Die Auswahl von Männern mit Serumtestosteronwerten unter 10,4 nmol/L beim Screening würde naturgemäß zulassen, daß manche Probanden bei späteren Bestimmungen einen Serumtestosteronspiegel über diesem willkürlich festgelegten Grenzwert (etwa < 2 SD unter dem Mittelwert für junge erwachsene Männer) hätten. Das Einschlußkriterium, wonach der Serumtestosteronspiegel unter 10,4 nmol/L sein muß, ist willkürlich und für das Design einer klinischen Studie notwendig; es gibt jedoch keinen eindeutigen Beleg dafür, daß es einen Testosterongrenzwert gibt, bei dem sich das biologische Ansprechen verändert. Die bekannte intra-individuelle Variabilität von Tag zu Tag und die Unterschiede zwischen Testosterontests mit verschiedenen Reagenzien und Methoden könnten diese Diskrepanz zwischen Screening und Ausgangswerten erklären. Außerdem ist es in der klinischen Praxis häufig der Fall, daß manche Patienten mit Hypogonadismus bei wiederholten Serumtestosteronbestimmungen einen Testosteronspiegel aufweisen, der zeitweise außerhalb des statistischen Normalbereichs liegt. In der Praxis erhalten viele, wenn nicht die meisten dieser Männer eine Androgenersatztherapie, wenn sie Symptome haben. Die Situation bei der Bewertung der pharmakokinetischen Parameter nach der Verabreichung von physiologischen Substanzen (z. B. Testosteron) stellt andere Anforderungen als nach der Verabreichung von körperfremden Substanzen. Die endgültigen, in einem dynamischen,

geschlossenen, endokrinen System erreichten Serumspiegel sind komplex und bedingen auch die Berücksichtigung von Testosteronspiegel (wobei endogenes Serumtestosteron abnimmt, während substituiertes Serumtestosteron zunimmt), galenischer Form, genetischen und individuellen Stoffwechselfaktoren sowie Behandlungsdauer. Obwohl sich die in den Gruppen mit niedrigen oder normalen Ausgangswerten erzielten Testosteronspiegel unterschieden, zeigten die statistischen Analysen, daß das relative Ansprechen auf die Behandlung mit transdermalem Testosteron nicht vom Ausgangswert beeinflusst wurde. Daher hatte der Einschluß dieser Patienten keinen Einfluß auf den Behandlungsvergleich.

Wir fassen zusammen, daß die transdermale Anwendung von Testosterongel den Serumtestosteronspiegel und das freie Testosteron bei hypogonadalen Männern schon am ersten Tag der Anwendung in den mittleren bis oberen Normalbereich anheben und innerhalb weniger Tage ein Fließgleichgewicht erreicht werden kann. Dieses bleibt bei einmal täglicher Anwendung stabil. Zwar war das Verhältnis DHT:T nach der Anwendung von Testosterongel erhöht, blieb jedoch innerhalb des Normbereichs.

Die Serumestradiol-Spiegel waren erhöht und die Gonadotropinspiegel wurden proportional zum Serumtestosteronspiegel unterdrückt. Das pharmakokinetische Profil und die nach der Anwendung von Testosterongel beobachtete Dosisabhängigkeit weisen darauf hin, daß dieses transdermale Verabreichungssystem eine Flexibilität in der Dosierung und Testosteronwerte im unteren bis oberen Normalbereich erwachsener Männer erwarten läßt.

DANK

Wir danken Barbara Steiner, R.N., B.S.N.; Carmelita Silvino, R.N.; den Krankenschwestern am General Clinical Research Center (Harbor-University of California-Los Angeles Medical Center, Torrance, CA); Emilia Cordero, R.N. (V.A. Medical Center, Houston, TX); Tam Nguyen (The Johns Hopkins University, Baltimore, MD); Nancy Valler (V.A. Medical Center, Salem, VA); Janet Gilchrist (V.A. Puget Sound Health Care System, Seattle, WA); Helen Peachey, R.N., M.S.S. (University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia, PA); Mike Shin und Cheryl Franklin-Cook (Duke University Medical Center, Durham, NC); K. Todd Keylock (The Chicago Center for Clinical Research, Chicago, IL); Brenda Fulham (West Coast Clinical Research, Van Nuys, CA); Shari L. DeGroff (Urology Research Options, Aurora, CO); Mary Dettmer (Center for Health Studies, Cleveland, OH); Jessica Bean und Maria Rodriguez (South Florida Bioavailability Clinic, Miami, FL); George Gwaltney, R.N. (Diabetes and Glandular Disease Clinic, P.A., San Antonio, TX); Peggy Tinkey (Northeast Indiana Research, Fort Wayne IN); Bill Webb (MultiMed Research, Providence, RI); und Linda Mott (Alabama Research Center, L.L.C., Birmingham, AL) für die Studienkoordination, sowie weiteren Mitarbeitern der Studienzentren für ihre engagierte Mitarbeit bei der Durchführung dieser Studien. F. Ziel, M. D. (Kaiser Permanente Southern California) hat viele Patienten für diese Studie an das Harbor-University of California-Los Angeles Medical Center überwiesen. Wir danken A. Leung, H.T.C.; S. Baravarian, Ph.D.; Vince Atienza, B.Sc.; Magdalene Que, B.Sc.; Joy Whetstone, B.Sc.; Stephanie Griffiths, M.Sc.; Maria La Joie, B.Sc.; und Ellen Aquino, B.Sc., für ihre technische Unterstützung bei vielen Hormonbestimmungen; Laura Hull, B.A., für Datenmanagement und Grafik; und Sally Avancena, M.A., für die Vorbereitung des Manuskripts.

Der Testosterone Gel Study Group gehören an: S. Berger, The Chicago Center for Clinical Research (Chicago, IL); E. Dula, West Coast Clinical Research (Van Nuys, CA); J. Kaufman, Urology Research Options (Aurora, CO); G. P. Redmond, Center for Health Studies (Cleveland, OH); S. Scheinman und H. W. Hutman, South Florida Bioavailability Clinic (Miami, FL); S. L. Schwartz, Diabetes und Glandular Disease Clinic, P.A. (San Antonio, TX); C. Steidle, Northeast Indiana Research (Fort Wayne, IN); J. Susset, MultiMed Research (Providence, RI); G. Wells, Alabama Research Center, L.L.C. (Birmingham, AL); und R. E. Dudley, S. Faulkner, N. Rehousky, G. Ringham, W. Singleton und K. Zurich, Unimed Pharmaceuticals, Inc. (Deerfield, IL).

Literatur:

1. Bhasin S, Gabelnick HL, Spieler JM, Swerdloff RS, Wang C. Pharmacology, biology and clinical applications of androgen. Wiley Liss, New York; 1996.
2. Wang C, Swerdloff RS. Androgen replacement therapy. *Ann Med* 1997; 29: 365–70.
3. Nieschlag E, Behre HM. Testosterone: action, deficiency, substitution. 2nd Ed. Springer, Berlin; 1998.
4. Wang C, Swerdloff RS. Androgen replacement therapy, risks and benefits. In: Wang C (ed). Male reproductive function. Kluwer, Boston, 1999; 157–72.
5. McClellan KJ, Goa KL. Transdermal testosterone. *Drugs* 1998; 55: 253–8.
6. Jordan WP. Allergy and topical irritation associated with transdermal testosterone administration: a comparison of scrotal and non-scrotal transdermal systems. *Am J Contact Dermat* 1997; 8: 108–13.
7. Jordan WP Jr, Atkinson LE, Lai C. Comparison of the skin irritation potential of two testosterone transdermal systems: an investigational system and a marketed product. *Clin Ther* 1998; 20: 80–7.
8. Wilson DE, Kaidbey K, Boike SC, Jorkasky DK. Use of topical corticosteroid pretreatment to reduce the incidence and severity of skin reactions associated with testosterone transdermal delivery. *Clin Ther* 1998; 20: 229–306.
9. Yu Z, Gupta SK, Hwang SS, Kipnes MS, Mooradian AD, Snyder PJ, Atkinson LE. Testosterone pharmacokinetics after application of an investigational transdermal system in hypogonadal men. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 1139–45.
10. Yu Z, Gupta SK, Hwang SS, Cook DM, Duckett MJ, Atkinson LE. Transdermal testosterone administration in hypogonadal men: comparison of pharmacokinetics at different sites of application and at the first and fifth days of application. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 1129–3118.
11. Findlay JC, Place V, Snyder PJ. Treatment of primary hypogonadism in men by the transdermal administration of testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 369–73.

12. Cunningham GR, Cordero E, Thornby JL. Testosterone replacement with transdermal therapeutic systems. Physiological serum testosterone and elevated dihydrotestosterone levels. *JAMA* 1989; 261: 2525–30.
13. Nieschlag E, Bals-Pratsch M. Transdermal testosterone. *Lancet* 1989; 1: 1146–7.
14. Meikle AW, Mazer NA, Moellmer JF, Stringham JD, Tolman KG, Sanders SW, Odell WD. Enhanced transdermal delivery of testosterone across nonscrotal skin produces physiological concentrations of testosterone and its metabolites in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 623–8.
15. Meikle AW, Arver S, Dobs AS, Sanders SW, Rajaram L, Mazer NA. Pharmacokinetics and metabolism of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in hypogonadal men: influence of application site – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1832–40.
16. Brocks DR, Meikle AW, Boike SC, Mazer NA, Zariiffa N, Audet PR, Jorkasky DK. Pharmacokinetics of testosterone in hypogonadal men after transdermal delivery: influence of dose. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 732–9.
17. Wilson DE, Meikle AW, Boike SC, Failes AJ, Etheredge RC, Jorkasky DK. Bioequivalence assessment of a single 5 mg/day testosterone transdermal system versus two 2.5 mg/day systems in hypogonadal men. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 54–9.
18. Arver S, Dobs AS, Meikle AW, Caramelli KE, Rajaram L, Sanders SW, Mazu NA. Long-term efficacy and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 727–37.
19. Behre HM, von Eckardstein S, Kliesch S, Nieschlag E. Long term substitution of hypogonadal men with transscrotal testosterone over 7–10 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 629–35.
20. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1966–72.
21. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2647–53.
22. Sitruk-Ware R. Transdermal delivery of steroids. *Contraception* 1989; 39: 1–20.
23. Wang C, Iranmanesh A, Berman N, et al. Comparative pharmacokinetics of three doses of percutaneous dihydrotestosterone gel in healthy elderly men – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2749–57.
24. Wang C, Berman N, Longstreth JA, et al. Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site versus four sites. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 964–9.
25. Russell DW. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 α reductase isozyme expression. *J Clin Invest* 1993; 92: 903–10.
26. Wang C, Swerdloff RS. Male contraception in the 21st century. In: Wang C (ed). *Male reproductive function*. Kluwer, Norwell, 1999; 303–19.

Korrespondenzadresse:

*Dr. Christina Wang
General Clinical Research Center,
Harbor-University of California-Los
Angeles Medical Center
1000 West Carson Street, Torrance,
California 90509-2910
E-mail: wang@gcrc.humc.edu*

KOMMENTAR ZUR STUDIE „LONG-TERM PHARMACO- KINETICS OF TRANSDERMAL TESTOSTERONE GEL IN HYPOGONADAL MEN“

U. Wetterauer

Swerdloff et al. (2000) stellen eine randomisierte multizentrische Studie zur Langzeit-Pharmakokinetik von transdermal appliziertem Testosterongel bei Männern mit Hypogonadismus vor. Drei Gruppen erhielten entweder zwei unterschiedliche Dosen eines Testosterongels (AndroGel 5 bzw. 10 g pro Tag) oder ein Testosteronpflaster (Androderm®). Die große Zahl von 227 hypogonadalen Männern wurde an 16 Zentren in den USA rekrutiert.

Das Referenzpräparat Androderm® wurde über einen Zeitraum von 180 Tagen in Form von zwei Pflastern zu je 2,5 mg appliziert. Das 1 %-ige hydroalkoholische Testosterongel (AndroGel) wurde in einer Dosierung von 50 oder 100 mg Testosteron (5 oder 10 g Gel) täglich über 6 Monate auf vier unterschiedliche Hautbezirke (beide Oberarme, Abdomen) verteilt.

Die Patienten waren zwischen 19 und 68 Jahre alt und hatten einen morgendlichen Testosteronspiegel von < 10,4 nmol/l. Vor der Aufnahme in die Studie wurde ein Prostatakarzinom durch eine rektale Untersuchung und die Bestimmung des PSA-Wertes ausgeschlossen.

Innerhalb der beiden Testosterongelgruppen wurden die Dosierungen bis zum Tag 90 doppelt-blind zugeordnet. Nach 90 Tagen setzten aus der 50 mg Testosterongelgruppe 20 Patienten mit einem niedrigen Testosteronspiegel die Studie mit einer Tagesdosis von 75 mg fort. Männer, die 100 mg Testosteron als Gel verwendeten und erhöhte Testosteronspiegel

aufwiesen, wurden ebenfalls ab dem 90. Tag auf 75 mg (7,5 g Gel) täglich reduziert.

Die Hormonbestimmungen erfolgten an den Tagen 0, 1, 30, 90 und 180, wobei drei Messungen vor der Applikation und sechs weitere nach der Applikation bis zu 24 Stunden nach der Anwendung des Gels oder Pflasters vorgenommen wurden.

Bereits am ersten Tag der Applikation wurden Serumspiegel im physiologischen Bereich gemessen, wobei in der Pflastergruppe die Maximalkonzentration bereits nach 8–12 Stunden erreicht wurde. Unter Verwendung des Gels traten die Maximalkonzentrationen nach 16–22 Stunden auf. Bereits nach zwei Anwendungen wurde unter der Gelanwendung ein Steady-State erreicht, wobei die mittleren Serumspiegel in der 50 mg Gruppe bei 17–20 nmol/l und in der 100 mg Testosterongruppe bei 22–30 nmol/l lag. Der Anstieg des freien Testosterons verlief mit dem des Gesamttestosterons parallel und hatte einen Anteil von etwa 2 %.

Erwartungsgemäß lagen die Durchschnittsserumkonzentrationen beim Gel in der 100 mg Dosisgruppe um den Faktor 1,4 höher als in der 50 mg Gruppe. Gegenüber der Pflasterkontrollgruppe lagen sie sogar um den Faktor 1,9 höher.

Im Tagesverlauf nahmen die Testosteronspiegel nach Applikation des Testosteronpflasters signifikant stärker ab als nach Anwendung des Gels, was daraufhin deutet, daß das Testosterongel eine längere effektive Halbwertszeit hat.

Die Serum-Östradiolspiegel stiegen in allen Gruppen an, wobei diese in der Gelgruppe signifikant höher ausfielen. Die Unterdrückung der Serumgonadotropinspiegel war bei LH in der Pflastergruppe am geringsten und fiel in der Gelgruppe dosisabhängig deutlich stärker aus.

Die Anwendung von Testosterongel führte zu einem Serum-DHT-Spiegel, der nach Anwendung von 50 mg ver-

dreifach und nach Anwendung von 100 mg nahezu verfünffacht war und damit teilweise die Grenze des oberen Normalbereichs erreichte. Das Verhältnis von DHT zu Testosteron veränderte sich in der Gruppe mit Testosteronpflaster nicht signifikant. Sie fiel dagegen in der Testosterongelgruppe signifikant aus, allerdings geringer, als man sie von dem transdermalen Skrotalpflaster (Testoderm®) kennt.

Die Verträglichkeit des Gels war sehr gut, was sich auch in der geringen Rate lokaler Unverträglichkeiten und einer sehr geringen Zahl an Studienabbrüchen zeigte. Diese betragen 6 % und 8 % in den beiden Gelgruppen, wobei in der Pflastergruppe die Abbruchrate bei 28 % lag, was zumeist auf die Hautreaktionen zurückzuführen war.

Fazit

Die perkutane Anwendung eines 1 %-igen hydroalkoholischen Testosterongels kann die Serumspiegel von Gesamttestosteron und freiem Testosteron bei hypogonadalen Männern sehr rasch und dosisabhängig in den mittleren bis oberen physiologischen Bereich anheben. Nach den Ergebnissen der Studie kann davon ausgegangen werden, daß bei Anwendung des Gels pro 25 mg Dosisstufe eine Zunahme des mittleren Testosteronserumspiegels um jeweils 4,3 nmol/l zu erwarten ist. Innerhalb weniger Tage stellt sich bei einmal täglicher Anwendung des Gels ein Steady-State ein. Im Vergleich zum Referenzpräparat war das geprüfte Testosterongel sehr gut verträglich. Die deutliche Zunahme des DHT/Testosteronverhältnisses unter einer hohen Substitutionsdosis sollte insbesondere im Hinblick auf eine mögliche Auswirkung auf das Prostatawachstum beachtet werden und gegebenenfalls Anlaß zur Dosisreduktion sein.

Prof. Dr. Ulrich Wetterauer,
Komm. Ärztlicher Direktor der
Abteilung Urologie, Universitäts-
klinikum Freiburg

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](#)