

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Pharmakokinetik von transdermalem
Testosterongel bei Männern mit
Hypogonadismus: Anwendung des Gels
an einer Stelle im Vergleich zu
vier Stellen: Eine monozentrische
klinische Studie der Phase 1**

Wang C, Berman N, Chuapoco B
Dudley RE, Faulkner S, Hull L
Longstreth JA, Steiner B
Swerdloff RS

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2003; 10 (Sonderheft
1) (Ausgabe für Österreich), 19-29*

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

Unsere Räucherkegel fertigen wir aus den feinsten **Kräutern** und **Hölzern**, vermischt mit dem wohlriechenden **Harz** der **Schwarzföhre**, ihrem »Pech«. Vieles sammeln wir wild in den Wiesen und Wäldern unseres **Bio-Bauernhofes** am Fuß der Hohen Wand, manches bauen wir eigens an. Für unsere Räucherkegel verwenden wir reine **Holzkohle** aus traditioneller österreichischer Köhlerlei.

»Eure Räucherkegel sind einfach wunderbar.
Bessere Räucherkegel als Eure sind mir nicht bekannt.«
– Wolf-Dieter Storl

synthetische
OHNE
Zusätze

Waldweihrauch

»Feines Räucherwerk
aus dem *Schneeberg*
L A N D



www.waldweihrauch.at

PHARMAKOKINETIK VON TRANSDERMALEM TESTOSTERONGEL BEI MÄNNERN MIT HYPOGONADISMUS: ANWENDUNG DES GELS AN EINER STELLE IM VERGLEICH ZU VIER STELLEN: EINE MONOZENTRISCHE KLINISCHE STUDIE DER PHASE 1*

TRANSDERMALES TESTOSTERONGEL: ANWENDUNG AN EINER VS. VIER STELLEN

ZUSAMMENFASSUNG

Ein Testosteron-haltiges, hydroalkoholisches Gel wurde als wirksames und leicht anwendbares offenes System zur transdermalen Verabreichung des Hormons bei Männern entwickelt. Da das Gel sowohl auf kleine als auch auf große Hautflächen aufgetragen werden kann, sollte untersucht werden, ob die Größe der Hautfläche, auf die das Gel aufgetragen wird, ein bestimmender Faktor für die Höhe des erreichten Testosteronspiegels ist. Um dieser Frage nachzugehen, wurde die Pharmakokinetik eines transdermalen 1 %igen hydroalkoholischen Testosterongels bei neun Männern mit Hypogonadismus untersucht. Die Probanden trugen in randomisierter Reihenfolge an 7 aufeinander folgenden Tagen einmal täglich eine Dosis von 25 mg Testosteron als Gel entweder viermal an derselben Stelle (linker Arm/Schulter) oder an vier verschiedenen Bezirken (linker und rechter Arm/Schultern, linker und rechter Bauch) auf. Nach einer Washout-Phase von 7 Tagen wechselte dann jeder Proband für weitere 7 Behandlungstage in die andere Gruppe. Serumproben wurden zur Bestimmung von Testosteron, 5 α -Dihydrotestosteron (DHT) und Östradiol jeweils vor, während (Tag 1, 2, 3, 5 und 7) sowie nach (Tag 8, 9, 11, 13 und 15) der Anwendung des Testosterongels abgenommen. Am 1. und 7. Tag wurden mehrfache Blutproben nach der Gelanwendung gewonnen; an den anderen Tagen wurden Einzelproben unmittelbar vor der Gelanwendung (24 h nach der vorhergehenden Anwendung) abgenommen. Das Testosterongel trocknete innerhalb von 5 Minuten, hinterließ keine

Rückstände und verursachte bei keinem der Probanden Hautirritationen. Die mittleren Testosteronspiegel zeigten unabhängig von der Anwendung an einer oder vier Stellen immer dasselbe Muster: Anstieg auf den zwei- bis drei- bzw. vier- bis fünffachen Ausgangswert 0,5 bzw. 24 h nach der Anwendung. Danach erreichten die Serumtestosteronspiegel den Steady-state, blieben während der Dauer der Gelanwendung beim vier- bis fünffachen Ausgangswert (im oberen Normalbereich für Erwachsene), und kehrten innerhalb von 4 Tagen nach Absetzen des Gels wieder zum Ausgangswert zurück. Die Anwendung des Testosterongels an vier verschiedenen Stellen (Anwendungsfläche etwa viermal so groß wie bei Anwendung an einer Stelle) führte zu einer mittleren Fläche unter der Kurve (AUC_{0-24h}) beim Testosteronspiegel am 7. Tag ($868 \pm 72 \text{ nmol}^*h/L$, Mittelwert \pm SEM), die um 23 % höher, aber ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,06$) zur wiederholten Anwendung an einer Stelle, war ($706 \pm 59 \text{ nmol}^*h/L$, Mittelwert \pm SEM). Die fehlende Signifikanz könnte auf die kleine Probandenzahl ($n = 9$) zurückzuführen sein. Die mittleren Serum-DHT-Spiegel zeigten dasselbe Muster wie Serumtestosteron und erreichten nach 2 Tagen den Steady-state. Die mittlere Serum-DHT-Konzentration am 7. Tag war bei Anwendung an vier Stellen signifikant höher ($9,15 \pm 1,26 \text{ nmol/L}$, $p < 0,05$) als bei Anwendung an einer Stelle ($6,9 \pm 0,77 \text{ nmol/L}$). Diese Serum-DHT-Spiegel lagen im oder über dem oberen Normalbereich für erwachsene Männer. Das Verhältnis Serum-DHT zu Testosteron war durch die Anwendung des Testosterongels nicht signifikant verändert. Der Serumöstradiolspiegel zeigte dasselbe Muster wie

Serumtestosteron und es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Anwendung an einer bzw. an vier Stellen. Wir schließen daraus, daß die tägliche transdermale Anwendung von 10 g Testosterongel zu ähnlichen gleichbleibenden Serumtestosteronspiegeln führte. Die Größe der Hautfläche, auf die das Gel aufgetragen wurde, hatte nur mäßigen Einfluß auf die Serumtestosteron- und -DHT-Spiegel. Der mittlere Testosteron- und DHT-Spiegel war trotz der Anwendung auf einer um das Vierfache größeren Hautfläche in der Gruppe mit vier verschiedenen Applikationsstellen nur um 23 % bzw. 33 % höher als in der Gruppe mit einer Anwendungsstelle. Aufgrund der größeren Dosierflexibilität scheint die Anwendung von hydroalkoholischem Testosterongel an mehreren Hautbezirken eine wirksame Methode der transdermalen Testosteronverabreichung für Männer mit Hypogonadismus zu sein, die keine Hautirritationen verursacht. Dosisfindungsstudien sind noch erforderlich, um die Dosierung für die Anwendung von Testosterongel als Ersatztherapie bei Männern mit Hypogonadismus festzustellen.

EINLEITUNG

Beim männlichen Hypogonadismus ist eine Androgensersatztherapie erforderlich, um die durch den niedrigen Testosteronserumspiegel verursachten Symptome und die Langzeitfolgen eines Androgenmangels zu vermeiden. Die häufigste Form der Ersatztherapie ist die Verwendung von Testosteronestern (Enanthat oder Cypionat) zur Injektion. Der Nachteil dieser Therapie ist, daß die Injektionen alle 10 bis 21 Tage erforderlich

*Nachdruck mit Genehmigung aus: J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 964-9, © 2000 The Endocrine Society. The Endocrine Society is not liable for any errors in translation from the article as originally published.

sind und es zu starken Schwankungen des Serumtestosteronspiegels kommt, die zu Stimmungs-, Libido- und Antriebschwankungen führen können. Bei den zur Zeit in den Vereinigten Staaten erhältlichen oralen Androgenpräparaten, wie z. B. Fluoxymesteron oder Methyltestosteron, handelt es sich um 17-alkylierte Androgene, deren Anwendung mit einer toxischen Wirkung auf die Leber verbunden sein kann. Aufgrund des First-pass-Effektes in der Leber haben sie außerdem eine ungünstige Auswirkung auf das Lipidprofil (Zunahme von LDL-Cholesterin, Verminderung von HDL-Cholesterin) und auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Orales Testosteronundecanoat, das über den Lymphweg aus dem Darm resorbiert wird, weist zwar diese Probleme nicht auf, ist jedoch in den Vereinigten Staaten nicht zugelassen [1–4]. Transdermale Testosteronsysteme sind in den Vereinigten Staaten zur Androgensatztherapie bei Männern mit Hypogonadismus zugelassen. Das Skrotalpflaster (Testoderm; Alza Pharmaceuticals, Mountain View, CA) hat den Nachteil, daß die Skrotalhaut rasiert werden muß, damit das Pflaster klebt [5–7]. Das nichtgenitale Pflaster mit einem Testosteronreservoir in einer Alkoholgrundlage (Androderm; Watson Laboratory, Corona, CA) verursacht bei etwa einem Drittel der Patienten Hautirritationen und führt bei 10–15 % der Patienten zu einem Therapieabbruch [8–10]. Ein weiteres transdermales Testosteronpflaster ohne Reservoir und mit fixer Dosis (Testoderm TTS; Alza Pharmaceuticals) wird auf einer größeren Hautfläche angebracht, verursacht weniger Hautirritationen und kann auf Arme und Rumpf geklebt werden, hat jedoch den Nachteil, daß es bei vielen Patienten nicht gut klebt [11–13]. Trotz der bei manchen dieser geschlossenen Systeme beobachteten Hautreizungen hat die transdermale Verabreichung von Testosteron den Vorteil, einen akzeptablen Testosteronspiegel zu erreichen, wenn die Pflaster täglich angewendet werden und richtig auf der Haut kleben.

Alle diese Pflaster haben ferner den Nachteil, daß sie fixe Dosierungen abgeben (Pflaster mit einer Freisetzung von 5–6 mg pro Tag) und deutlich sichtbar sind. Auch wenn das derzeitige transdermale System für Testosteron Probleme aufweist, bleibt die Haut nach wie vor ein attraktives Medium zur Verabreichung von Steroiden. Wenn ein offenes System mit einem Steroid in hydroalkoholischem Gel auf die Haut aufgetragen wird, wird das Steroid rasch vom *Stratum corneum* resorbiert, das ein Reservoir bildet und als Membran mit kontrollierter Wirkstoffabgabe fungiert. Das Steroid wird somit allmählich von diesem Hautreservoir abgegeben, bis der Serumspiegel einen Steady-state erreicht [14]. Wir berichten über die Pharmakokinetik eines hydroalkoholischen Testosterongels, das bei Männern mit Hypogonadismus auf die Haut aufgetragen wird. In dieser ersten Studie haben wir Serumtestosteron, 5 α -Dihydrotestosteron (DHT) und Östradiol (E₂) im Serum nach 7-tägiger Anwendung einer gleichen Dosis Testosterongel entweder an einer einzigen Stelle oder an vier verschiedenen Körperstellen verglichen, um den Einfluß der Größe der Anwendungsfläche auf die Pharmakokinetik des Serumtestosterons zu untersuchen.

PATIENTEN UND METHODEN

Patienten

Zehn Männer mit Hypogonadismus im Alter von 26 bis 59 Jahren (Mittelwert: 43,2 Jahre) wurden am Harbor-UCLA Medical Center in die Studie aufgenommen. Von den Männern waren sechs Kaukasier, zwei Afroamerikaner, einer hispanischer und einer asiatischer Herkunft. Vier Patienten litten unter einem Klinefelter-Syndrom, zwei unter einem Kallman-Syndrom, zwei hatten einen Hypophysentumor (behandelt), einer wies

ein primäres Hodenversagen auf und bei einem war die Ursache unbekannt. Die Testosteronspiegel beim Screening lagen unter 8,7 nmol/L (250 ng/dL). Alle hatten bereits vorher eine Testosteronersatztherapie erhalten, in neun Fällen mittels Injektionen und in einem Fall mit Pflaster. Die Voruntersuchung der Probanden fand mindestens 6 Wochen nach der letzten Testosteroninjektion bzw. 2 Wochen nach der letzten Pflasteranwendung statt. Außer Hypogonadismus hatten die Probanden keine signifikanten Krankheiten in der Anamnese und es gab keinen Drogen- oder Alkoholmißbrauch. Das Blutbild, die Blutchemie und der PSA-Wert lagen in der Voruntersuchung alle innerhalb der Normalbereiche. Die Studie wurde von der Ethikkommission am Harbor-UCLA Medical Center genehmigt. Alle Probanden hatten eine schriftliche Einverständniserklärung nach Erläuterung der Studie unterschrieben.

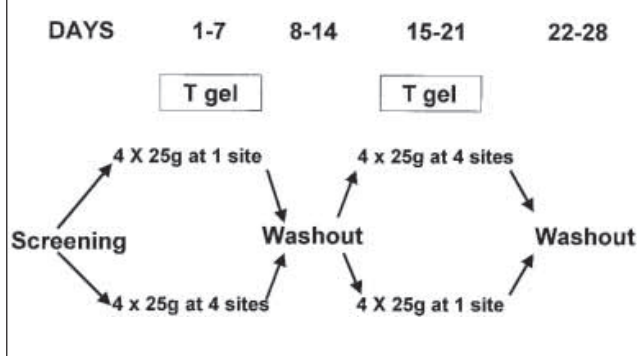
Testosterongel

Testosterongel in einer Formulierung als 1,0 %iges hydroalkoholisches Gel (AndroGel) wurde von Besins Iscovesco (Paris, Frankreich) hergestellt und von Unimed Pharmaceuticals, Inc. (Buffalo Grove, IL) zur Verfügung gestellt. In einem Glasfläschchen mit Dosierpumpe befinden sich etwa 250 mL Testosterongel. Bei jeder Betätigung der Pumpe werden etwa 2,25 g Testosterongel (22,5 mg Testosteron) abgegeben. Alle Patienten erhielten Testosterongel mit derselben Chargennummer. Nach dem Auftragen des Gels auf die Haut trocknete es innerhalb von 5 Minuten und ohne Rückstände auf der Haut.

Studiendesign

Die Probanden wurden angewiesen, 7 Tage lang täglich 10 g Gel (100 mg Testosteron) an einer einzigen Körperstelle (linker Arm/Schulter) oder an vier verschiedenen Bezirken (linker und rechter Arm/Schultern und linker

Abbildung 1: Crossover Studiendesign mit Testosterongel (10 g/Tag), aufgetragen an einer Stelle im Vergleich zu vier verschiedenen Hautbezirken.



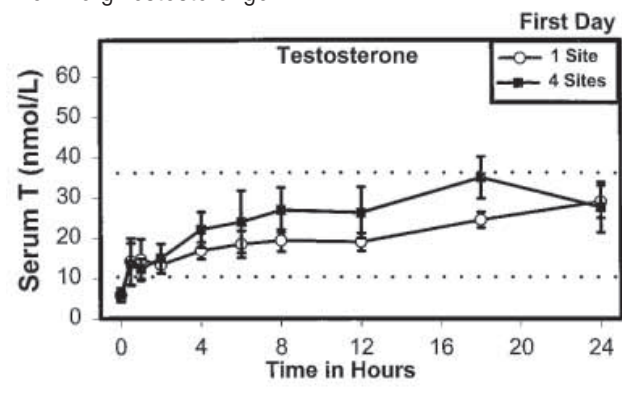
und rechter Bauch) mit einem Abstand von 2–3 Minuten zwischen den einzelnen Anwendungen aufzutragen, so daß die gesamte Anwendung innerhalb von 6–8 Minuten abgeschlossen war. Nach einer 7-tägigen Washout-Phase (Tage 8–14) wechselten die Probanden dann zur jeweils anderen Gruppe, um das zweite Behandlungsregime während weiterer 7 Tage durchzuführen (Tage 15–21), gefolgt von einer weiteren 7-tägigen Washout-Phase (Abb. 1). An den Tagen 1, 7, 15 und 21 wurden die Probanden jeweils für 24 h am General Clinical Research Center (GCRC), Harbor-UCLA Medical Center stationär aufgenommen und Blutproben für Serumtestosteronbestimmungen wurden 30 und 15 Minuten und unmittelbar vor bzw. 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18 und 24 h nach der Testosterongelanwendung abgenommen. Der Serum-DHT-Spiegel wurde anhand von Proben bestimmt, die am Tag 7 und Tag 21 (jeweils nach sieben täglichen Anwendungen des Testosterongels) abgenommen wurden. Das Gel wurde täglich etwa um 8.00 Uhr, meistens nach dem Duschen angewendet, wobei das Auftragen 3–5 Minuten dauerte. Außerdem kamen die Patienten an den Tagen 3, 5, 9, 11, 13, 17, 19, 23, 27 und 29 vor der Gelanwendung zur Blutentnahme für Serumtestosteron-, DHT- und E_2 -Bestimmungen und zur

Untersuchung der Anwendungsstellen auf Hautirritationen in das Studienzentrum. Blutproben für ein großes Blutbild und die Blutchemie wurden am Tag 29 abgenommen. Das erhaltene Serum wurde bei -20°C tiefgefroren gelagert, bis die Tests durchgeführt wurden. Alle Proben eines Probanden wurden für jedes Hormon jeweils im selben Analyselauf gemessen.

Hormontests

Die Serumtestosteronspiegel wurden nach Extraktion mit Ethylacetat und Hexan mit einem spezifischen RIA mit Reagenzien von ICN (Costa Mesa, CA) gemessen. Die Kreuzreaktivitäten für das im Testosteron-RIA verwendete Antiserum betragen 3,4 % bei DHT, 2,2 % bei 3β -Androstandiol, 2,0 % bei 11-Oxotestosteron und weniger als 1 % bei allen anderen getesteten Steroiden. Die untere Quantifizierungsgrenze für den mit diesem Test gemessenen Serumtestosteronspiegel war 0,87 nmol/L (25 ng/dL). Alle Ergebnisse unter diesem Wert wurden mit 0,87 nmol/L angegeben. Die mittlere Genauigkeit (Wiederfindungsrate) des Testosterontests wurde festgestellt, indem steroidfreies Serum mit verschiedenen Mengen Testosteron (0,9–52 nmol/L) versetzt wurde und lag bei 104 % (Bereich: 92–117 %).

Abbildung 2: Verlauf des Serumtestosteronspiegels (Mittelwert \pm SEM) über 24 h nach der ersten Anwendung von 10 g Testosterongel.



Die Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten für den Testosterontest lagen bei 7,3 bzw. 11,1 % im Normalbereich für erwachsene Männer, der in unserem Labor 10,33–36,17 nmol/L (298–1043 ng/dL) beträgt.

Serum-DHT wurde nach Behandlung der Probe mit Kaliumpermanganat und Extraktion mittels RIA gemessen. Die Methoden und Reagenzien für den DHT-Test wurden von DSL (Webster, TX) zur Verfügung gestellt. Die Kreuzreaktivitäten für das beim DHT-RIA verwendete Antiserum betragen 1,9 % für Androstendion, 1,4 % für E_2 , 0,02 % für Testosteron (nach Behandlung mit Kaliumpermanganat und Extraktion), 0,25 % für Androstandiol, 0,19 % für 3α -Androstandiol-Glucuronid, und waren bei den anderen getesteten Steroiden nicht nachweisbar. Die niedrige Kreuzreaktivität mit Testosteron wurde ferner bestätigt, indem steroidfreies Serum mit 35 nmol/L (1000 pg/dL) Testosteron versetzt wurde und der DHT-Test durchgeführt wurde. Selbst wenn das Serum mit mehr als 35 nmol/L Testosteron versetzt wurde, lagen die Meßergebnisse 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 unter 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 liegt.

Serum- E_2 wurde mittels Direktassay ohne Extraktion mit Reagenzien von ICN gemessen. Die Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten für E_2 betragen 6,5 und 7,1 % für den Normalbereich für erwachsene Männer (E_2 , 63–169 pmol/L). Die untere Quantifizierungsgrenze für E_2 war 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 %).

Statistische Analysen

Deskriptive Verfahren wurden für die Hormonspiegel verwendet. Vor der Analyse wurde jede Variable auf ihre Distributionseigenschaften geprüft und gegebenenfalls log-transformiert, um den Anforderungen einer Normalverteilung zu entsprechen. Die Pharmakokinetik des Testosterongels wurde anhand der Fläche unter der Kurve von 0–24 h (AUC_{0-24}) ermittelt, die anhand der mehrfachen Blutproben für Testosteron an den Studientagen 1, 7, 15 und 21 erzeugt wurde. Die Fläche unter der Kurve wurde mit der linearen Trapezmethode berechnet. Die mittlere Testosteronkonzentration über 24 h nach Auftragen des Gels (C_{mittel}) wurde als AUC_{0-24} dividiert durch 24 h berechnet.

Intraindividuelle Vergleiche zwischen der Anwendung an einer einzigen Stelle und der Anwendung an vier Stellen mit einem Einzelwert, entweder für einen bestimmten Tag oder für den Unterschied zwischen zwei Tagen, wurden mittels zweiseitigem T-Test oder, wenn es sich um mehr als 2 Tage handelte, mittels wiederholter ANOVA durchgeführt. Um den Einfluß der Reihenfolge der Anwendung zu prüfen, wurden T-Tests für unabhängige Gruppen zum Vergleich zwischen Probanden, die das Gel zuerst an einer Stelle auftrugen, und denjenigen, die das Gel zuerst an vier Stellen auftrugen (Reihenfolge), für alle Variablen durchgeführt. Da die Reihenfolge der Anwendungsregime (zuerst nur eine Stelle bzw. zuerst vier Stellen) keinen Einfluß zeigte, wurde diese Variable in den weiteren Analysen nicht berücksichtigt. Die Daten in den Tabellen und Grafiken gelten für alle Probanden, die Testosterongel an einer oder an vier Stellen auftrugen, unabhängig von der Reihenfolge (Tag 1–7 bzw. Tag 15–21).

ERGEBNISSE

Klinische Beobachtungen

Ein Proband aus der Gruppe, die Testosteron an vier Stellen auftrug, kam nach Tag 13 aus persönlichen Gründen nicht mehr zur Visite. Die Daten dieses Probanden wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Keiner der Patienten zeigte Symptome einer Hautirritation. Es traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die der Anwendung des Testosterongels zugeschrieben wurden, mit Ausnahme eines Berichts über gesteigerte Libido bei einem Probanden. Sonstige Beschwerden, die möglicherweise mit der Behandlung zusammenhängen, waren leichte Asthenie, Hyperkinese und Depression.

Der mittlere Hämoglobinspiegel (Screening: $15,0 \pm 5,6$; Tag 29: $13,7 \pm 4,4$ g/dL, Mittelwert \pm SEM), Hämatokrit (Screening: 44 ± 2 %; Tag 29: 40 ± 1 %) und Erythrozytenzahl (Screening: $4,8 \pm 0,2$; Tag 29: $4,3 \pm 0,1 \times 10^{12}$ /L) waren am Tag 29 nach der mehrfachen Blutentnahme für pharmakokinetische Untersuchungen signifikant niedriger ($p < 0,05$). Sonst traten keine signifikanten Veränderungen des Blutbildes oder der Blutchemie zwischen dem Screening und Studiente (Tag 29) auf. Die Compliance wurde anhand der Veränderungen des Flaschengewichts bestimmt und lag bei 96,1 % (Bereich: 60,7–108,9 %).

Serumtestosteronspiegel und Pharmakokinetik

Tabelle 1 zeigt die Serumtestosteronkonzentrationen und die Bioverfügbarkeit nach der Anwendung des Testosterongels an einer oder an vier Stellen. Die Ausgangstestosteronspiegel ($C_{baseline}$) der Probanden vor der Anwendung von Testosterongel waren vergleichbar und lagen unter dem Normalbereich für Erwachsene in unserem Labor (10,3 nmol/L). Nach der ersten Anwendung des Testosterongels an einer Stelle stiegen die Serumtestosteronwerte rapide innerhalb von 30 Minuten auf die 2,4-fache Ausgangskonzentration und in den Normalbereich an. Die Spiegel stiegen im Laufe des Tages weiter auf das 4,2-fache des $C_{baseline}$ nach 24 h an (Abb. 2). Bei der Anwendung von Testosterongel an vier Stellen zeigte sich dasselbe Profil für Serumtestosteron. Die Serumtestosteronwerte stiegen rasch innerhalb von 30 Minuten in den Normalbereich und nach 24h auf das 4,5-fache von $C_{baseline}$ an (Abb. 2). Die mittlere Testosteronkonzentration (C_{mittel}) über 24 h, die Testosteronkonzentration nach 24h (C_{24}) und die Fläche unter der Kurve der Testosteronkonzentration von 0–24h (AUC_{0-24}) nach der Anwendung von Testosterongel zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen

Tabelle 1: Pharmakokinetische Parameter von Serumtestosteron nach täglicher Anwendung von 10 g Testosterongel über 7 Tage (Mittelwert \pm SEM)

| | Viermalige Anwendung von 2,5 g an derselben Stelle | Anwendung von 2,5 g an jeweils vier verschiedenen Stellen | p (eine vs. vier Stellen) |
|--|--|---|---------------------------|
| <i>Vor der Anwendung von Testosterongel</i> | | | |
| C_{baseline} (nmol/L) | 5,80 \pm 1,48 | 6,22 \pm 1,44 | NS |
| <i>Erster Tag nach Anwendung von Testosterongel</i> | | | |
| C_{mittel} (nmol/L) | 20,73 \pm 1,82 | 26,60 \pm 5,28 | NS |
| C_{24} (nmol/L) | 29,13 \pm 4,03 | 27,71 \pm 6,20 | NS |
| AUC_{0-24} (nmol*h/L) | 498 \pm 44 | 638 \pm 127 | NS |
| <i>Siebenter Tag nach Anwendung von Testosterongel</i> | | | |
| C_0 (nmol/L) | 25,87 \pm 5,20 | 27,57 \pm 4,10 | NS |
| C_{mittel} (nmol/L) | 29,38 \pm 2,47 | 36,15 \pm 3,00 | NS, 0,06 |
| C_{24} (nmol/L) | 30,24 \pm 3,15 | 29,76 \pm 2,26 | NS |
| C_{max} (nmol/L) | 46,32 \pm 5,64 | 53,92 \pm 3,87 | NS, 0,10 |
| AUC_{0-24} (nmol*h/L) | 706 \pm 59 | 868 \pm 72 | NS, 0,06 |

C_{baseline} = Serumkonzentration vor Anwendung von Testosterongel; C_{mittel} = mittlere Konzentration über 24 h nach Anwendung von Testosterongel; C_{24} = Serumkonzentration 24 h nach Anwendung von Testosterongel; AUC_{0-24} = Fläche unter der Serumkonzentrationskurve von 0-24 h nach Anwendung von Testosterongel; C_0 = Serumkonzentration vor Anwendung von Testosterongel am 7. Tag; C_{max} = maximale Konzentration im 24h-Intervall; NS = nicht signifikant.

der Anwendung an einer bzw. vier Stellen (Tabelle 1).

Die Testosteronspiegel vor der täglichen Gelanwendung, gemessen am 3. bzw. 5. Tag, waren nicht von den Konzentrationen 24 h nach der Gelanwendung am 1. Tag verschieden, unabhängig von der Anzahl der Anwendungsstellen. Die Daten zeigten, daß sich die Serumtestosteronkonzentrationen vor der Gelanwendung am Tag 2 stabilisierten (Abb. 3).

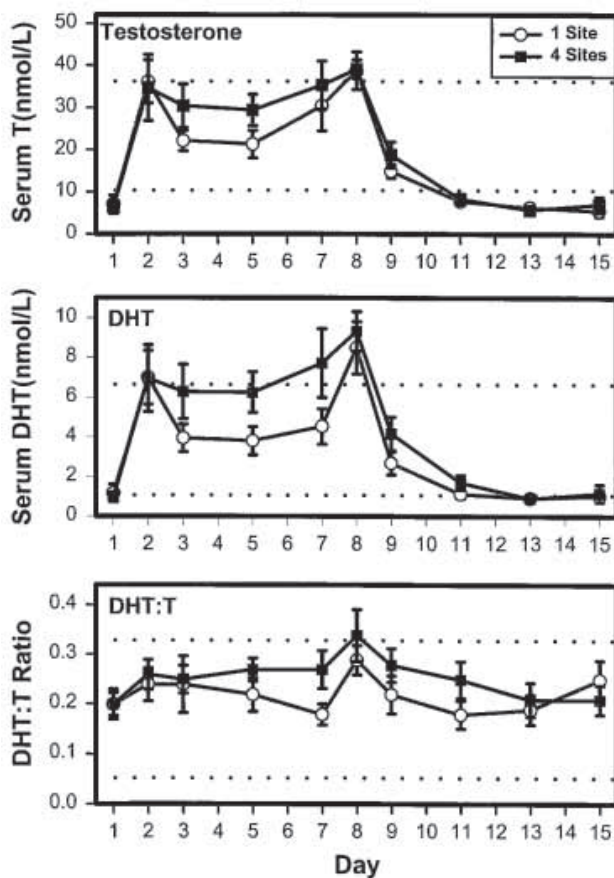
Die Serumtestosteronspiegel am 7. Tag nach täglicher Testosterongelanwendung an einer bzw. vier Stellen sind in Abb. 4 abgebildet. Die Serumtestosteronwerte vor der Gelanwendung waren vier- bis fünffach höher als der Ausgangswert (eine Stelle: 25,87 \pm 5,19 nmol/L; vier Stellen: 27,57 \pm 5,10 nmol/L gegenüber C_{baseline}). Die Serumtestosteronspiegel nach 24 h (C_{24}) am 7. Tag zeigten sowohl in der Gruppe mit einer Anwendungsstelle als auch in jener mit vier Anwendungsstellen keinen statistischen Unterschied zu den Serumtestosteronwerten nach 24h

(C_{24}) nach der ersten Gelanwendung. Am 7. Applikationstag lagen die maximalen Testosteronkonzentrationen nach der Anwendung für eine bzw. vier Stellen bei 46,32 \pm 5,64 bzw. 53,92 \pm 3,87 nmol/L ($p = 0,10$, eine vs. vier Stellen), was über der oberen Grenze des Normalbereichs für erwachsene Männer liegt. Die Maximalwerte wurden zwischen 4 und 8 h nach der Anwendung erreicht. Die Werte nahmen danach allmählich wieder ab, blieben jedoch im oberen Normalbereich. Die Serumtestosteronwerte verblieben während 24h innerhalb eines relativ engen Bereichs, wobei die Spitzenkonzentration nicht mehr als das dreifache der niedrigsten Konzentration betrug. Die mittleren Serumtestosteronwerte über 24 h (C_{mittel}) sowie die AUC_{0-24} am 7. Tag lagen bei vier Anwendungsstellen um 23 % höher als bei einer Anwendungsstelle (Tabelle 1), was jedoch statistisch nicht signifikant war ($p = 0,06$). Die AUC_{0-24} stieg zwischen dem 1. und 7. Tag der Anwendung bei beiden Anwendungsregimen an. Dieser Anstieg war nur bei Anwendung an einer Stelle signifikant ($p < 0,01$).

Das Kumulationsverhältnis (berechnet als AUC_{0-24} am 7. Tag/ AUC_{0-24} am 1. Tag) betrug 1,48 \pm 0,14 bei Anwendung an einer Stelle und 1,69 \pm 0,28 bei Anwendung an vier Stellen, also ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Anwendungen. Nach dem Absetzen des Gels sanken die Testosteronkonzentrationen und lagen 48 h (Tag 9) nach der letzten Gelanwendung bei 40–50 % des 24 h nach der 7. Dosis erreichten Wertes (eine Stelle: 12,14 \pm 1,2; vier Stellen: 14,55 \pm 2,34 nmol/L) (Abb. 3). Nach 2 weiteren Tagen (Tag 11) sanken die Testosteronspiegel auf Werte unterhalb des Normalbereichs und unterschieden sich nicht signifikant vom Ausgangswert.

In unserem Labor liegt der Bereich für AUC_{0-24} bei eugonadalen Männern bei 197–848 nmol*h/L. Nach der täglichen Anwendung von Testosterongel 7 Tage lang war die AUC_{0-24} für die Männer mit Hypogonadismus im oder über dem Normalbereich. Die meisten Männer mit Hypogonadismus in dieser Studie erreichten Spitzentestosteronspiegel um den

Abbildung 3: Tägliche Serumtestosteron- (oben), DHT-Konzentrationen (Mitte) und Verhältnis DHT:Testosteron (unten) jeweils vor der täglichen Anwendung von 10 g Testosterongel von Tag 1 bis Tag 7. Von Tag 8 bis Tag 15 wurde kein Testosterongel aufgetragen.

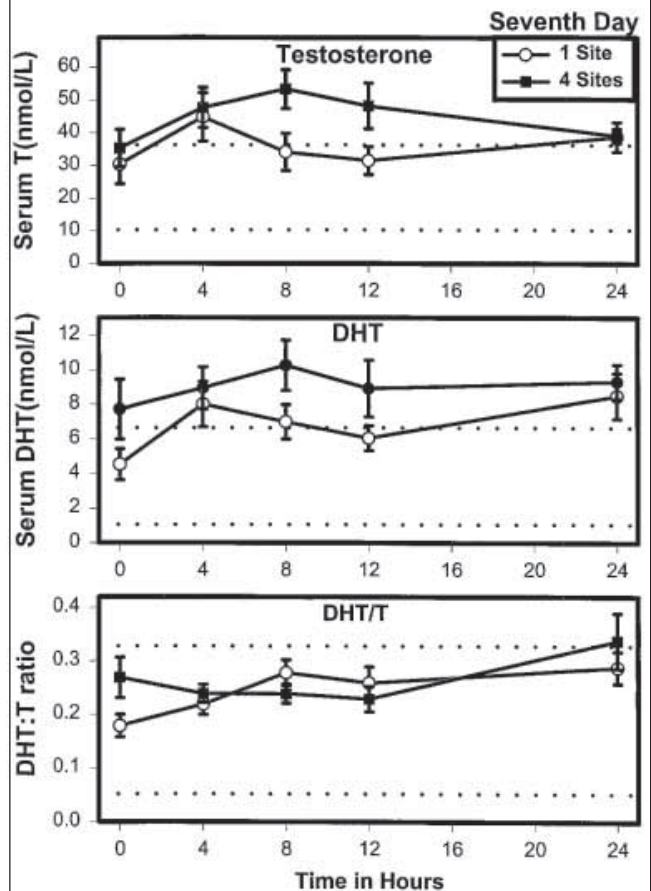


Faktor 2 über der Mitte des Normalbereichs. Die normale tägliche Testosteronproduktion liegt bei etwa 6–7 mg/Tag [15]. Anhand einer Schätzung auf Grundlage der pharmakokinetischen Daten lieferte das Testosterongel in dieser Studie etwa 9–14 mg Testosteron, wenn man davon ausgeht, daß das endogene Testosteron völlig unterdrückt und die Clearancerate unverändert war. Die geschätzte Bioverfügbarkeit von Testosterongel war daher 9–14 %.

Serum-DHT-Spiegel

Die Serum-DHT-Spiegel vor und 7 Tage nach der täglichen Anwendung von Testosterongel sind in Tabelle 2 und in den Abbildungen 3 und 4 abgebildet. Der Ausgangswert für Serum-DHT war bei allen Probanden vor der Testosterongel-Anwendung ähnlich, und das Verhältnis Serum-DHT zu Serumtestosteron (DHT:T) lag im Normalbereich (0,05–0,33). Während der täglichen Anwendung von Testosterongel stiegen die Serum-DHT-Spiegel und das Verhältnis

Abbildung 4: Serumtestosteron- (oben), DHT-Konzentrationen (Mitte) und Verhältnis DHT:Testosteron (unten) über 24 h am 7. Tag nach der täglichen Anwendung von 10 g Testosterongel.



DHT:T blieb geringfügig, aber nicht signifikant erhöht (Abb. 3). Nach der siebenten täglichen Anwendung von Testosterongel waren die mittleren Serum-DHT-Spiegel zum Zeitpunkt 0 h signifikant auf den oberen Grenzwert des Normalbereichs bei Anwendung an einer Stelle und über dem Normalbereich bei Anwendung an vier Stellen erhöht. Das Verhältnis DHT:T war ebenfalls bei vier Stellen signifikant höher als bei einer Stelle (Tabelle 2). Die mittleren an diesem 7. Tag erzielten DHT-Werte lagen in beiden Gruppen über dem Normalbereich.

Tabelle 2: Serum-DHT-Spiegel vor und 7 Tage nach der Anwendung von Testosterongel (10 g/Tag)

| | Viermalige Anwendung von 2,5 g an derselben Stelle | Anwendung von 2,5 g an jeweils vier verschiedenen Stellen | p (eine vs. vier Stellen) |
|--|--|---|---------------------------|
| <i>Vor der Anwendung von Testosterongel</i> | | | |
| C_{baseline} (nmol/L) | 1,17 ± 0,45 | 0,97 ± 0,24 | NS |
| Verhältnis DHT: Testosteron | 0,20 ± 0,03 | 0,20 ± 0,03 | NS |
| <i>Siebenter Tag nach Anwendung von Testosterongel</i> | | | |
| C_0 (nmol/L) | 4,52 ± 0,90 | 7,72 ± 1,74 | <0,05 |
| C_{mittel} (nmol/L) | 6,90 ± 0,77 | 9,15 ± 1,26 | <0,05 |
| Verhältnis DHT: Testosteron nach 0h | 0,18 ± 0,02 | 0,27 ± 0,04 | <0,01 |
| Mittleres Verhältnis DHT: Testosteron 0-24h | 0,24 ± 0,02 | 0,25 ± 0,02 | NS |

C_{baseline} = Konzentration vor Behandlung mit Testosterongel; C_0 = Konzentration vor Anwendung von Testosterongel zum Zeitpunkt 0h am 7. Tag; C_{mittel} = mittlere Konzentration über 24h nach der Anwendung von Testosterongel.

Die Anwendung des Gels an vier Stellen führte zu Serum-DHT-Spiegeln, die signifikant ($p < 0,05$, 33 %) über jenen bei Anwendung an einer Stelle lagen (Abb. 4). Nach Absetzen des Testosterongels sanken die Serum-DHT-Spiegel am Tag 11 wieder auf den Ausgangswert zurück und zeigten dasselbe Muster wie Serumtestosteron.

Serum- E_2 -Spiegel

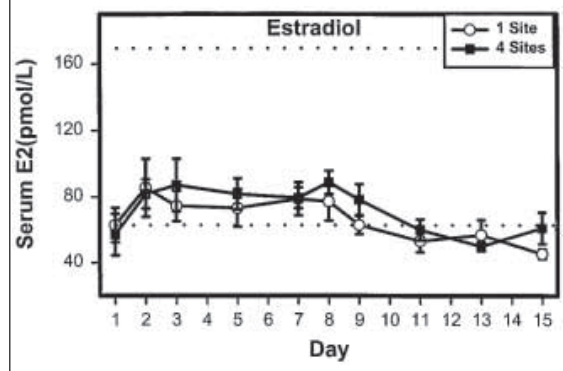
Die mittleren E_2 -Ausgangskonzentrationen der Probanden lagen zwischen 62 und 57 pmol/L für die Gruppe mit einer bzw. vier Anwendungsstellen und somit am unteren Ende des Normalbereichs für eugonadale Männer (62,7–169,3 pmol/L). Während der Anwendung von Testosterongel stiegen die mittleren Serum- E_2 -Konzentrationen um 30–50 % auf 73–88 pmol/L an (Abb. 5). Nach dem Absetzen des Testosterongels erreichte die mittlere Serum- E_2 -Konzentration am Tag 11 wieder den Ausgangswert. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Anwendung des Gels an einer oder vier Stellen. Das Verhältnis

zwischen Serum- E_2 und Serumtestosteron veränderte sich während der Anwendung von Testosterongel nicht signifikant (Daten nicht gezeigt).

DISKUSSION

In dieser Studie haben wir gezeigt, daß die tägliche Anwendung von Testosteron als 1 %iges hydroalkoholisches Gel zu einem signifikanten Anstieg des Serumtestosteronspiegels mit gleichzeitigem und entsprechendem Anstieg der Serum-DHT- und - E_2 -Spiegel führt. Dieses Testosterongelpräparat trocknete nach der Anwendung rasch und ohne sichtbare Rückstände. Die Anwendung des Gels verursachte bei keinem der Probanden Hautirritationen. Es traten keinerlei Ausschläge, Juckreiz, Quaddeln oder Rötung auf. Auch kam es zu keinen unerwünschten klinischen oder biochemischen Ereignissen. Zwar waren Serumhämatokrit und Erythrozytenzahl am Ende der Studie gering-

Abbildung 5: Tägliche Serum- E_2 -Werte jeweils vor der täglichen Anwendung von 10 g Testosterongel von Tag 1 bis Tag 7. Von Tag 8 bis Tag 15 wurde kein Gel aufgetragen.



fügig vermindert, jedoch könnte das auf die Blutmenge, die während der Studie abgenommen wurde, zurückzuführen sein. Verglichen mit den derzeit erhältlichen transdermalen Systemen für Testosteron (skrotales Testoderm, Androderm, nichtskrotales Testoderm TTS), bietet das Testosterongel ein offenes System, bei dem es nicht nötig ist, ein Pflaster auf die Haut zu kleben, und das keine Hautirritationen bei den untersuchten Probanden hervorruft.

Nach der ersten Anwendung von Testosterongel bei Männern mit Hypogonadismus stiegen die Serumtestosteronspiegel innerhalb von 30 Minuten in den Normalbereich und in den darauffolgenden 24 h allmählich weiter an. Am Ende des 1. Tages waren die erreichten Werte mit den nachfolgenden Steady-state-Werten vor Anwendung am 3., 5. und 7. Tag vergleichbar. Die erreichten Serumtestosteronspiegel waren etwa vier- bis fünfmal so hoch wie der Ausgangswert und lagen im oberen Normalbereich. Die Serumprofile waren unabhängig von der Zahl der Anwendungsstellen ähnlich. Der Vergleich der AUC_{0-24} nach Anwendung an einer bzw. vier Stellen zeigte, daß das Auftragen des Gels auf einer größeren Hautfläche möglicherweise zu geringfügig höheren

Konzentrationen führte. Bei der Anwendung an einer Stelle betrug die Hautfläche ca. 300–500 cm², verglichen mit einer Fläche von 1200–2000 cm² bei der Anwendung an vier Stellen. Trotz des vierfachen Unterschiedes bei der Hautfläche lag der Unterschied in der AUC₀₋₂₄ nach Erreichen des Steady-states am 7. Tag zwischen der Anwendung an einer bzw. vier Stellen nur bei 23 % (statistisch nicht signifikant). Das Fehlen eines signifikanten Unterschiedes könnte mit der geringen Anzahl der Probanden zusammenhängen. Das deutet darauf hin, daß die Hautfläche, auf die das Gel aufgetragen wird, nur eine mäßige Auswirkung auf die pharmakokinetischen Parameter des Serumtestosterons hat. Möglicherweise hängt die Menge Testosteron, die absorbiert und in den Blutkreislauf freigesetzt wird, eher von der Menge des aufgetragenen Steroids als von der Fläche ab, auf der es aufgetragen wird. Pharmakokinetische Studien zur Dosisabhängigkeit könnten diese Frage klären und werden derzeit durchgeführt.

Die Untersuchung der Serumtestosteronspiegel zeigte, daß ein Steady-state am Ende des 1. Tages erreicht wurde. Danach führte die Anwendung des Testosterongels zur Beibehaltung dieses Spiegels, was zu erwarten war, da das über die Haut absorbierte Testosteron zunächst in der Haut gespeichert wird. Das Testosteron wird dann langsam von diesem Reservoir in den Kreislauf freigesetzt, was einem natürlichen Mechanismus ähnlich einem Retardsystem entspricht. Nach dem Absetzen des Gels sanken die Serumtestosteronspiegel auf etwa 40–50 % nach 48 h und auf den hypogonadalen Ausgangswert nach 96 h. Sobald ein Steady-state erreicht wurde, zeigten die Serumtestosteronspiegel sehr geringe Schwankungen zwischen Tagesmaximum und -minimum. Die Spitzentestosteronspiegel betrug nicht mehr als das Dreifache des Tiefwertes innerhalb von 24 h. Es sollte auch erwähnt werden, daß die

mittlere, bei Steady-state erreichte Serumtestosteronkonzentration am Tag 7 etwa dem fünf- bis sechsfachen Ausgangswert entsprach und daß dieser Wert in der oberen Quartile des Normalbereichs lag. Drei bzw. vier Patienten aus der Gruppe mit einer bzw. vier Stellen hatten Serumtestosteronwerte, die über dem Normalbereich lagen. Das deutet darauf hin, daß eine niedrigere tägliche Dosis von 25, 50 oder 75 mg Testosterongel für viele Patienten ausreichend ist. Auf der Basis des nach täglicher Anwendung von 100 mg Gel erreichten mittleren Serumtestosteronspiegels und in der Annahme, daß die endogene Testosteronproduktion völlig unterdrückt und die Clearance unverändert war, lag die Bioverfügbarkeit des verabreichten Testosterons bei 9–14 %. Somit ist die Bioverfügbarkeit des Testosterons der Bioverfügbarkeit von DHT nach dem Auftragen eines hydroalkoholischen DHT-Gels auf die Haut vergleichbar [16].

Die Serum-DHT-Spiegel wiesen dasselbe Profil wie Testosteron auf und erreichten am 2. Tag nach der Anwendung des Gels den Steady-state. Am 7. Tag lagen die Serum-DHT-Werte im oder über dem Normalbereich. Nach Absetzen des Testosterongels fielen die Serum-DHT-Werte bis Tag 11 wieder auf den Ausgangswert ab. Da 5 α -Reduktaseenzyme (Typ 1 und 2) in der Haut vorhanden sind, wird angenommen, daß bei der Anwendung des Testosterongels auf einer größeren Hautfläche mehr DHT konvertiert werden kann. Bei der Anwendung des Gels an vier Stellen wurde im Vergleich zu einer Applikationsstelle ein geringfügig, aber statistisch signifikant höherer, mittlerer Serum-DHT-Spiegel erreicht. Allerdings lag der Anstieg des Serumspiegels nur bei 33 % trotz der vierfach größeren Anwendungsfläche, was wiederum darauf hinweist, daß die Auftragsfläche nur einen mäßigen Einfluß auf den Serum-DHT-Spiegel hat. Wichtiger war, daß das Verhältnis DHT:T zwar

mit der Testosterongelbehandlung leicht anstieg, jedoch keine statistische Signifikanz erreichte und innerhalb des Normalbereichs für erwachsene Männer blieb. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit denjenigen, die nach der Anwendung von nichtskrotalen Pflastern (Androderm, Testostoderm TTS) berichtet wurden [9, 12]. Das Serum-E₂ zeigte ein ähnliches Muster wie Serum-DHT. Nach der Anwendung von Testosterongel erreichten die Estradiol-Spiegel innerhalb von 24 h den Normalbereich und blieben während der weiteren Gelanwendung in diesem Bereich. Das Verhältnis Serum-E₂ zu -Testosteron zeigte während der Anwendung keine signifikante Veränderung.

Wir schließen aus dieser ersten Studie mit einem hydroalkoholischen Testosterongel als offenes System zur transdermalen Anwendung, daß diese Formulierung eine wirksame und ausreichende Dosis Testosteron bei einmal täglicher Anwendung für die Androgensatztherapie bei Männern mit Hypogonadismus bietet. Die fortgesetzte Anwendung führte zu Serum-Testosteronkonzentrationen mit nur geringen Tagesschwankungen. Die transdermale Anwendung von Testosteron führte auch zu einem entsprechenden parallelen Anstieg bei DHT und E₂. Das Testosterongel verursachte keine sichtbaren Hautirritationen oder unerwünschten Ereignisse. Die Wirksamkeit des Testosterongels in den untersuchten und in niedrigeren täglichen Dosierungen sollte für die Langzeitbehandlung von hypogonadalen Männern abgeklärt werden.

DANKSAGUNG

Wir danken Tina Davidson, RN, MSN, für ihre Arbeit zur Koordination der Studie; den Krankenschwestern und Mitarbeitern des GCRC für die Durchführung der Studie; Andrew Leung, HTC, S. Baravarian,

Ph.D., Vince Atienza, B.A., Joy Whetstone, B.A. sowie den Labormitarbeiter am GCRC für ihre qualifizierte technische Unterstützung; sowie R. Gutierrez und Sally Avancena, M.A. für ihre Unterstützung im Sekretariat.

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. 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.
6. Cunningham GR, Cordero E, Thornby JL. Testosterone replacement with transdermal therapeutic systems. Physiological serum testosterone and elevated dihydrotestosterone levels. *J Am Med Assoc* 1989; 261: 2525–30.
7. Nieschlag E, Bals-Pratsch M. Transdermal testosterone. *Lancet* 1989; 1: 1146–7.
8. 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.
9. Meikle AW, Mazer NA, Moellmer JF, et al. 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.
10. Brocks DR, Meikle AW, Boike SC, et al. Pharmacokinetics of testosterone in hypogonadal men after transdermal delivery: influence of dose. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 732–9.
11. 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: 1129–38.
12. Yu Z, Gupta SK, Hwang SS, et al. Testosterone pharmacokinetics after application of an investigational transdermal system in hypogonadal men. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 1139–45.
13. Jordan Jr WP, 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.
14. Sitruk-Ware R. Transdermal delivery of steroids. *Contraception* 1989; 39: 1–20.
15. Southren AL, Gordon GG, Tochimoto S, Pinzon G, Lane DR, Strypulkowski W. Mean plasma concentration, metabolic clearance and basal plasma production rates of testosterone in normal young men and women using a constant infusion procedure: effect of time of day and plasma concentration on the metabolic clearance rate of testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27: 686–94.
16. 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.

Korrespondenzadresse:

Dr. Christina Wang
Clinical Study Center Box 16,
Harbor-UCLA Medical Center
1000 West Carson Street, Torrance,
California 90509
E-mail: wang@gcrc.humc.edu

KOMMENTAR ZUR STUDIE
„PHARMACOKINETICS OF
TRANSDERMAL TESTOSTERONE
GEL IN HYPOGONADAL MEN:
APPLICATION OF GEL AT ONE
SITE VERSUS FOUR SITES: A
GENERAL CLINICAL RE-
SEARCH CENTER STUDY”

U. Wetterauer

Die Hormonsubstitution beim Mann wurde in den letzten Jahren Hauptthema vieler wissenschaftlicher Tagungen und Publikationen. Während beim jüngeren Mann klare Indikationen für eine Hormonsubstitution bestehen, werden diese beim älteren Mann teils kontrovers diskutiert.

Der Ausfall oder eine deutliche Abnahme der Testosteronproduktion führt beim jüngeren Mann zu einer Vielzahl von Symptomen, die durch eine Testosteronsubstitution wieder voll reversibel sind. Diese Symptome äußern sich auf dem Gebiet der Sexualität in verminderter Libido, eingeschränkter sexueller Zufriedenheit und Reduktion der Fruchtbarkeit, auf dem Gebiet der körperlichen Leistungsfähigkeit unter anderem in einer Reduktion der Muskelmasse und verminderter Kraft, schnellerer Ermüdbarkeit und Abgeschlagenheit, in der frühzeitigen Ausbildung einer Osteoporose, einer Veränderung des Blutbildes, des körperlichen Erscheinungsbildes mit einer spezifischen Fettverteilung, einem Verlust der sekundären Körperbehaarung und einer depressiven Stimmungslage, um hier nur einige Symptome zu nennen. Ursache eines Verlusts der Testosteron-

produktion in jungen Jahren ist der bilaterale Hodenverlust durch beidseitigen Hodentumorbefall oder als Unfallfolge. Bei Männern mit Klinefelter-Syndrom macht sich ein gravierender Testosteronmangel etwa ab dem 35. Lebensjahr bemerkbar. In diesen Fällen besteht eine klare Indikation zur Hormonsubstitution, um die Symptome des Hormonmangels zu beseitigen oder bestimmte Folgen, wie z. B. die Osteoporose, zu verhindern. Beim älteren Mann kann eine Hormonsubstitution angeboten werden, wenn ein nachweislich erniedrigter Testosteronspiegel mit Symptomen einhergeht, die typisch für einen Testosteronmangel sind.

Nicht ohne Probleme waren die bisher zur Verfügung stehenden Methoden der Testosteronsubstitution. Bei der intramuskulären Applikation von Testosteronenanthat wurden in den ersten Tagen supraphysiologische Serumkonzentrationen erreicht; der kontinuierliche Serumspiegelabfall führte nach 2–3 Wochen dann zu hypogonadalen Testosteronspiegeln. Das in Tablettenform einzunehmende Testosteronundecanoat hat eine sehr kurze Halbwertszeit und muß mehrmals am Tag zugeführt werden. Da Testosteron transdermal resorbiert wird, wurden Testosteronpflaster entwickelt, die als Kammer auf die Haut aufgeklebt oder als Pflaster auf das Skrotum aufgebracht wurden. Androderm® verursacht bei etwa 1/3 der Patienten Hautirritationen. Das Skrotalpflaster Testoderm® setzt ein rasiertes Skrotum voraus, ist sichtbar und eventuell störend bei körperlicher Aktivität.

Kommentar

In der vorliegenden Pilotstudie (Wang et al. 2000) wird Testosteron in hydroalkoholischer Gelform auf verschiedene Hautflächen des Rumpfes und der oberen Extremitäten aufgetragen. Die Autoren verglichen die Pharmakokinetik nach Auftragung des Gels an

einer Stelle im Vergleich zur Auftragung an vier verschiedenen Stellen bei Männern mit Hypogonadismus. Hierzu erhielten 10 Patienten 10 g Gel, entsprechend 100 mg Testosteron, das entweder in vier gleichen Portionen zu 2,5 g im Abstand von jeweils 3 Minuten auf das gleiche Hautareal oder aber an vier verschiedenen Hautbezirken (also auf einer etwa 4-mal größeren Hautfläche) aufgetragen wurde. Die Anwendungen erfolgten täglich über einen Zeitraum von 7 Tagen. Nach einer Auswaschphase wurde in einem Crossover die andere Applikationsform wiederum über 7 Tage durchgeführt.

Es zeigte sich, daß das Gel nach der Anwendung innerhalb von wenigen Minuten rückstandsfrei auf der Haut eintrocknete. Unverträglichkeiten oder Hautirritationen wurden nicht beobachtet. Bei den Messungen des Serumtestosteronspiegels zeigte sich bereits 30 Minuten nach der ersten Anwendung ein Anstieg um den Faktor 2–3 und nach 24 Stunden um den Faktor 4–5 über den Ausgangswert. Bereits am zweiten Tag stellte sich ein Steady-State ein, wobei der Testosteronspiegel um den Faktor 5 über dem Ausgangswert lag. Nach Beendigung der Testosteronapplikation fiel der Spiegel innerhalb von 4 Tagen auf den Ausgangswert.

Der Vergleich der unterschiedlichen Applikationen auf ein kleineres oder größeres Hautareal zeigt, daß bei der Auftragung auf eine vierfach größere Fläche die Bioverfügbarkeit um 23 % höher als bei wiederholter Anwendung auf dem gleichen Hautbezirk war. Im weiteren Verlauf traten dann keine signifikanten Unterschiede der mittleren Testosteronkonzentration über 24 Stunden oder der Konzentration unmittelbar vor der nächsten Anwendung zwischen den beiden Applikationsformen auf.

Die Maximalwerte des Testosteronspiegels wurden zwischen 4 und 8 Stunden nach der Anwendung erreicht. Die maximale Testosteronkonzentration lag am 7. Tag für eine Auftragsstelle bei 46,32 nmol/l und bei vier Stellen bei 53,92 nmol/l. Die meisten Männer erreichten Serumtestosteronspiegel an der oberen Grenze des Normalbereichs für erwachsene Männer. Auf Basis der bei täglicher Anwendung von 10 g Gel entsprechend 100 mg Testosteron erreichten mittleren Serumkonzentrationen errechnete sich eine Bioverfügbarkeit im Steady-State von 9–14 %.

Unabhängig vom Applikationsmodus stiegen auch die Östradiolwerte um 30–50 % an.

Die Serum-Dihydrotestosteron-(DHT-)Spiegel weisen dasselbe Profil wie Testosteron auf. Sie erreichen am zweiten Tag nach der

Anwendung des Gels einen Steady-State. Am siebenten Tag lagen die DHT-Werte an der oberen Grenze oder über dem Normbereich, falls an 4 Flächen appliziert wurde. Bei der Anwendung an vier verschiedenen Hautbezirken wurden Serumspiegel erreicht, die um 33 % höher lagen als bei Anwendung der Tagesdosis auf einem Hautbezirk. Es ist anzunehmen, daß bei Auftragung auf eine größere Hautfläche mehr 5- α -Reduktase aktiviert wird und deshalb bei der Anwendung des Testosterongels auf einer größeren Hautfläche mehr Testosteron zu DHT konvertiert werden kann. Wichtig erscheint, daß zwar das Verhältnis DHT zu Testosteron mit der Gelbehandlung leicht anstieg, aber innerhalb des Normbereichs für erwachsene Männer blieb.

Fazit

Für die klinische Anwendung bietet sich an, das Gel auf ein größeres Areal an Rumpf und oberen Extremi-

täten aufzutragen. Da bei den meisten Männern Testosteron- und DHT-Spiegel erreicht wurden, die im oberen physiologischen Bereich und teilweise darüber lagen, dürfte für viele, insbesondere ältere Patienten eine niedrigere tägliche Dosis von 75, 50 oder 25 mg Testosteron als Gel einen ausreichenden Androgensatz bieten. Hierzu sollten weitere Studien durchgeführt werden, wobei sich dann anbieten würde, auch das Steuerungshormon LH zu bestimmen, um festzustellen, ob die Substitution die körpereigene Hormonproduktion vollständig unterdrückt.

Prof. Dr. Ulrich Wetterauer,
Komm. Ärztlicher Direktor der
Abteilung Urologie,
Universitätsklinikum 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](#)