

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Transdermales Testosterongel
verbessert die Parameter
Sexualfunktion, Stimmung
Muskelkraft und
Körperzusammensetzung bei
hypogonadalen Männern**

Wang C, Berman N, Cunningham G
Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM
Snyder PJ, Swerdloff RS, Weber T
*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2003; 10 (Sonderheft
1) (Ausgabe für Österreich), 30-45*

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

TRANSDERMALES TESTOSTERONGEL VERBESSERT DIE PARAMETER SEXUALFUNKTION, STIMMUNG, MUSKELKRAFT UND KÖRPERZUSAMMEN- SETZUNG BEI HYPOGONADALEN MÄNNERN*

ZUSAMMENFASSUNG

Eine Testosterontherapie bei hypogonadalen Männern sollte die klinisch manifesten Symptome eines Testosteronmangels im Sinne der Verbesserung der Sexualfunktion, der Vermehrung der Muskelmasse und -kraft sowie der Verringerung des Körperfettanteils korrigieren, ohne gleichzeitig nennenswerte Nebenwirkungen hervorzurufen. Wir haben bereits gezeigt, daß die Verabreichung eines neuen transdermalen Testosterongels an Männer mit Hypogonadismus zu dosisabhängigen Erhöhungen des Serumtestosteronspiegels in den Normalbereich erwachsener Männer führt. Wir berichten nun über die Auswirkungen einer 6-monatigen Behandlung mit diesem 1 %igen Testosterongel (50 bzw. 100 mg Testosteron pro Tag, enthalten in 5 bzw. 10 g Gel) im Vergleich zu einem Penetrationsvermittler enthaltenden Testosteronpflaster (5 mg/Tag) auf bestimmte Wirksamkeitsparameter bei 227 Männern mit Hypogonadismus. In den mit Testosterongel behandelten Gruppen wurde die Dosis am Studientag 90 auf 75 mg/Tag (enthalten in 7,5 g Gel) erhöht oder gesenkt, wenn die Serumtestosteronspiegel über oder unter dem Normalbereich für erwachsene Männer lagen. In der Gruppe mit Testosteronpflaster wurde keine Dosisanpassung vorgenommen. Die Sexualfunktion und Stimmungsveränderungen wurden anhand eines Fragebogens, die Körperzusammensetzung anhand der DEXA-Methode und die Muskelkraft mit einer speziellen Technik ("one repetitive maximum technique") durch Pressen der Beine und Arme ermittelt. Sexualfunktion und Stimmung verbesserten sich bereits am Tag 30 der Behandlung maximal, ohne Unterschied zwischen den Gruppen, und zeigten bei Fortsetzung der Therapie keine weitere Besserung. Die mittlere Muskelkraft bei der Beinpreßübung erhöhte sich in allen Gruppen nach 90

Behandlungstagen um 11 bis 13 kg und verbesserte sich anschließend bis zum Ende der Behandlung am Tag 180 nicht weiter. Zu mäßigen Steigerungen der Kraftentwicklung kam es auch an der Schulter- und Armmuskulatur. Nach 90 Tagen Behandlung erhöhte sich die fettfreie Körpermasse in der mit 10 g Testosterongel/Tag behandelten Gruppe ($2,74 \pm 0,28$ kg) stärker ($p = 0,0002$) als in der mit 5 g Testosterongel/Tag ($1,28 \pm 0,32$ kg) oder mit Testosteronpflaster ($1,20 \pm 0,26$ kg) behandelten Gruppe. Fettmasse und Fettanteil wurden in der Testosteronpflaster-Gruppe nicht signifikant verringert, zeigten jedoch Abnahmen in den beiden mit Testosterongel behandelten Gruppen (50 mg/Tag: $-0,90 \pm 0,32$ kg; 100 mg/Tag: $-1,05 \pm 0,22$ kg). Die Erhöhung der fettfreien Körpermasse und Verringerung des Fettanteils korrelierten mit den Veränderungen des durchschnittlichen, nach der transdermalen Testosteronersatztherapie erreichten Serumtestosteronspiegels. Diese günstigen Auswirkungen der Testosteronsubstitution wurden von den erwarteten Zunahmen des Hämatokrits und der Hämoglobinkonzentration begleitet, jedoch ohne signifikante Veränderung des Lipidprofils. Der Anstieg der mittleren PSA-Konzentration (innerhalb des Normalbereichs) korrelierte mit dem Serumtestosteronspiegel. Der größte Anstieg zeigte sich in der mit täglich 10 g Testosterongel behandelten Gruppe. Das Auftreten von Hautreizungen wurde von 5,5 % der mit Testosterongel und 66 % der mit Penetrationsvermittler enthaltendem Testosteronpflaster behandelten Probanden berichtet. Wir schließen aus den Ergebnissen, daß die Testosteronersatztherapie mit dem Gel bei hypogonadalen Männern zu einer Verbesserung von Sexualfunktion und Stimmung, einer Erhöhung der fettfreien Körpermasse sowie der Muskelkraft (vor allem in den Beinen) und zu

einer Verringerung der Fettmasse bei weniger Hautirritationen und Therapieabbrüchen als unter Anwendung der empfohlenen Dosierung eines Penetrationsvermittler enthaltenden Referenzpflasters führte [J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2839–53].

EINLEITUNG

Die Androgenersatztherapie verbessert bei hypogonadalen Männern die Sexualfunktion, verringert das Körperfett und erhöht die fettfreie Muskelmasse, die Muskelkraft und die Knochenmasse [1–3]. Diese günstigen Auswirkungen der Testosteronersatztherapie werden von einer geringfügigen Senkung des HDL-Cholesterins, einer Erhöhung des Hämatokrits und der Hämoglobinkonzentration sowie einer Vergrößerung der Prostata entsprechend dem Normalbereich für erwachsene Männer begleitet [2, 3]. Neue Entwicklungen in der Verabreichung von ausreichenden Dosen Testosteron, die die tägliche endogene Produktionsrate nachahmen, nutzen die Haut als Applikationsort. Transdermale Testosteronpflaster, einschließlich des Skrotalpflasters (Testoderm), des nichtskrotalen, Penetrationsvermittler enthaltenden Reservoirpflasters auf Alkoholbasis (Androderm) und des nichtskrotalen Pflasters ohne Reservoir (Testoderm TTS) geben 5–6 mg Testosteron/Tag an den Körper ab und erreichen einen relativ ausgeglichenen Testosteronspiegel im unteren bis mittleren Normalbereich [4–13]. Höhere Serumtestosteronspiegel können durch Verwendung von mehreren transdermalen Pflastern erreicht werden. Die Langzeitanwendung dieser Pflaster (3–10 Jahre) hat sich als wirksam in der Erhaltung der Sexualfunktion sowie der Knochen-

*Nachdruck mit Genehmigung aus: J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2839–53, © 2000 The Endocrine Society. The Endocrine Society is not liable for any errors in translation from the article as originally published.

und Muskelmasse bei jungen und älteren Männern mit Hypogonadismus erwiesen [14–18]. Dennoch kommt es bei Penetrationsvermittler enthaltenden Reservoirpflastern bei etwa einem Drittel der Patienten zu Hautreizungen und die Abbruchrate beträgt selbst unter Verwendung einer lokalen Kortikosteroidcreme 10–15 % [19–21]. Die Skrotalpflaster erfordern eine große Klebefläche auf dem Hodensack sowie das Rasieren des Skrotums. Nichtskrotale Pflaster kleben bei manchen Patienten nicht optimal.

Wir haben bereits berichtet, daß es bei der Anwendung von Testosterongel ohne Okklusion auf einer größeren Hautfläche selten zu Hautirritationen kommt [22]. Wir haben außerdem gezeigt, daß dieses neue Testosterongel (AndroGel) den Serumtestosteronspiegel bei Männern mit Hypogonadismus rasch und wirksam in den Normalbereich anheben kann [23]. Etwa 9–14 % des über das Gel auf die Haut aufgetragenen Testosterons ist bioverfügbar. Blutspiegelmessungen nach Anwendung von Testosterongel und einem Testosteronpflaster haben gezeigt, daß die durchschnittlichen Testosteronkonzentrationen im Blutserum während der 180-tägigen Behandlungsperiode in der mit 100 mg Testosteron/Tag (10 g Gel) behandelten Gruppe am höchsten waren, nämlich um das 1,4- bzw. 1,9-fache über der in den Gruppen mit 50 mg Testosteron/Tag (5 g Gel) bzw. mit dem Testosteronpflaster (Androderm) erreichten Werte. Die tägliche Anwendung des Gels führte zu einem Fließgleichgewicht des Testosteronspiegels mit einem dosisabhängigen Anstieg des Serumöstradiols und Unterdrückung der LH- und FSH-Spiegel. Die DHT-Konzentrationen im Serum waren erhöht, aber das Verhältnis von DHT zu Testosteron stieg nach der Anwendung von Testosterongel nur geringfügig an. Die tägliche Anwendung des Testosterongels bietet mehr Flexibilität bei der Dosierung, dosisab-

hängige Blutspiegel sowie eine geringere Abbruchrate als das Penetrationsvermittler enthaltende Pflaster [22, 23]. Wir berichten im Folgenden über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von 2 Dosierungen des Testosterongels (AndroGel, 50 und 100 mg Testosteron/Tag, enthalten in 5 bzw. 10 g Gel) im Vergleich zum Testosteronpflaster (2 Pflaster Androderm, entsprechend 5 mg Testosteron/Tag) bei 227 Männern mit Hypogonadismus. Wir untersuchten die Auswirkungen der Testosteronersatztherapie auf Sexualfunktion, Stimmungsschwankungen, Körperzusammensetzung, Muskelkraft, rotes Blutbild, Lipidprofil, PSA und andere prostataspezifische Parameter, Hautprobleme sowie sonstige potentielle Nebenwirkungen.

PATIENTEN UND METHODEN

Patienten

Männer mit Hypogonadismus wurden an 16 Studienzentren in den Vereinigten Staaten in die Studie aufgenommen. Die Patienten waren zwischen 19 und 68 Jahre alt und hatten beim Screening einen morgendlichen Testosteronspiegel (Einzelwert) von 10,4 nmol/L Serum (300 ng/dL) oder darunter. Bei bereits vorbehandelten Patienten wurden die Injektionen mit Testosteronester 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, großes Blutbild, Harnanalyse und Serumbiochemie bestätigt wurde. Bei Patienten, die Lipidsenker oder Tranquilizer nahmen, wurde die Dosis vor der Aufnahme in die Studie mindestens 3 Monate lang beibehalten. Die Patienten hatten keine chronischen Krankheiten

und es waren weder Alkohol- noch Drogenmißbrauch aus der Vorgeschichte bekannt. Sie hatten vor Ein-schluß in die Studie einen normalen Rektalbefund, einen PSA-Wert von unter 4 ng/mL und einen Harnfluß von 12 mL/s oder größer. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie an einer generalisierten Hauterkrankung litten, welche die Testosteronabsorption beeinträchtigen könnte, oder Hautirritationen mit dem Androderm-Pflaster in der Anamnese berichtet wurden. Patienten mit einem Körpergewicht von unter 80 % bzw. über 140 % ihres Idealgewichts wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 227 Patienten in die Studie eingeschlossen; 73, 78 bzw. 76 Patienten wurden randomisiert, um entweder 50 mg Testosteron/Tag (enthalten in 5 g Gel), 100 mg Testosteron/Tag (enthalten in 10 g Gel) oder das Testosteronpflaster zu erhalten. Zu Beginn der Studie (Baseline) gab es keine signifikanten gruppenabhängigen Unterschiede bei den Patienteneigenschaften (Alter, Größe, Gewicht, Ursache des Hypogonadismus und frühere Testosterontherapie). In den ursprünglichen drei Behandlungsgruppen waren etwa 3,9–11,0 % der Patienten unter 35 Jahre alt, 23,3–36,8 % zwischen 35 und 49 Jahre alt, 55,1–57,5 % zwischen 50 und 64 Jahre alt und 3,9–8,2 % 65 Jahre oder älter. Etwa 35–45 % der Patienten litten unter primärem Hypogonadismus (Klinefelter-Syndrom, Anorchie oder Hodenversagen) und 15–25 % hatten einen sekundären Hypogonadismus (Kallman-Syndrom, Hypothalamus-Hypophysen-Störung oder Hypophysentumor). Bei den übrigen Männern wurde der Hypogonadismus dem Altern oder einem normogonotropen Hypogonadismus (Symptome des Hypogonadismus bei niedrigem Serumtestosteron und normalem LH) zugeschrieben. Ein Anteil von 41 % der Patienten hatte vorher noch keine Testosteronersatztherapie erhalten.

Studiendesign

Die Studie war eine randomisierte, multizentrische (16 Zentren) Parallelgruppenstudie, in der 2 Dosierungen Testosterongel mit einem Testosteronpflaster verglichen wurden. Sie war bezüglich der Testosterongeldosis doppelblind und bezüglich der Testosteronpflaster-Gruppe offen angelegt. In den ersten 3 Monaten der Studie (Tag 1–90) erhielten die Patienten randomisiert entweder 50 mg Testosteron/Tag in 5 g Gel, 100 mg Testosteron/Tag in 10 g Gel oder 2 nicht-skrotale Pflaster, die täglich insgesamt 5 mg Testosteron abgeben (Testosteronpflaster). In den darauf folgenden 3 Monaten (Tag 91–180) erhielten die Patienten eine der folgenden Behandlungen: 50 mg Testosteron/Tag (5 g Gel), 100 mg Testosteron/Tag (10 g Gel), Testosteronpflaster mit 5,0 mg/Tag oder 75 mg Testosteron/Tag in 7,5 g Gel. Bei Patienten, die das Testosterongel anwendeten, wurde eine einzelne Serumtestosteronmessung am Tag 60 vor der Anwendung durchgeführt und bei einem Wert innerhalb des Normalbereichs von 10,4–34,7 nmol/L (300–1000 ng/dL) blieb die ursprüngliche Dosis unverändert. Patienten mit einem Testosteronspiegel unter 10,4 nmol/L, die ursprünglich der Gruppe mit 50 mg Testosteron/Tag zugewiesen waren, bzw. Patienten mit einem Testosteronspiegel über 34,7 nmol/L, die 100 mg Testosteron/Tag erhalten hatten, wurden daraufhin neu zugeteilt und erhielten von Tag 91–180 täglich 75 mg Testosteron.

Die Patienten fanden sich an den Tagen 0 (Baseline), 30, 60, 90, 120, 150 und 180 zur klinischen Untersuchung, zur Untersuchung auf Hautirritationen und Beurteilung von unerwünschten Ereignissen im Studienzentrum ein. Bei allen Visiten wurden Blutproben (nüchtern) entnommen und die hämatologischen und klinisch-chemischen Parameter, einschließlich Elektrolyten, Glukose und Nieren- und Leberfunktionstests sowie ein Lipidprofil bestimmt.

Testosterongel und Pflaster

Testosterongel (AndroGel) wurde von Besins Iscovesco (Paris, Frankreich) hergestellt und von Unimed Pharmaceuticals, Inc. (Buffalo Grove, IL) zur Verfügung gestellt. Es handelt sich um ein hydroalkoholisches Gel mit 1 % (10 mg/g) Testosteron. Etwa 250 g Gel waren in Glasfläschchen mit Dosierpumpe abgefüllt, die bei jeder Betätigung des Pumpkopfes 2,25 g Gel lieferten. Die Patienten, die 50 mg Testosteron/Tag auftragen sollten, erhielten eine Flasche Testosterongel und eine Flasche Placebogel (ohne Wirkstoff); diejenigen, die 100 mg Testosteron/Tag auftragen sollten, erhielten zwei Flaschen mit Testosterongel. Am Morgen des ersten Studientages wurden die Patienten angewiesen, die Dosierpumpe einer der beiden Flaschen einmal zu betätigen. Das Gel wurde am rechten Oberarm und angrenzenden Schulterbereich aufgetragen. Danach wurde aus derselben Flasche eine zweite Dosis Gel entnommen und am linken Oberarm und angrenzenden Schulterbereich aufgetragen. 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. Somit trug jeder Patient, der mit Testosterongel behandelt wurde, täglich jeweils vier Dosen Gel auf. Am darauffolgenden Tag wurden die Anwendungsstellen umgekehrt. Die alternierende Anwendung wurde während der gesamten Studiendauer fortgesetzt. Nach dem Auftragen des Gels trocknete dieses innerhalb von wenigen Minuten. Die Patienten reinigten sich die Hände unmittelbar nach dem Auftragen des Gels 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. Die Anwendungsstellen wurden in derselben Reihenfolge wie oben beschrieben gewechselt.

Testosteronpflaster (Androderm) mit Abgabe von 2,5 mg Testosteron/Tag wurden zur Verfügung gestellt. 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 erneut an der Reihe war. Das Testosterongel bzw. die Pflaster wurden 180 Tage lang täglich ca. um 8 Uhr morgens angewendet.

Methoden

Die Körperzusammensetzung (Gesamtkörpermasse, fettfreie Körpermasse, Fettmasse und Fettanteil) wurde mittels DEXA (Hologic, Inc., Serie 2000 bzw. 4500A) an den Studientagen 0, 90 und 180 gemessen. Diese Untersuchungen wurden bei 168 der 227 Probanden durchgeführt, da das Gerät an 3 der 16 Studienzentren nicht zur Verfügung stand. Alle Messungen zur Körperzusammensetzung wurden von Hologic, Inc. (Waltham, MA) zentral analysiert und verarbeitet. Die Daten über Knochendichte und Knochenmarker werden in einer weiteren Publikation veröffentlicht.

Die Muskelkraft wurde an den Studientagen 0, 90 und 180 mit der „one-repetitive maximum technique“ mit zwei speziellen Methoden gemessen. Die angewendete Technik bewertet die maximale krafterzeugende Kapazität der von diesem Test betroffenen Muskeln. Die Muskelkraft wurde bei 167 der 227 Probanden gemessen. Vier der 16 Zentren nahmen mangels der erforderlichen Ausrüstung an den Muskelkrafttests nicht teil.

Die Sexualfunktion und Stimmung wurden mittels Fragebögen ausge-

wertet, die von den Patienten jeweils täglich über 7 Tage vor den Visiten am Tag 0 sowie an den Studientagen 30, 60, 90, 120, 150 und 180 ausgefüllt wurden. Die Patienten gaben an jedem dieser 7 Tage an, ob sie sexuelle Phantasien, Gedanken an Sex, Flirten, Geschlechtsverkehr (Parameter der sexuellen Motivation) sowie Orgasmus, Erektion, Masturbation, Ejakulation und Geschlechtsverkehr (Parameter der sexuellen Leistung) hatten. Der Wert wurde mit 0 (nein) oder 1 (ja) zwecks Analyse aufgezichnet, und die Anzahl der Tage, an denen die Patienten einen dieser Parameter vermerkten, wurde für diesen Zeitraum von 7 Tagen summiert. Der Durchschnitt der vier Parameter sexueller Motivation wurde als Motivationsscore genommen, jener der fünf Leistungsparameter als mittlerer Score sexueller Leistung (0–7). Die Patienten bewerteten auch sexuelles Verlangen, sexuellen Genuß und Erektionszufriedenheit anhand einer siebenteiligen Likert-Skala (0–7) sowie den Prozentsatz der vollen Erektion von 0–100 %. Ferner bewerteten die Patienten ihre Stimmung anhand einer Skala von 0–7. Die untersuchten Parameter bewerteten positive Stimmungen (wach, freundlich, energiegeladen, Wohlfühl) und negative Stimmungen (verärgert, reizbar, traurig, müde, nervös). Daraus wurden wöchentliche Durchschnittswerte berechnet. Die Details dieses Fragebogens wurden bereits beschrieben [24–26].

Die Hautirritationen wurden bei jeder klinischen Visite anhand der folgenden Skala bewertet: 0 = kein

Erythem, 1 = minimales Erythem, 2 = mäßiges Erythem mit scharf abgegrenztem Rand, 3 = intensives Erythem mit oder ohne Ödem und 4 = ausgeprägtes Erythem mit Ödem und Blasenbildung oder Erosion. Wenn bei Probanden Hautirritationen auftraten, wurde eine Vorbehandlung mit Kortikosteroidcreme empfohlen. Prostatasymptome wurden an den Studientagen 0, 30 und 90 anhand des Internationalen Prostatasymptom-Scores (I-PSS) bewertet [27, 28]. Der maximale Score beim I-PSS liegt bei 35. Ein vollständiges Blutbild sowie Blutchemie und Serum-PSA wurden im Labor jedes Studienzentrums durchgeführt.

Das Studienprotokoll wurde von der jeweiligen Ethikkommission der Studienzentren genehmigt. Jeder Proband gab sein schriftliches Einverständnis.

Statistische Analysen

Deskriptive Verfahren wurden für jeden Parameter verwendet. Alle Daten in den Abbildungen und Tabellen zeigen den Behandlungsmittelwert (\pm SEM) im Zeitverlauf für jede der drei Patientengruppen gemäß Prüfplan für Tag 0–90 (*linke Seite*) und für jede der fünf Gruppen ab Studientag 91–180 (*rechte Seite*). 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 das Testosteronpflaster) als unabhängige Gruppen durchgeführt. Das primäre Modell zur Analyse der Variablen war ein zweiarmliges ANOVA-Modell, bei dem alle Patienten als eine Gruppe mit einem wiederholten Meßeffect (Studientag), einem unabhängigen Gruppeneffect (Behandlung) und deren Interaktion berücksichtigt wurden. Wenn keine der Parameter statistisch signifikant waren, wurden keine weiteren Tests durchgeführt. Wenn der Effekt am Studientag signifikant war, wurde er mittels Kontrasten getestet, wobei die Ergebnisse bei späteren Visiten mit den Ausgangswerten verglichen wurden. Wenn ein Behandlungseffekt signifikant war, wurden die Gruppennittelwerte anhand von gepaarten Methoden verglichen. Wenn die Interaktion signifikant war, wurde eine detailliertere Analyse sowohl des Studientags innerhalb der Behandlung als auch der Behandlungsdifferenzen innerhalb des Studientags durchgeführt. Veränderungen der Variablen für Sexualfunktion wurden mittels äquivalenten Wiederholungsmodellen für kategorische Variablen analysiert. Analysen der Veränderungen zwischen Tag 0 und Tag 180 innerhalb der Behandlungsgruppen wurden in jeder der fünf Gruppen anhand von Mustern mittels gepaarten T-Tests oder Wilcoxon-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 Analysen verwendet.

Tabelle 1: Durchschnittliche Serumtestosteronspiegel (über 24 h) nach transdormaler Anwendung von Testosterongel oder -pflaster

	Testosteronpflaster	Testosterongel (50 mg T/Tag)	Testosterongel (100 mg T/Tag)			
Tag 0	8,22 \pm 0,55 ^a	8,22 \pm 0,53	8,60 \pm 0,55			
Tag 90	14,46 \pm 0,68	19,17 \pm 1,06	27,46 \pm 1,12			
	Testosteronpflaster	Testosterongel 50	Testosterongel 50 \rightarrow 75 ^b	Testosterongel 100 \rightarrow 75 ^b	Testosterongel 100	
Tag 180	14,14 \pm 0,88	19,24 \pm 1,18	15,60 \pm 3,68	25,79 \pm 2,55	24,72 \pm 1,05	

^a Mittelwert \pm SE (nmol/L).

^b Bei Patienten, die Testosterongel erhielten, wurde die Wirkstoffdosis am Tag 91 von 100 mg auf 75 mg/Tag herabgesetzt bzw. von 50 mg auf 75 mg/Tag erhöht, wenn der Serumtestosteronspiegel am Tag 60 über bzw. unter dem Normalbereich lag.

ERGEBNISSE

Patienten

227 Probanden wurden ursprünglich randomisiert, um Tagesdosen von entweder 5 g Testosterongel entsprechend 50 mg Testosteron (n = 73), 10 g Testosterongel entsprechend 100 mg Testosteron (n = 78) oder Testosteronpflaster (n = 76) zu erhalten. Nach 90 Tagen wurden in den mit Testosterongel behandelten Gruppen Dosisanpassungen auf Basis der Serumtestosteronspiegel vor Applikation am Tag 60 vorgenommen. Bei 20 Probanden aus der Gruppe mit 5 g Testosterongel/Tag wurde die Gelmenge auf 7,5 g Testosterongel/Tag (75 mg Testosteron) erhöht und bei 20 Probanden aus der Gruppe mit 10 g/Tag wurde die Gelmenge auf 7,5 g entsprechend 75 mg Testosteron/Tag herabgesetzt. In der mit Testosteronpflaster behandelten Gruppe wechselten 3 Patienten wegen Pflasterunverträglichkeit zur Behandlung mit 5 g Testosterongel/Tag, ein Patient aus der Gruppe mit 10 g Testosterongel/Tag wurde auf 5 g/Tag umgestellt und ein Patient aus der Gruppe mit 5 g Testosterongel/Tag wurde auf 2,5 g, entsprechend 25 mg Testosteron/Tag, umgestellt. Die Gesamtzahl der während den Tagen 91–180 in der Studie verbliebenen Patienten belief sich auf 51 Patienten, die weiterhin 5 g Testosterongel/Tag erhielten, 40 Patienten, die 7,5 g Testosterongel/Tag erhielten, 52 Patienten, die 10 g Testosterongel/Tag erhielten und 52 Patienten, die weiterhin das Pflaster benutzten.

Die Testosteronpflaster-Compliance, die durch Zählen der zurückgegebenen Pflaster ermittelt wurde, betrug 65 % von Tag 1 bis 90 und 74 % im Zeitraum von Tag 91 bis 180. Die Testosterongel-Compliance, die durch Wiegen der Testosterongelflaschen ermittelt wurde, lag bis Studientag 90 über 93 % in der Gruppe, die 5 g

Gel anwendete und über 96 % in der Gruppe, die 10 g Gel anwendete und veränderte sich in der zweiten Studienhälfte (Tag 91 bis 180) nicht.

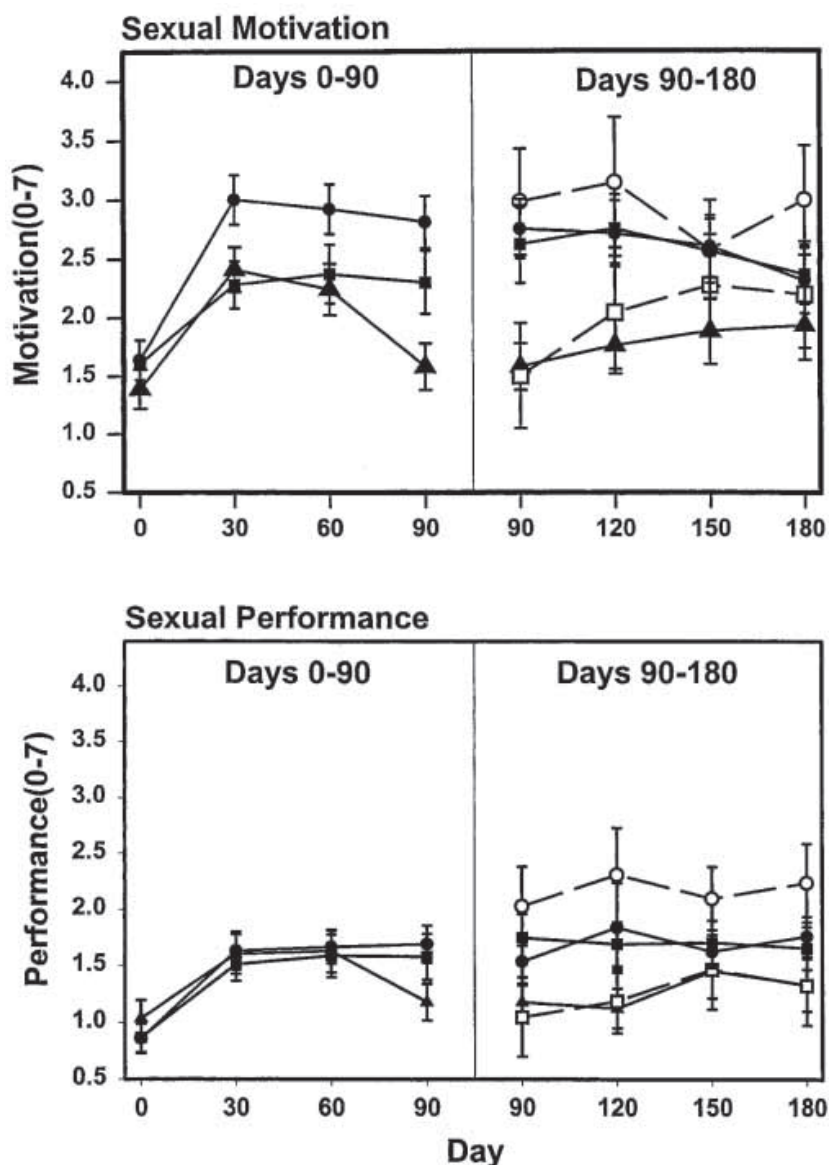
Serumtestosteronspiegel

Beim Screening lagen die mittleren Testosteronspiegel (Einzelprobe) bei $5,9 \pm 0,36$, $4,1 \pm 0,51$, $7,7 \pm 0,27$ bzw. $8,0 \pm 0,51$ nmol/L für Probanden mit der Diagnose eines primären, sekundären, normogonadotropen oder altersbedingten Hypogonadismus. Am Tag 0 (Baseline) betrug die mittleren Testosteronspiegel (Durchschnittswerte über 24 h) $7,9 \pm 0,52$, $4,9 \pm 0,55$, $10,5 \pm 0,43$ bzw. $10,7 \pm 0,80$ nmol/L für Patienten mit der Diagnose eines primären, sekundären, normogonadotropen oder altersbedingten Hypogonadismus. Diese Unterschiede beim Baseline-Serumtestosteronspiegel wurden in allen drei Behandlungsgruppen beobachtet. Zwar unterschieden sich die Baselinewerte in den vier hypogonadalen Gruppen, jedoch war das Ansprechen auf die Testosterontherapie in bezug auf die Parameter Sexualfunktion, Muskelkraft und Körperzusammensetzung unabhängig von der ursprünglichen diagnostischen Einteilung. Die durchschnittlichen Serumtestosteronkonzentrationen über 24 h an den Studientagen 0 (Baseline), 90 und 180 sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Diese Ergebnisse wurden bereits detailliert veröffentlicht [23]. Nach der transdermalen Anwendung am Tag 90 war die durchschnittliche Serumtestosteronkonzentration in der Gruppe mit 10 g Testosterongel/Tag 1,4 mal höher als in der Gruppe mit 5 g Testosterongel/Tag und 1,9 mal höher als in der Gruppe, die das Pflaster anwendete. Die Dosisanpassung von 50 auf 75 mg/Tag führte nicht zu einer Erhöhung der durchschnittlichen Serumtestosteronkonzentration, jedoch wurde durch Herabsetzen der Tagesdosis von 100 auf 75 mg die durchschnittliche Testosteronkonzentration vermindert [23].

Sexualfunktion (Abb. 1–3)

Vor Beginn der Therapie waren die Scorewerte für sexuelle Motivation und Leistung in allen Gruppen ähnlich. Nach der transdermalen Testosterontherapie zeigte die sexuelle Motivation bei allen Patienten als Gesamtgruppe eine signifikante Verbesserung ($p = 0,0001$; Abb. 1, oben). Die Veränderung des Scores gegenüber Baseline zeigte jedoch keine Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen. Die mittlere Verbesserung der sexuellen Motivation erreichte am Studientag 30 ein Maximum. Insgesamt steigerte sich das sexuelle Verlangen (Abb. 2, oben) nach der transdermalen Testosterontherapie ($p = 0,0001$) ohne Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch die sexuelle Zufriedenheit beim Zusammensein mit der Partnerin (Abb. 2, unten) verbesserte sich insgesamt ($p = 0,007$). Diese Verbesserung war in der Testosteronpflastergruppe geringer ausgeprägt als unter Anwendung des Gels ($p = 0,0113$). Auf ähnliche Weise verbesserte sich auch der sexuelle Leistungsscore signifikant bei allen Probanden ($p = 0,0001$). Die Verbesserung der sexuellen Leistung gegenüber Baseline zeigte keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der maximale Effekt der Testosterontherapie auf die sexuelle Leistung wurde bereits bei der ersten Auswertung (Tag 30) beobachtet. Insgesamt verbesserte sich auch die Selbstbeurteilung der Zufriedenheit mit der Erektion ($p = 0,0001$) sowie des Prozentsatzes vollständiger Erektionen ($p = 0,0001$) nach Testosteronersatztherapie ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Abb. 3). Die Anpassung der Testosterondosis am Tag 91 führte zu keiner Änderung bei der Verbesserung der Sexualfunktion. Jene Patienten, die auf 7,5 g Gel/Tag umgestellt wurden, zeigten ähnliche Ergebnisse wie diejenige, die weiterhin 5 oder 10 g Gel/Tag erhielten.

Abbildung 1: Auswirkungen von transdermalem Testosterongel und Testosteronpflaster auf die Gesamtscores für sexuelle Motivation (oben) und sexuelle Leistung (unten) bei Männern mit Hypogonadismus. In dieser und den nachfolgenden Abbildungen zeigt die linke Seite jeweils die ursprünglich in den drei Behandlungsgruppen randomisierten Patienten. Testosteronpflaster (▲), 5 g Testosterongel/Tag (■) und 10 g Testosterongel/Tag (●). Anhand der Serumtestosteronspiegel wurde die Testosterongeldosis auf 7,5 g/Tag erhöht bzw. herabgesetzt (von Tag 91-180), wenn der Serumtestosteronspiegel unter bzw. über dem Normalbereich für erwachsene Männer lag. Die rechte Seite zeigt die Patienten in den fünf endgültigen Behandlungsgruppen (drei ursprüngliche Behandlungsgruppen plus zwei Gruppen mit Patienten, deren Testosterongeldosis angepaßt wurde): 5 auf 7,5 g Testosterongel/Tag (□) und 10 auf 7,5 g Testosterongel/Tag (○).



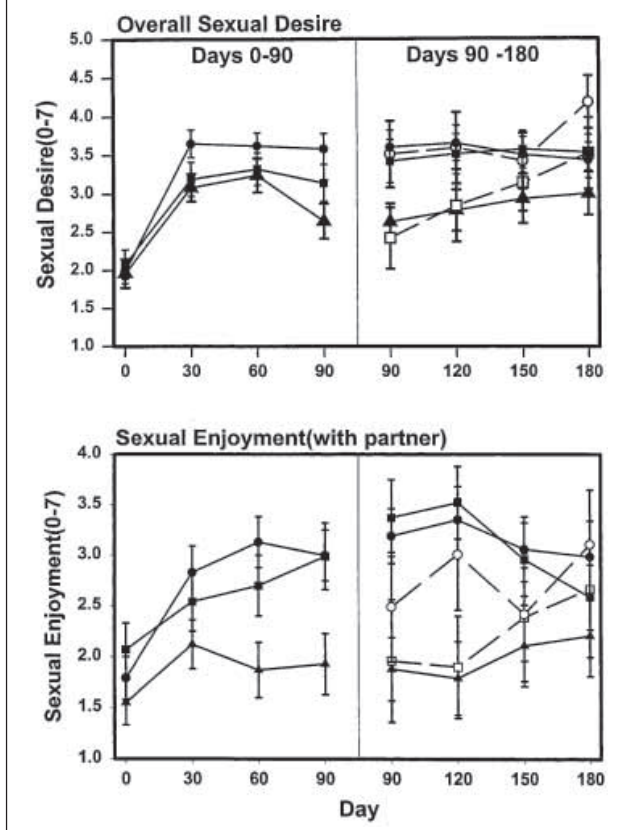
Stimmung (Abb. 4)

In Abbildung 4 sind die Auswirkungen der Testosteronsubstitution auf die positive und negative Stimmungslage dargestellt. Alle drei Behandlungsgruppen hatten ähnliche Ausgangswerte und alle Patienten zeigten eine Stimmungsverbesserung ($p = 0,0001$; Abb. 4, oben). Auch die Ausgangswerte für negative Stimmungslage waren in allen drei Gruppen ähnlich und die Patienten zeigten insgesamt eine Abnahme der Scorewerte nach transdormaler Testosteronanwendung ($p = 0,0001$), wiederum ohne Unterschiede zwischen den Gruppen (Abb. 4, unten).

Muskelkraft (Abb. 5)

Die Ergebnisse der Muskelkraftmessungen an Armen, Brust und Beinen (Kraftentwicklung durch Pressen) sind in Abbildung 5 dargestellt. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede der Arm-/Brust- oder Beinmuskelkraft zwischen den drei Gruppen unmittelbar vor Substitutionsbeginn (Baseline). In allen Behandlungsgruppen führte der gleiche Anteil an Patienten unter 45 Jahren, zwischen 45 und 65 sowie über 65 Jahren die Muskelkrafttests an den Studientagen 0, 90 und 180 durch. Die Zunahme der Muskelmasse wurde durch die Ursache des Hypogonadismus nicht beeinflusst. Allgemein war die Muskelkraft an den Studientagen 90 und 180 in allen drei Gruppen sowohl in den Armen als auch in den Beinen ohne Unterschiede zwischen den Gruppen verbessert. Die Muskelkraftentwicklung bei den Preßübungen der Beine verbesserte sich am Tag 90 um $11,6 \pm 2,5$ kg ($p = 0,0001$), $13,7 \pm 3,4$ kg ($p = 0,0003$) und $12,7 \pm 2,7$ kg ($p = 0,0001$) in der Reihenfolge Testosteronpflaster, 5 g Testosterongel und 10 g Testosterongel. In den Testosterongel-Gruppen verbesserte sich die Muskelkraft in den Arm- und Brustmuskeln zwar signifikant, aber in geringerem Ausmaß als die Muskelkraft in den Beinen (Testosteronpflaster: 1,5

Abbildung 2: Auswirkung einer Behandlung mit transdermalem Testosterongel oder -pflaster auf sexuelles Verlangen (oben) und sexuelle Zufriedenheit mit der Partnerin (unten) bei Männern mit Hypogonadismus. Tag 0-90: Testosteronpflaster (▲), 5 g Testosterongel/Tag (■) und 10 g Testosterongel/Tag (●); Tag 91-180: 5 auf 7,5 g Testosterongel/Tag (□) und 10 auf 7,5 g Testosterongel/Tag (○).



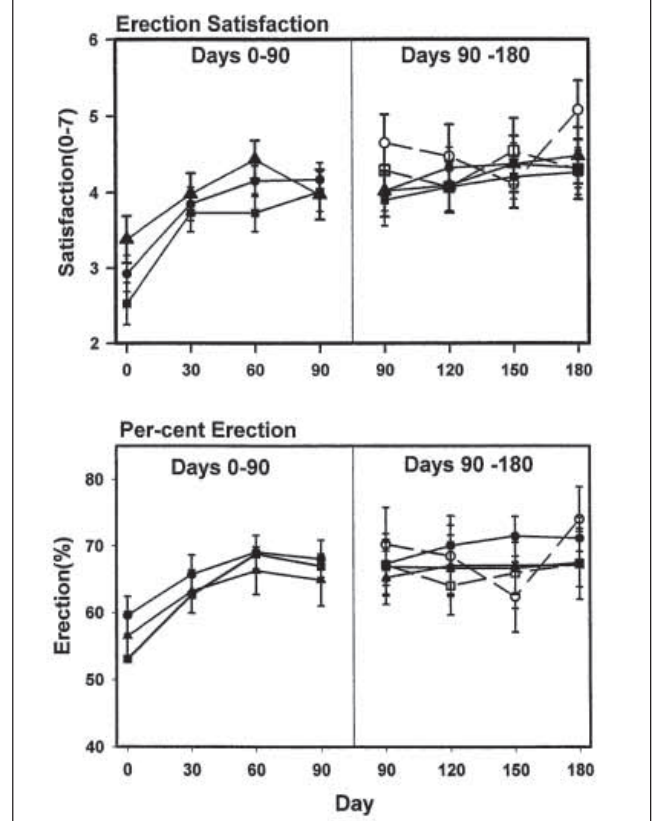
$\pm 0,8$ kg ($p = 0,08$); 5 g Testosterongel/Tag: $2,6 \pm 0,7$ kg ($p = 0,0009$); 10 g Testosterongel/Tag: $2,9 \pm 0,8$ kg ($p = 0,0004$); Abb. 5, unten). Die Dosisanpassung am Tag 90 hatte keine signifikante Auswirkung auf die Muskelkraftveränderungen durch transdermales Testosteron.

Körperzusammensetzung (Abb. 6)

Unmittelbar vor Beginn der Testosteronsubstitution (Baseline) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen bezüglich der Gesamtkörpermasse, der fettfreien Körper-

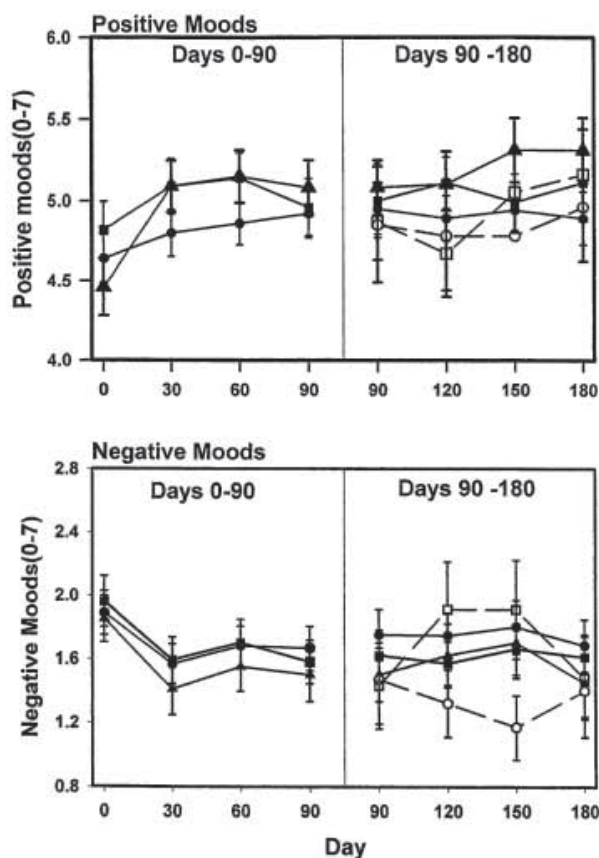
masse, dem Fettanteil und der Fettmasse. Am Tag 90 war die Zunahme der Gesamtkörpermasse insgesamt über alle Gruppen signifikant ($p = 0,04$). Die Zunahme war in der Gruppe mit 10 g Testosterongel/Tag ($1,69 \pm 0,29$ kg) und der Gruppe mit Testosteronpflaster ($1,22 \pm 0,32$ kg) höher als in der Gruppe mit 5 g Testosterongel/Tag ($0,39 \pm 0,32$ kg; $p = 0,01$). Die Zunahme der Gesamtkörpermasse unterschied sich nicht signifikant von Tag 0 in der Gruppe mit 5 g Testosterongel. Am Tag 180 waren diese geringfügigen Zunahmen in allen Behandlungsgruppen weiterhin erhalten (5, 7,5 und 10 g Testosteron-

Abbildung 3: Auswirkung einer Behandlung mit transdermalem Testosterongel oder -pflaster auf die erektile Funktion anhand eines Fragebogens (oben: Zufriedenheit mit der Erektion; unten: Prozentsatz der vollständigen Erektionen). Tag 0-90: Testosteronpflaster (▲), 5 g Testosterongel/Tag (■) und 10 g Testosterongel/Tag (●); Tag 91-180: 5 auf 7,5 g Testosterongel/Tag (□) und 10 auf 7,5 g Testosterongel/Tag (○).



gel/Tag sowie Testosteronpflaster; Abb. 6, oben links). Die Zunahme der Körpermasse war vor allem auf die Zunahme der fettfreien Körpermasse zurückzuführen. Nach 90 Tagen Testosteronersatztherapie war die Zunahme der fettfreien Körpermasse in der Gruppe mit 10 g Testosterongel/Tag ($2,74 \pm 0,28$ kg; $p = 0,0002$) signifikant höher als in den Gruppen mit 5 g Testosterongel/Tag ($1,28 \pm 0,32$ kg) bzw. Testosteronpflaster ($1,20 \pm 0,26$ kg). Am Tag 180 der Studie waren diese Zunahmen in allen mit Testosterongel behandelten Gruppen (5 g Testosterongel/Tag: $1,59 \pm 0,39$ kg; 5 g auf 7,5 g Testo-

Abbildung 4: Auswirkung einer Behandlung mit transdermalem Testosterongel oder -pflaster auf positive (oben) und negative (unten) Stimmungsgesamtscores. Tag 0-90: Testosteronpflaster (▲), 5 g Testosterongel/Tag (■) und 10 g Testosterongel/Tag (●); Tag 91-180: 5 auf 7,5 g Testosterongel/Tag (□) und 10 auf 7,5 g Testosterongel/Tag (○).

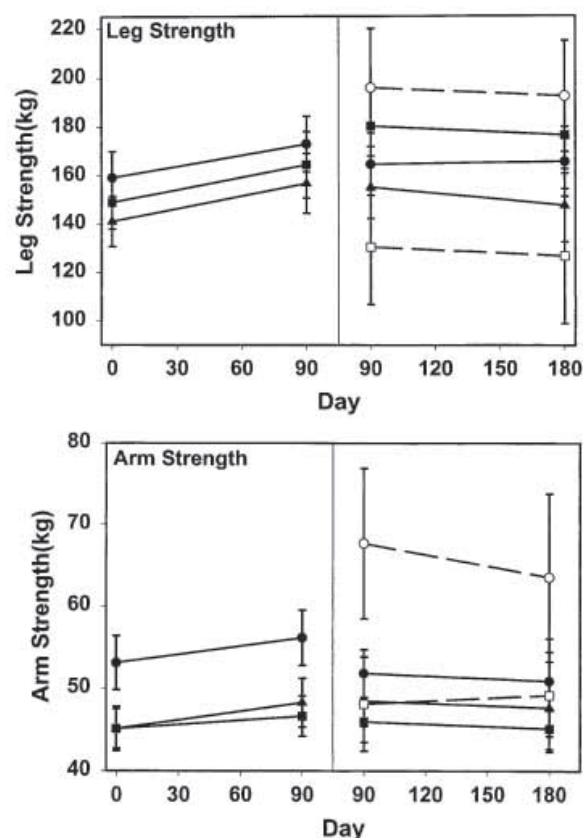


sterongel/Tag: $2,75 \pm 0,97$ kg; 10 g auf 7,5 g Testosterongel/Tag: $3,33 \pm 0,43$ kg; 10 g Testosterongel/Tag: $3,03 \pm 0,35$ kg) sowie in der mit Testosteronpflaster behandelten Gruppe ($0,99 \pm 0,38$ kg; Abb. 6, oben rechts) verstärkt oder gleich geblieben.

Der Fettanteil und die Fettmasse nahmen in allen mit transdermalem Testosterongel behandelten Gruppen ab. Nach 90 Tagen Behandlung war die Gesamtfettmasse in den mit 5 bzw. 10 g Testosterongel/Tag behandelten Gruppen signifikant reduziert

($-0,90 \pm 0,32$ kg ($p = 0,0065$) bzw. $-1,05 \pm 0,22$ kg ($p = 0,0001$)), aber unverändert in der mit Testosteronpflaster behandelten Gruppe ($0,01 \pm 0,2$ kg). Nach 180 Tagen war die Abnahme in den mit 5 bzw. 7,5 g Testosterongel/Tag behandelten Gruppen weiterhin erhalten. In der mit 10 g Testosterongel/Tag behandelten Gruppe nahm die Fettmasse nach 180 Tagen gegenüber 90 Tagen noch weiter ab ($p = 0,0008$; Abb. 6, unten links). Dementsprechend war der Fettanteil am Tag 90 in den mit 5 und 10 g Testosterongel/Tag behan-

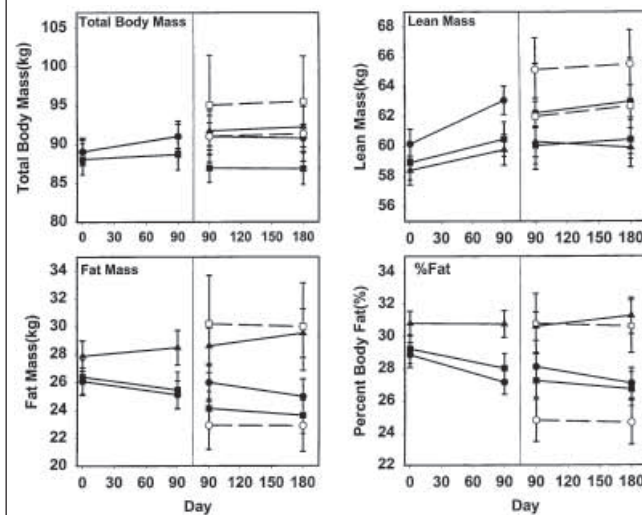
Abbildung 5: Auswirkung einer Behandlung mit transdermalem Testosterongel oder -pflaster auf Bein- (oben) und Armmuskelkraft (unten). Die ursprünglichen Behandlungsgruppen sind links, die endgültigen Behandlungsgruppen rechts abgebildet. Tag 0-90: Testosteronpflaster (▲), 5 g Testosterongel/Tag (■) und 10 g Testosterongel/Tag (●); Tag 91-180: 5 auf 7,5 g Testosterongel/Tag (□) und 10 auf 7,5 g Testosterongel/Tag (○).



delten Gruppen signifikant vermindert ($-1,0 \pm 0,3$ bzw. $-1,8 \pm 0,2$; $p = 0,0018$ bzw. $p = 0,0001$), nicht jedoch in der mit Testosteronpflaster behandelten Gruppe ($-0,4 \pm 0,2$). Nach 180 Tagen blieb die Abnahme des Fettanteils in allen mit Testosterongel behandelten Gruppen weiterhin signifikant, nicht jedoch in der mit Testosteronpflaster behandelten Gruppe (Abb. 6, unten rechts).

Vor Beginn der Behandlung (Tag 0) korrelierten Gesamtfettmasse ($r = -0,21$; $p = 0,0038$) und Fettanteil ($r =$

Abbildung 6: Auswirkung einer Behandlung mit transdermalem Testosterongel bzw. -pflaster auf Gesamtkörpermasse, fettfreie Körpermasse, Fettmasse und Fettanteil nach 180 Tagen Behandlung mit Testosterongel bzw. -pflaster. Die ursprünglichen Behandlungsgruppen sind jeweils auf der linken Seite (Tag 0-90) und die endgültigen Behandlungsgruppen auf der rechten Seite (Tag 91-180) abgebildet. Tag 0-90: Testosteronpflaster (▲), 5 g Testosterongel/Tag (■) und 10 g Testosterongel/Tag (●); Tag 91-180: 5 auf 7,5 g Testosterongel/Tag (□) und 10 auf 7,5 g Testosterongel/Tag (○).



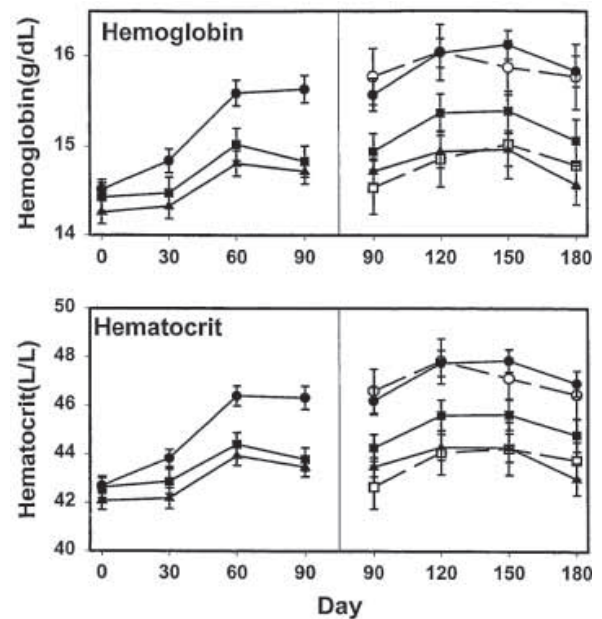
-0,26; $p = 0,0002$) negativ mit dem Ausgangsspiegel an Testosteron. Am Ende der 180 Tage Testosteronersatztherapie korrelierte die Zunahme der fettfreien Körpermasse direkt mit der Zunahme der Serumtestosteronspiegel am Tag 180 gegenüber Tag 0 ($r = 0,25$; $p = 0,0027$). Im Gegensatz dazu korrelierte die Abnahme der Gesamtfettmasse ($r = -0,18$; $p = 0,03$) und des Fettanteils ($r = -0,25$; $p = 0,0035$) mit der Erhöhung des durchschnittlichen Serumtestosteronspiegels am Tag 180 im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline). Die Ursache des Hypogonadismus hatte keinen Einfluß auf die Veränderungen der Körperzusammensetzung.

Hämoglobin und Hämatokrit (Abb. 7)

Unmittelbar vor Behandlungsbeginn gab es keine Unterschiede im Hämoglobin- oder Hämatokritwert zwischen den drei Gruppen (Abb. 7).

Insgesamt kam es sowohl bei Hämoglobin als auch bei Hämatokrit zu einem statistisch signifikanten Anstieg über alle Behandlungsgruppen ($p = 0,0001$). Am Tag 90 war der mittlere Anstieg des Hämoglobins und des Hämatokrits in den mit dem Testosteronpflaster (Hämoglobin: $0,43 \pm 0,11$ g/dL; Hämatokrit: $1,35 \pm 0,40$ %) und mit 5 g Testosterongel/Tag (Hämoglobin: $0,46 \pm 0,12$ g/dL; Hämatokrit: $1,38 \pm 0,40$ %) behandelten Gruppen sehr gering. In der mit 10 g Testosterongel/Tag behandelten Gruppe waren sowohl Hämatokrit als auch Hämoglobin am Tag 90 signifikant höher (mittlere Erhöhung von Hämoglobin: $1,09 \pm 0,12$ g/dL; Hämatokrit: $3,54 \pm 0,39$ %) und blieben auch am Tag 180 erhöht (mittlere Erhöhung von Hämoglobin: $1,27 \pm 0,15$ g/dL; Hämatokrit: $4,14 \pm 0,44$ %). Die Verringerung der Testosterongeldosis von 10 auf 7,5 g/Tag hatte keinen signifikanten Einfluß auf

Abbildung 7: Auswirkung einer Behandlung mit transdermalem Testosterongel oder -pflaster auf Hämoglobin (oben) und Hämatokrit (unten). Tag 0-90: Testosteronpflaster (▲), 50 mg Testosterongel/Tag (■) und 10 g Testosterongel/Tag (●); Tag 91-180: 5 auf 7,5 g Testosterongel/Tag (□) und 10 auf 7,5 g Testosterongel/Tag (○).



diese Erhöhung (Abb. 7, oben und unten).

Der Anteil der Patienten mit normalem Ausgangswert an Hämatokrit, der bis zum Studientag 180 über den Normalbereich (für das jeweilige Labor des einzelnen Studienzentrums) anstieg, hing von der Dosis und der Art der Testosteronersatztherapie ab und lag entsprechend bei 2,8 %, 11,3 % bzw. 17,9 % für Testosteronpflaster, 5 g Testosterongel/Tag und 10 g Testosterongel/Tag. Der Anteil der Patienten mit anfänglich niedrigem Hämatokrit, das während der Testosteronbehandlung in den Normalbereich anstieg, lag bei 8,5 %, 7,5 % und 14,3 %. Bei etwa 70–80 % der Patienten blieben die Parameter für rote Blutkörperchen während der Testosteronersatztherapie im Normalbereich. Es traten keine signifikanten Veränderungen im weißen Blutbild oder in der Thrombozytenzahl auf.

Lipidprofil und Blutchemie (Abb. 8)

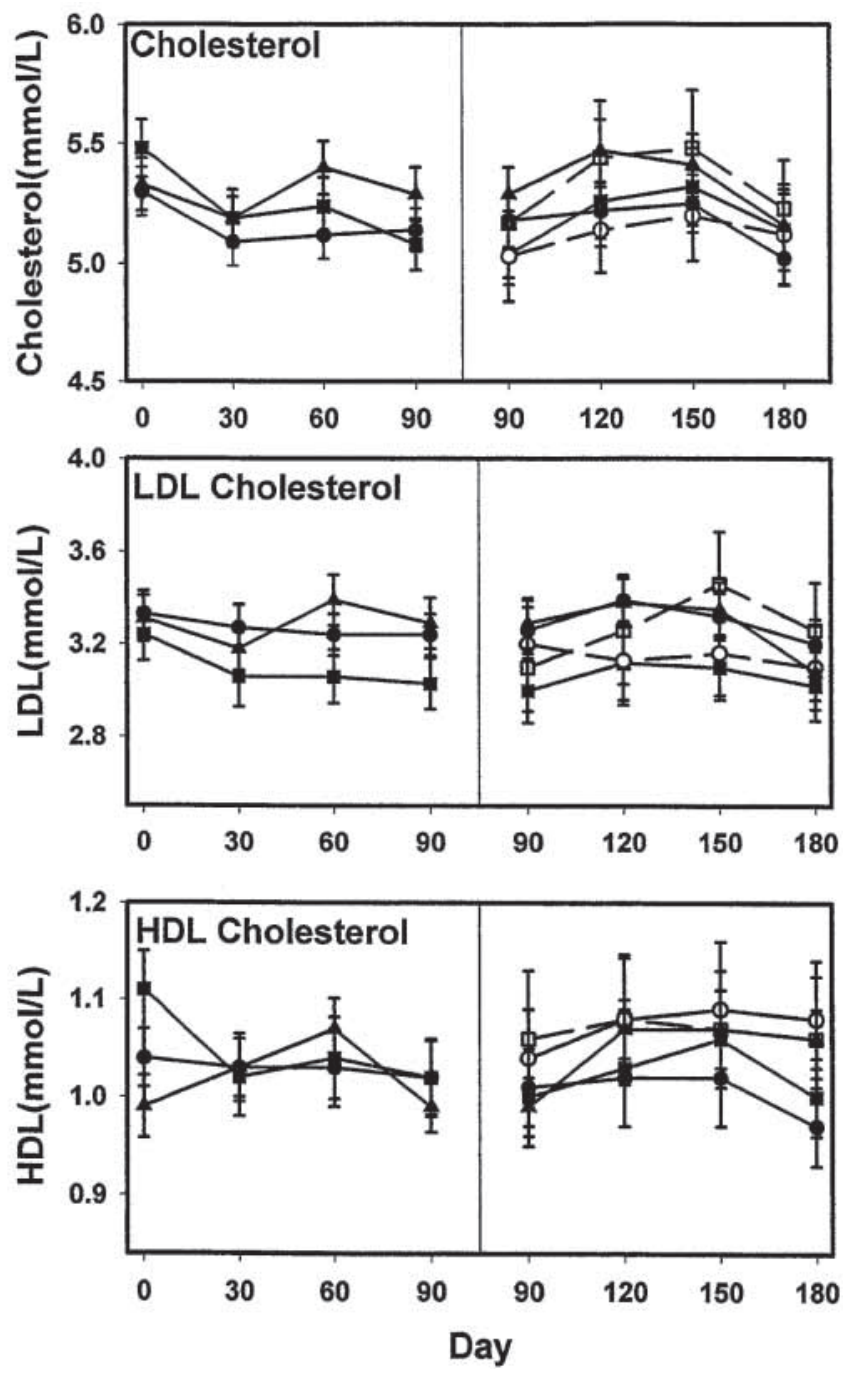
Das Gesamtcholesterin sowie die HDL- und LDL-Cholesterinspiegel unterschieden sich unmittelbar vor Applikationsbeginn nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Unter der transdermalen Testosteronsubstitution kam es zu keinen allgemeinen Behandlungseffekten oder Gruppenunterschieden im Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterinspiegel (Abb. 8) bzw. bei den Triglyzeriden (Daten nicht gezeigt). Es kam jedoch zu einer signifikanten Veränderung des Gesamtcholesterinspiegels während des Behandlungsverlaufs ($p = 0,0001$), in dem die Konzentrationen an den Studientagen 30, 90 und 180 signifikant niedriger waren als am Tag 0.

Bei etwa 70–95 % der Patienten traten keine signifikanten Veränderungen des Lipidprofils während der Testosteronersatztherapie auf. Anfänglich erhöhte Gesamtcholesterinspiegel wurden bis Studientag 180 bei 17,2 %, 20,4 % bzw. 12,2 % der mit Testosteronpflaster, 5 g Testosterongel/Tag bzw. 10 g Testosterongel/Tag behandelten Patienten in den Normalbereich (des jeweiligen Labors) gesenkt. Anfänglich normale HDL-Cholesterinspiegel waren am Studientag 180 bei 9,8 %, 4,0 %, 9,1 % bzw. 12,5 % der mit Testosteronpflaster, 5 g, 7,5 g bzw. 10 g Testosterongel/Tag behandelten Patienten auf unterhalb des Normalbereichs (des jeweiligen Labors) vermindert. Klinisch signifikante Veränderungen der Nieren- oder Leberfunktionswerte traten in keiner Behandlungsgruppe auf.

Marker einer Prostatadysfunktion

Von den Patienten mit urogenitalen Nebenwirkungen, die nach Meinung der Prüfarzte möglicherweise oder wahrscheinlich mit den Prüfpräparaten in Verbindung standen, stammten 7 (9,6 %) aus der Gruppe, die mit 5 g Testosterongel/Tag behandelt wurde, sowie 4 (5,1 %) aus der Gruppe mit

Abbildung 8: Auswirkung einer Behandlung mit transdermalem Testosterongel oder -pflaster auf Gesamt-, (oben) LDL- (Mitte) und HDL-Cholesterin (unten). Tag 0-90: Testosteronpflaster (▲), 5 g Testosterongel/Tag (■) und 10 g Testosterongel/Tag (●); Tag 91-180: 5 auf 7,5 m Testosterongel/Tag (□) und 10 auf 7,5 g Testosterongel/Tag (○).



10 g Gel pro Tag und keine aus der Pflastergruppe. Diese unerwünschten Ereignisse umfaßten eine vergrößerte Prostata bei digitaler, rektaler Untersuchung oder einen erhöhten PSA-Wert bei 8 Patienten, Schmerzen oder Empfindlichkeit des Penis oder der Hoden bei 2 Patienten sowie eine Varikozele bei einem weiteren Patienten. Unmittelbar vor Therapiebeginn (Baseline) wiesen 9 der 76 Patienten in der Testosteronpflastergruppe, 13 von 73 Patienten in der 5 g Testosterongel-Gruppe und 12 der 78 Patienten in der 10 g Testosterongel-Gruppe eine vergrößerte Prostata bei digitaler rektaler Untersuchung auf. Von diesen hatten 4, 8 bzw. 9 Patienten aus der Testosteronpflaster-, der 5 g Testosterongel- bzw. der 10 g Testosteroninjektionen bereits früher Testosteroninjektionen (200 mg alle 2–3 Wochen) über einen mittleren Zeitraum von 4,1; 3,2 bzw. 2,7 Jahren erhalten. Die mittleren PSA-Werte waren in den Behandlungsgruppen unmittelbar vor Therapiebeginn (Baseline) vergleichbar und stiegen in den mit 10 g Testosterongel/Tag wie auch mit 5 g Testosterongel behandelten Gruppen signifikant an. Dabei wurden in der genannten Reihenfolge die folgenden Verläufe gemessen: Tag 0: $0,89 \pm 0,08$ ng/mL; Tag 90: $1,19 \pm 0,12$ ng/mL; $p = 0,008$ sowie Tag 0: $0,88 \pm 0,08$; Tag 90: $1,05 \pm 0,14$ ng/mL; $p = 0,05$. Dagegen kam es in der mit Testosteronpflaster behandelten Gruppe zu keiner signifikanten Veränderung am Studientag 90 (Tag 0: $0,89 \pm 0,10$; Tag 90: $0,88 \pm 0,09$ ng/mL). Der Anstieg des PSA-Werts blieb in den Testosterongel-Gruppen bis zum Ende der Behandlung unverändert (50 mg/Tag: $1,06 \pm 0,1$; 100 mg/Tag: $1,19 \pm 0,13$ ng/mL). Die Serum-PSA-Werte korrelierten direkt mit dem Serumtestosteronspiegel vor der Behandlung ($r = 0,29$; $p = 0,0001$) sowie nach 90 ($r = 0,18$; $p = 0,023$) und 180 Tagen ($r = 0,17$; $p = 0,034$) Testosteronersatztherapie.

Der Serum-PSA-Wert war bei einem Patienten in der Gruppe, die 5 g Gel

erhielt, bei 4 Patienten in der Gruppe mit 10 g Gel sowie bei keinem Patienten in der Pflastergruppe über den Normalbereich erhöht. Ein Patient (Nr. 14-05) in der Gruppe mit 10 g Testosterongel hatte am Studientag 150 einen erhöhten PSA-Wert von 5,3 ng/dL und schied aus der Studie aus. Die Ultraschalluntersuchung zeigte keine Gewebeveränderung und die Sextantenbiopsie ergab keinen Hinweis auf ein Karzinom. Bei vier Patienten (Nr. 11-02, 9-19, 3-07 und 4-17) wurde als Befund der digitalen rektalen Untersuchung eine vergrößerte Prostata diagnostiziert, vermutlich aufgrund einer gutartigen Prostatahyperplasie (PSA: 4,2, 6,0, 4,6 bzw. 4,7 ng/mL). Alle vier Patienten (Nr. 11-02, 9-19, 3-07 und 4-17) wurden in eine offene Verlängerungsstudie mit Testosterongel (Gesamtbehandlungsdauer 24 Monate) aufgenommen. Die Patienten 3-07 und 11-02 hatten anhaltend erhöhte PSA-Werte und wurden nach 6 bzw. 12 Monaten aus der Verlängerungsstudie ausgeschlossen. Der Patient 9-19 wies am Studientag 180 einen PSA-Wert von 6,0 ng/dL auf und war asymptomatisch. Dieser Patient wurde an einen Urologen überwiesen und brach die Verlängerungsstudie nach einem Monat ab. Nach einem weiteren Monat war der PSA-Wert bei 2,7 ng/mL. Patient 4-17 hatte einen PSA-Wert von 6,2 ng/ml nach 6 Monaten in der Verlängerungsstudie. Das Testosterongel wurde abgesetzt und die Biopsie bestätigte ein Prostatakarzinom. Diese Daten weisen darauf hin, daß es in der mit täglich 10 g Testosterongel behandelten Gruppe häufiger zu einem über dem Normalbereich erhöhten PSA-Wert und Prostata-bezogenen unerwünschten Ereignissen kam als in den mit täglich 5 g Testosterongel oder mit dem Testosteronpflaster behandelten Gruppen.

Der mittlere I-PSS-Score in allen 3 Gruppen lag während der gesamten Behandlungsdauer zwischen 4,8 und 6,2 (Höchstscore: 35), ohne signifikante Veränderungen oder Unter-

schiede bei individuellen Symptomen oder im Gesamtscore zwischen den Behandlungsgruppen. Der I-PSS lag nur bei 2 (2,7 %) Patienten über 15. Beide Patienten waren in der mit täglich 50 mg Testosteron behandelten Gruppe und hatten bereits bei der Voruntersuchung eine vergrößerte Prostata. Der maximale Harnfluß verringerte sich am Tag 30 auf 9 bzw. 8 mL/s, verbesserte sich jedoch an den Studientagen 90 und 180 wieder auf 17/12,3 bzw. 24/15,3 mL/s. Der mittlere maximale Harnfluß veränderte sich während der Testosteronbehandlung nicht signifikant. Bei 6 (7,9 %), 10 (13,7 %) bzw. 3 (3,8 %) Patienten aus den Testosteronpflaster-, 5 g und 10 g Gel-Gruppen verringerte sich der Harnfluß während der Behandlung vorübergehend auf unter 10 mL/s. Bei keinem der Patienten trat eine Obstruktion auf. Bei der Mehrzahl der Patienten mit einem niedrigen Harnfluß (14 von 19) bestand bereits bei der Voruntersuchung entweder eine vergrößerte Prostata, ein Diabetes mellitus, Impotenz oder der Patient trug eine Penisprothese.

Hautreizungen

Minimale Hautreizungen (Erythem) an der Anwendungsstelle wurden bei 3 Patienten (5,7 %) in der mit täglich 5 g Testosterongel behandelten Gruppe und bei weiteren 3 Patienten (5,3 %) der pro Tag mit 10 g Testosterongel behandelten Gruppe festgestellt. Hautirritationen verschiedener Intensität, von minimal bis schwerwiegend (leichtes Erythem bis zu ausgeprägtem Erythem mit Blasenbildung) traten bei 65,8 % der Patienten in der mit Testosteronpflaster behandelten Gruppe auf. Den Patienten wurde empfohlen, eine Vorbehandlung mit Kortikosteroidcreme erst dann durchzuführen, wenn eine Hautreizung auftrat. Aufgrund der Hautirritationen unter Anwendung des Testosteronpflasters brachen 16 Patienten die Studie ab; 14 von ihnen hatten mäßige bis schwere Hautreaktionen an der/den Anwendungsstelle(n).

Tabelle 2: Beschreibung der Patienten, deren PSA-Spiegel während der transdermalen Testosterontherapie über den Normalbereich anstieg.

Pat.-Nr.	Alter (Jahre)	Behandlung	Serum-PSA-Spiegel (ng/mL)			Anmerkungen
			Tag 0	Tag 90	Tag 180	
11-02	65	Testosterongel (50 mg T/Tag)	2,6	4,2	4,2	Vergrößerte Prostata bei Baseline. Harnfluß 11,5 bzw. 13,6 mL/s am Tag 90 bzw. 180. Keine Symptome. Patient wurde in Verlängerungsstudie aufgenommen. ^a Serum-PSA-Wert war 5,2 ng/mL nach 12 Monaten und 5,8 ng/mL nach 18 Monaten (Verlängerungsstudie). Patient wurde aus Studie ausgeschlossen und an den Urologen überwiesen.
9-19	55	Testosterongel (100 auf 75 mg T/Tag)	2,5	2,2	6,0	Vergrößerte Prostata bei Baseline. Harnfluß: 15 mL/s am Tag 90 bzw. 180. Keine Symptome. Patient setzte Testosterongel 1 Monat nach Aufnahme in der Verlängerungsstudie ab. An Urologen überwiesen. PSA nach 1 Monat: 2,7 ng/mL.
3-07	64	Testosterongel (100 mg T/Tag)	3,6	3,6	4,6	Vergrößerte Prostata bei Baseline. Harnfluß: 15 mL/s am Tag 90 bzw. 180. Keine Symptome. Patient in Verlängerungsstudie aufgenommen. Serum-PSA-Wert: 5,7 ng/mL nach 12 Monaten (Verlängerungsstudie). Patient wegen erhöhtem PSA-Wert aus Studie ausgeschlossen.
4-17	62	Testosterongel (100 mg T/Tag)	3,2	4,0	4,7	Vergrößerte Prostata bei Baseline. Harnfluß: 10,5 mL/s am Tag 180. Keine Symptome. Patient in Verlängerungsstudie aufgenommen. PSA: 6,2 nach 12 Monaten (Verlängerungsstudie). Patient wurde wegen erhöhtem PSA-Wert aus Studie ausgeschlossen und zur Biopsie überwiesen. Biopsie war positiv für Prostatakarzinom.
14-05	53	Testosterongel (100 mg T/Tag)	0,7	4,3/3,5	5,3	Patient am Tag 150 wegen ansteigendem (Tag 150) PSA-Wert aus Studie ausgeschlossen. Ultraschall der Prostata und Biopsie ergaben kein Prostatakarzinom.

^a Verlängerungsstudie bezieht sich auf eine offene, 24-monatige Verlängerungsstudie für Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Sonstige unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (außer den oben beschriebenen Prostata- oder Hautproblemen), die möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Testosterontherapie in Zusammenhang gebracht wurden und zum Studienabbruch führten, traten bei einem Patienten in der mit täglich 5 g Testo-

sterongel behandelten Gruppe auf, der an schwerer Depression litt und die Testosteronbehandlung absetzen mußte. Dieser Patient hatte bereits vorher an depressiven Phasen gelitten, hatte dies jedoch bei der Aufnahme in die Studie nicht bekanntgegeben. Ein weiterer Patient brach die Behandlung mit täglich 10 g Testosterongel wegen Vergeßlichkeit und

trauriger Stimmung ab. Ein weiterer Patient in der Gruppe mit 10 g Testosterongel hatte hohen Blutdruck und wurde deshalb aus der Studie ausgeschlossen. Bei einem Patienten wurde das Testosteronpflaster abgesetzt, da der Hämatokrit und die Hämoglobinkonzentration kontinuierlich bis auf 57,4 % bzw. 18,4 mg/dL am Tag 150 der Behandlung anstiegen.

Gynäkomastie wurde bei einem Patienten in der Gruppe mit 5 g Testosterongel/Tag, drei Patienten in der Gruppe mit täglich 10 g Testosterongel, nicht aber aus der Gruppe mit dem Testosteronpflaster berichtet. Bei zwei Patienten bestand bereits zuvor eine Gynäkomastie, einer von diesen hatte sich 2 Monate nach Beginn der Behandlung mit Testosterongel einer kosmetischen Mastektomie unterzogen. Nach dem Eingriff nahm seine Gynäkomastie während der Testosterongelbehandlung nicht mehr zu. Die anderen Patienten wiesen eine nur leichte Gynäkomastie auf, die keine Behandlung erforderte.

Andere unerwünschte Ereignisse, die nach Meinung der Prüfarzte möglicherweise mit der Testosteronbehandlung zusammenhängen, waren selten und traten zumeist bei weniger als 2 % der Patienten auf. Dazu zählten vorübergehend auffällige Laborwerte (Leberenzyme und Elektrolyte), Kopfschmerzen, Asthma, hoher Blutdruck, Schwindelgefühl, Angst und Nervosität.

DISKUSSION

Wir haben in dieser Studie gezeigt, daß die transdermale Anwendung von Testosteron als hydroalkoholisches Gel in Tagesdosen von 50, 75 und 100 mg Wirkstoff (enthalten in 5, 7,5 bzw. 10 g Gel) wirksam die Sexualfunktion, die Stimmung und die Muskelkraft verbesserte. Daneben wurde die fettfreie Körpermasse erhöht und das Körperfett verringert. Diese günstigen Wirkungen gingen mit dosisabhängigen Erhöhungen des Hämatokritwerts und der Hämoglobinkonzentration einher. Der Serum-PSA-Wert stieg während der Behandlung zunächst an, blieb aber bei fortgesetzter Behandlung auf einem stabilen Niveau. Die Erhöhung des PSA-Werts ging nicht mit einer Zunahme

des Prostatasymptomen-Scores oder einer Verminderung des Harnflusses einher. Die Serumspiegel an HDL- und LDL-Cholesterin veränderten sich während der transdermalen Testosterontherapie nicht. Im Gegensatz zum Penetrationsvermittler enthaltenden Testosteronpflaster, das bei etwa einem Drittel der Patienten deutliche Hautirritationen verursachte und bei einem Fünftel der Patienten zum Therapieabbruch führte, verursachte das Testosterongel nur geringfügige Erytheme bei 6 der 151 Patienten.

Die Sexualfunktion einschließlich des sexuellen Verlangens, der Motivation sowie der sexuellen Leistung verbesserte sich in allen Behandlungsgruppen bereits 30 Tage nach Beginn der transdermalen Testosteronsubstitution und blieb dann bei fortgesetzter Behandlung unverändert. Diese Erkenntnisse sind jenen vergleichbar, die bereits mit Testosteronenanth-Injektionen, sublingualen/buccalen Testosteronzubereitungen, transdermalen Pflastern und Testosteronimplantaten gewonnen wurden [13, 14, 24, 29–36]. Die Verbesserung der Sexualfunktion war unabhängig von der Dosis oder Verabreichungsweise des Testosterons, sowie vom Serumspiegel, der mit den verschiedenen Testosteronpräparaten erzielt wurde. Die Daten weisen darauf hin, daß es nach Erreichen eines Schwellenwerts (Serumtestosteronspiegel wahrscheinlich im unteren Normalbereich) zu einer Normalisierung der Sexualfunktion kommt. Eine weitere Erhöhung des Testosteronspiegels in den oberen Normalbereich führt zu keiner weiteren Verbesserung der sexuellen Motivation oder Leistung.

Parallel zu den Veränderungen der sexuellen Motivation und Leistung führte die Verabreichung von transdermalestem Testosteron sowohl als Pflaster wie auch in Gelform zu einer Stimmungsverbesserung. Positive Stimmungsparameter wie Wohlfühl und Antrieb verbesserten sich und negative Stimmungsparameter

wie Traurigkeit und Reizbarkeit wurden weniger. Die Verbesserung der Stimmung wurde am Tag 30 festgestellt und blieb bei fortgesetzter Behandlung unverändert. Vergleichbar mit unserem früheren Bericht und auch jenen von anderen Autoren, hing die Verbesserung der Stimmungsparameter nicht von der Größenordnung der Zunahme des Serumtestosterons ab [29, 36]. Sobald der Serumtestosteronspiegel in den unteren Normalbereich angestiegen war, kam es zur maximalen Verbesserung der Stimmungsparameter. Daher schien das Ansprechen der Sexualfunktion und Stimmung auf die Testosterontherapie bei Männern mit Hypogonadismus davon abzuhängen, daß ein Serumtestosterongrenzwert im unteren Normalbereich erreicht wurde. Da diese Studie nicht als kontrollierte Studie durchgeführt wurde, ist die Möglichkeit eines Placeboeffektes auf die Sexualfunktion und Stimmung nicht ausgeschlossen. Bereits publizierte sowie unveröffentlichte Daten aus unserem Labor zeigten, daß sich die Sexualfunktion und Stimmung nicht signifikant veränderten, wenn sowohl hypogonadalen als auch normogonadalen Männern ein Placebo verabreicht wurde [37].

In dieser Studie wurde die Muskelkraft mittels einer besonderen Methode unter Anwendung von Brust- und Beinpreßübungen gemessen. Die Patienten nahmen an keinen körperlichen Übungen teil. Die Ergebnisse zeigten eine Verbesserung der Muskelkraft nach 90 und 180 Tagen Testosteronsubstitution, wobei die Kraftzunahme in den Beinen ausgeprägter war als in den Armen, ohne Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen oder Beurteilungszeitpunkten. Die Variabilität zwischen den Patienten und Gruppen war groß und die Möglichkeit eines Trainingseffektes konnte nicht ausgeschlossen werden. Unsere Ergebnisse sind jenen vergleichbar, die bereits mit Testosteroninjektionen, transdermalen Pflastern und sublingualen Testosteronpräparaten bei jungen

Männern mit Hypogonadismus berichtet wurden [25, 38–40]. Eine Verbesserung der Griffstärke sowie der Kniesehnen- und Oberschenkelmuskularbeit wurde außerdem bei älteren Männern mit niedrigem Serumtestosteronspiegel nach Verabreichung von Injektionen mit Testosteron-*enanthat* berichtet [41–44]. In einer weiteren Studie, in der die Muskelkraft mittels Dynamometer direkt gemessen wurde, veränderte sich die Kraftentwicklung bei Kniestreckung oder -beugung nach 36-monatiger Behandlung mit transdermalen Testosteronpflastern bei älteren Männern nicht [17]. Die Zunahme der Muskelkraft nach Androgensersatztherapie könnte mit einer erhöhten Muskelproteinsynthese zusammenhängen [37, 44]. Verfügbare Daten, einschließlich der Daten aus dieser Studie, unterstützen ein dosisabhängiges Ansprechen der Muskelkraft nicht eindeutig. Allerdings wurden in den verschiedenen Studien unterschiedliche Meßmethoden angewendet, und ältere Männer sprechen möglicherweise anders an als junge Männer mit Hypogonadismus [40].

Im Gegensatz dazu zeigte die mit der Testosteronersatztherapie assoziierte Zunahme der fettfreien Körpermasse und die Abnahme der Fettmasse eine signifikante Korrelation mit dem Serumtestosteronspiegel, der mittels Testosteronpflaster und verschiedenen Dosen Testosterongel erreicht wurde. Die Verabreichung von 100 mg Testosteron in Form von 10 g Gel pro Tag führte zu einer stärkeren Erhöhung der fettfreien Körpermasse als das Testosteronpflaster oder 50 mg Testosteron entsprechend 5 g Gel pro Tag. Die Veränderungen der Körperzusammensetzung wurden durch die ursprüngliche Diagnose nicht beeinflusst. Die Veränderungen waren am Tag 90 der Behandlung sichtbar und wurden bis Tag 180 erhalten oder noch verstärkt. Diese Veränderungen hingen nicht mit der nach Testosteronersatztherapie beobachteten Flüssigkeitsretention zusammen, da diese Wasseransammlungen sehr frühzeitig

in den ersten Wochen auftreten. Die fettfreie Körpermasse wurde erst nach 3 Monaten Testosteronsubstitution gemessen und wurde über 6 Monate nicht weiter beeinflusst. Die Änderung der Körperzusammensetzung war signifikant, obwohl die vorhergehende Testosterontherapie nur 6 Wochen lang abgesetzt war. Die Zunahme der fettfreien Körpermasse nach Testosteronersatztherapie erwies sich vergleichbar mit jener, die bereits bei jungen und älteren Männern mit Hypogonadismus berichtet wurde [17, 24, 38–43, 45]. Die Abnahmen bei Fettmasse und Fettanteil waren ebenfalls vom erreichten Serumtestosteronspiegel abhängig und unterschieden sich in den Behandlungsgruppen. Die Gruppe mit Testosteronpflaster zeigte keine Abnahme des Fettanteils bzw. der Fettmasse nach 180 Tagen Behandlung, was mit dem erreichten niedrigeren mittleren Testosteronspiegel zusammenhängen könnte. Die 90-tägige Behandlung mit Testosterongel (50–100 mg Testosteron pro Tag) verminderte den prozentualen Fettanteil und die Fettmasse. Diese Reduktion war in den Gruppen mit 50 bzw. 75 mg/Tag nach 180 Tagen unverändert, während es in der Gruppe mit der höheren Dosis an Testosterongel (100 mg Testosteron pro Tag) zu einer weiteren Verringerung nach fortgesetzter Behandlung kam. In früheren Studien mit hypogonadalen Männern führte die Testosteronersatztherapie zu einer Verminderung der Fettmasse in einigen Studien, die Testosteroninjektionen bzw. transdermales Testosteron verwendeten, nicht jedoch in anderen Studien unter Anwendung von Testosteroninjektionen oder sublingualem Testosteron [25, 38]. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten auf die weniger empfindlichen Methoden zurückzuführen sein, die zur Messung der Fettmasse verwendet wurden, oder auf die niedrigeren durchschnittlichen Testosteronspiegel, die mit dem sublingualen Präparat erzielt wurden.

Die Überwachung der Sicherheitsparameter ergab einen Anstieg des Hämatokrits und der Hämoglobinkonzentration in allen Behandlungsgruppen. Die mittleren Zunahmen bei Hämatokrit und Hämoglobin waren in den Gruppen mit Testosteronpflaster und mit 5 g Testosterongel pro Tag minimal sowie in der Gruppe mit der höheren Testosterongelmenge (10 g/Tag) etwas ausgeprägter. Die Analyse der Daten einzelner Patienten zeigte, daß etwa 20 % der Männer in der Gruppe mit der höheren Testosterongeldosis (10 g Gel entsprechend 100 mg Testosteron) nach 180 Tagen Behandlung einen Hämatokritwert aufwiesen, der über dem Normalbereich lag. Nur ein Patient in der Gruppe mit Testosteronpflaster wurde wegen ansteigendem Hämatokrit aus der Studie ausgeschlossen. Die anderen Blutparameter, Lipidprofil und Leber- bzw. Nierenfunktionstests zeigten keine durchgängigen Veränderungen unter der Testosteronersatztherapie. Die Veränderungen im roten Blutbild entsprachen den erwarteten Auswirkungen der Testosteronersatztherapie [13, 24].

Die Serum-PSA-Werte zeigten den erwarteten geringfügigen Anstieg bei beiden Dosierungen des Testosterongels, nicht jedoch beim Testosteronpflaster. Diese PSA-Werte erreichten nach Tag 90 ein Plateau. Bei 5 der 227 Patienten (4 in der Gruppe mit 10 g Testosterongel/Tag und einem in der Gruppe mit täglich 5 g Testosterongel) stieg der PSA-Wert über den oberen Bereich von 4 ng/mL. Die meisten dieser Patienten hatten eine vergrößerte Prostata, die auf eine gutartige Prostatahyperplasie hindeutete. Alle Patienten wurden aufgrund von anhaltend erhöhten PSA-Werten aus der offenen Testosterongel-Verlängerungsstudie ausgeschlossen. Bei einem dieser Patienten (100 mg Testosteron /Tag) ergab die Prostatabiopsie ein Prostatakarzinom. Der PSA-Wert im Serum korrelierte schwach mit dem Serumtestosteronspiegel vor der Therapie und mit dem

durch die Testosterondosis erzielten Testosteronspiegel. Da nicht nachgewiesen ist, daß Testosteron Prostatakrebs induziert, nehmen wir an, daß der erhöhte PSA-Wert im Testosterontherapieprotokoll entweder ein asymptomatisches Prostatakarzinom aufdeckte und aufgrund des erhöhten PSA-Werts zu einer Biopsie führte, oder daß die Krebsdiagnose zufällig während der Behandlung erfolgte. Die Prostatasymptomen-Scores und Harnflußwerte veränderten sich in keiner der Gruppen signifikant.

Die Verträglichkeit der täglichen Anwendung von Testosterongel in den untersuchten Dosierungen war wesentlich besser als die Verträglichkeit des Penetrationsvermittler enthaltenden Testosteronpflasters. Ein minimales Erythem trat nur bei 5,5 % der Patienten nach Gelanwendung auf. Dagegen traten bei etwa 66 % der Patienten, die das durchlässigere Testosteronpflaster verwendeten, zum Teil relativ schwerwiegende Hautirritationen auf, die bei 16 Patienten zum Studienabbruch führten. Das offene System und die geringere Alkoholkonzentration im Testosterongel reduzierte die Häufigkeit von Hautreizungen deutlich, was zu einer besseren Verträglichkeit und einer höheren Therapietreue führte.

Wir haben in dieser Studie gezeigt, daß Testosterongel in bezug auf die Erhöhung der fettfreien Körpermasse und die Reduktion der Fettmasse wirksamer ist als das empfohlene Pflasterregime. Die Wirksamkeit auf die Sexualfunktion, die Stimmung und die Muskelkraft ist dagegen vergleichbar. Die unterschiedliche Wirksamkeit des Testosterongels auf die fettfreie Körpermasse und den Körperfettanteil im Vergleich zum Testosteronpflaster könnte mit den höheren Testosteron- und Dihydrotestosteronspiegeln zusammenhängen, die mit dem Testosterongel erzielt werden. Eine Steigerung der Dosierung der Testosteronpflaster von 5 auf 10 mg pro Tag könnte die Androgenspiegel im Blut erhöhen und das

Ergebnis verbessern, jedoch wahrscheinlich auf Kosten eines erhöhten Risikos von Hautirritationen. Das weitgehende Fehlen von Hautreizungen in Verbindung mit der hohen Compliance macht das Testosterongel zu einer vorteilhafteren Art der Androgenverabreichung als das Testosteronpflaster.

DANKSAGUNG

Wir danken Barbara Steiner, R.N., B.S.N. und Carmelita Silvino, R.N. (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 Valett (V.A. Medical Center, Salem, VA); Janet Gilchrist (V.A. Puget Sound Health Care System, Seattle, WA); Helen Peachey, R.N., M.S.W. (University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia, PA); Mike Shin und Cheryl Franklin-Cook (Duke University Medical Center, Durham, NC); K. Todd Keylock (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); und Bill Webb (MultiMed Research, Providence RI); Linda Mott (Alabama Research Center, L.L.C., Birmingham, AL) für die Studienkoordination sowie weiteren Mitarbeitern der jeweiligen Studienzentren für ihre Mitarbeit bei der Durchführung dieser Studien. Die Autoren danken Laura Hull, B.A. für Datenmanagement und Grafiken sowie Sally Avancena, M.A. für die Vorbereitung des Manuskripts.

Diese Arbeit wurde unterstützt durch Stipendien von Unimed Pharmaceuticals, Inc. Die Studien am Harbor-University of California-Los Angeles Medical Center wurden unterstützt durch NIH-Stipendium Nr. M0-00543 (an das General Clinical Research Center).

Der Testosterone Gel Study Group gehören an: S. Berger, 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 and H. W. Hutman, South Florida Bioavailability Clinic (Miami, FL); S. L. Schwartz, Diabetes and 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); and R. E. Dudley, S. Faulkner, N. Rohowsky, G. Ringham, W. Singleton, J. Longstreth, and K. Zurich, Unimed Pharmaceuticals, Inc. (Deerfield, IL).

Literatur:

1. Wang C, Swerdloff RS. Androgen replacement therapy. *Ann Med* 1997; 29: 365–70.
2. Nieschlag E, Behre HM. Testosterone: action, deficiency, substitution. 2nd Ed. Springer, Berlin; 1998.
3. Wang C, Swerdloff RS. Androgen replacement therapy, risks and benefits. In: Wang C (ed). *Male reproductive function*. Kluwer, Boston, 1999; 157–72.
4. 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.
5. Cunningham GR, Cordero E, Thornby JL. Testosterone replacement with transdermal therapeutic systems. Physiological serum testosterone and elevated dihydrotestosterone levels. *JAMA* 1989; 261: 2525–30.
6. Nieschlag E, Bals-Pratsch M. Transdermal testosterone. *Lancet* 1989; 1: 1146–7.
7. 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.
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. 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.

10. Wilson DE, Meikle AW, Boike SC, Failes AJ, Etheredge RC, Jorkasky DK. Bioequivalence assessment of a single 5 mg/day testosterone transdermal system vs. two 2.5 mg/day systems in hypogonadal men. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 54–9.
11. 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.
12. 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.
13. Dobs AS, Meikle AW, Arver S, Sanders SW, Caramelli KE, Mazer NA. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with biweekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3469–78.
14. Arver S, Dobs AS, Meikle AW, et al. Long-term efficacy and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 727–37.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. McClellan, KJ, Goa KL. Transdermal testosterone. *Drugs* 1998; 55: 253–8.
19. Jordan WP. Allergy and topical irritation associated with transdermal testosterone administration: a comparison of scrotal and non-scrotal transdermal systems. *Am J Contact Dermatol* 1997; 8: 108–13.
20. 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.
21. 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.
22. Wang C, Berman N, Longstreth JA, et al. Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site vs. four sites. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 964–9.
23. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, Weber T, Berman N, and the Testosterone Gel Study Group. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4500–10.
24. Salahian B, Wang C, Alexander G, et al. Pharmacokinetics, bioefficacy, and safety of sublingual testosterone cyclodextrin in hypogonadal men: comparison to testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3567–75.
25. Wang C, Eyre DE, Clark R, et al. Sublingual testosterone replacement improves muscle mass and strength and decrease bone resorption and increases bone formation markers in hypogonadal men – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3654–62.
26. Wang C, Alexander G, Berman N, et al. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3578–83.
27. Badia X, Garcia-Losa M, Dal-Re R. Ten language translation and harmonization of the International Prostate Symptoms Score: developing a methodology for multinational clinical trial. *Eur Urol* 1997; 31: 29–40.
28. D’Leary M. The importance of standardization and validation of symptom scores and quality of life: the urologists’ point of view. *Eur Urol* 1997; 32 (Suppl 2): 48–9.
29. Kwan M, Greenleaf WJ, Mann J, Crapo L, Davidson JM. The nature of androgen action on male sexuality: a combined laboratory-self-report study on hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 557–62.
30. O’Carroll R, Shapiro C, Bancroft J. Androgens, behaviour, and nocturnal erection in hypogonadal men: the effect of varying the replacement dose. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 23: 527–38.
31. Cunningham GR, Hirshkowitz M, Korenman SG, Karacan I. Testosterone replacement therapy and sleep-related erections in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 792–7.
32. Carani C, Bancroft J, Granata A, Del Rio G, Marrama P. Testosterone and erectile function, nocturnal penile tumescence and rigidity, and erectile response to visual erotic stimuli in hypogonadal and eugonadal men. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 647–54.
33. Skakkebaek NE, Bancroft J, Davidson DW, Warner P. Androgen replacement with oral testosterone undecanoate in hypogonadal men: a double-blind controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981; 14: 49–61.
34. Burris AS, Banks SM, Carter CS, Davidson JM, Sherins RJ. A long-term prospective study of the physiologic and behavioral effects of hormone replacement in untreated hypogonadal men. *J Androl* 1992; 13: 297–303.
35. Salmimies P, Kockott G, Pirke KM, Vogt HJ, Schill WB. Effects of testosterone replacement on sexual behavior in hypogonadal men. *Arch Sex Behav* 1982; 11: 345.
36. Anderson RA, Martin CW, Kung AWC, et al. 7a-Methyl-19-nortestosterone maintains sexual behavior and mood in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3556–62.
37. O’Carroll R, Bancroft J. Testosterone therapy for low sexual interest and erectile dysfunction in men: a controlled study. *Br J Psychiatry* 1984; 145: 146–51.
38. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. A replacement dose of testosterone increases muscle mass and size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 407–13.
39. Brodsky IG, Balagopol P, Nair KS. Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3469–75.
40. Bross R, Javanbakht M, Bhasin S. Anabolic interventions for age associated sarcopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 184: 3420–30.
41. Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1092–8.
42. Morley JE, Perry III HM, Kaiser FE, et al. Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 149–52.
43. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry III HM, Patrick P, Ross C. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12 month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1661–7.
44. Urban RJ, Bodenbun YH, Gilkison C, et al. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol* 1995; 269: E820–E826.
45. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4358–65.

Korrespondenzadresse:

Dr. Christina Wang
Division of Endocrinology, Department of Medicine, Harbor-University of California-Los Angeles Medical Center
1000 West Carson Street, Torrance, California 90509

KOMMENTAR ZUR STUDIE „TRANSDERMALES TESTO- STERON BEI HYPOGONADALEN MÄNNERN: VERBESSERUNG VON SEXUALFUNKTION, STIMMUNGSLAGE, MUSKEL- KRAFT UND KÖRPERZU- SAMMENSETZUNG“

A. Heufelder

Der Ausgleich des Testosteron-Mangels bei hypogonadalen Männern führt zu einer Verbesserung zahlreicher Körperfunktionen. Unter anderem resultiert daraus eine Verbesserung der Sexualfunktion, eine Abnahme des viszeralen Fettgewebes und eine Zunahme der fettfreien Muskelmasse. Relevante Nebenwirkungen, wie eine Absenkung des HDL-Cholesterins, ein Anstieg des Hämatokrits und eine Zunahme des Prostatavolumens, treten selten auf und sind umso unwahrscheinlicher, je physiologischer die Testosteron-Substitution erfolgt. Der transdermale Substitutionsweg weist hierbei offenbar deutliche Vorteile gegenüber der intramuskulären und oralen Applikationsform auf. Während sich die transdermalen Pflaster-systeme trotz guter Wirksamkeit als ungünstig bezüglich der Hautverträglichkeit und des Tragekomfortes erwiesen, wurden ermutigende Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit (rasches Erreichen stabiler Testosteron-Wirkspiegel im mittleren bis oberen physiologischen Bereich), Verträglichkeit und Compliance für ein Testosteron-Gel (AndroGel) berichtet.

In der vorliegenden 6-monatigen Studie untersuchten die Autoren bei 227 hypogonadalen Männern die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Therapiesicherheit eines Testo-

steron-Gels (AndroGel®) in zwei Dosierungsstufen, 50 mg und 100 mg Testosteron/Tag (enthalten in 5 bzw. 10 g Gel) im Vergleich zur Applikation von zwei Testosteron-Pflastern (Androderm®, je Pflaster 2,5 mg Testosteronabgabe/Tag). Lagen die Testosteron-Serumspiegel nach 3 Monaten über oder unter dem physiologischen Bereich, erfolgte eine Korrektur auf 75 mg/Tag (enthalten in 7,5 g Gel pro Tag). In der Gruppe mit dem Testosteron-Pflaster wurde keine Dosisänderung vorgenommen. Änderungen der sexuellen Funktion und der Stimmungslage wurden mittels standardisierter Fragebögen erfaßt. Die Körperzusammensetzung wurde mittels Dualphotonen-Röntgen-Absorptiometrie, die Muskelkraft durch standardisierte Tests zur Erfassung der maximalen Muskelkraft quantifiziert.

Sexualfunktionen und Stimmungslage verbesserten sich maximal binnen 30 Tagen, und zwar ohne Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und ohne weitere Verbesserung im nachfolgenden Behandlungsverlauf. Die mittlere Muskelkraft der Beine nahm binnen 3 Monaten in allen 3 Behandlungsgruppen um 11–13 kg zu und änderte sich bis zum 6. Behandlungsmonat nicht mehr wesentlich. Auch im Bereich der Arm-/Schultergürtelmuskulatur resultierte eine ähnliche Verbesserung der Muskelkraft. Nach 3 Monaten war die fettfreie Muskelmasse in der Behandlungsgruppe mit 10 mg Gel (100 mg Testosteron) pro Tag (2,74 kg) signifikant stärker angestiegen als in den Vergleichsgruppen mit 50 mg Testosteron (1,28 kg) oder Testosteron-Pflaster (1,20 kg). Die Fettmasse bzw. der prozentuale Fettanteil waren in der Testosteron-Pflaster-Gruppe nicht signifikant reduziert, während in der Gruppe mit 5 g Gel (50 mg Testosteron) und 10 g Gel (100 mg Testosteron) mit -0,90 kg und -1,05 kg eine signifikante Abnahme zu registrieren waren. Die Abnahme der Fettmasse, die Zunahme der fettfrei-

en Muskelmasse und der Anstieg des Prostata-spezifischen Antigens (innerhalb des Normbereiches) korrelierten mit der durchschnittlichen Zunahme der Testosteron-Serumspiegel unter transdermaler Substitution und fielen erwartungsgemäß in der Gruppe mit 10 g Gel (100 mg Testosteron) am deutlichsten aus. Parallel zu diesen günstigen Veränderungen unter Testosteron-Substitution war ein Anstieg von Hämatokrit und Hämoglobin zu beobachten, jedoch keine relevante Änderung der Lipidparameter. Hautreizungen wurden bei 5,5 % der mit dem Gel behandelten und bei 66 % der mit dem Pflaster behandelten Patienten festgestellt.

Fazit

Die Testosteron-Substitution mittels Gel verbesserte bei hypogonadalen Männern die Sexualfunktionen und Stimmungslage, steigerte die fettfreie Muskelmasse und Muskelkraft (insbesondere in den Beinen) und reduzierte die Fettmasse. Dabei waren erheblich seltener kutane Nebenwirkungen und Therapieabbrüche zu verzeichnen als unter Anwendung von Testosteron-Pflastern in empfohlener Dosierung.

Kommentar

Die Substitution des Testosterondefizits bei Männern mit Hypogonadismus gelingt – den Befunden der vorliegenden Studie zufolge – effektiv und physiologisch durch Applikation von Testosteron-Gel. Die typischen Symptome und Merkmale des Androgenmangels werden dabei zuverlässig beseitigt. Die Verträglichkeit dieser transdermalen Form der Testosteronsubstitution ist vergleichsweise hervorragend, was sich auch in einer sehr guten Compliance niederschlägt.

Prof. Dr. med. Armin E. Heufelder, Internist und Endokrinologe, München

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](#)