

Journal für

# Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Auswirkungen von transdermalem  
Testosterongel auf Marker des  
Knochenumsatzes und die  
Knochendichte 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), 47-59*

Indexed in Scopus

Member of the



Homepage:

[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

[www.kup.at/urologie](http://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](http://www.waldweihrauch.at)

# AUSWIRKUNGEN VON TRANSDERMALEM TESTOSTERONGEL AUF MARKER DES KNOCHENUMSATZES UND DIE KNOCHENDICHTE BEI HYPOGONADALEN MÄNNERN\*

## ZUSAMMENFASSUNG

**Studienziel und Methodik:** Eine Androgensersatztherapie soll die Knochendichte bei Männern mit Hypogonadismus erhöhen. Wir untersuchten die Auswirkungen einer sechsmonatigen Behandlung mit einem neuen transdermalen Testosterongel auf Knochenumsatzmarker und Knochendichte. Bei dieser Studie handelte es sich um eine prospektive, randomisierte, multizentrische Parallelgruppenstudie, bei der 227 Männer mit Hypogonadismus (mittleres Alter 51 Jahre, Bereich: 19–68 Jahre) an 16 akademischen Einrichtungen in den USA untersucht wurden. Die Probanden erhielten randomisiert entweder 1 %iges Testosterongel mit 50 bzw. 100 mg Testosteron (Abgabe von etwa 5 und 10 mg Testosteron/Tag) oder zwei Testosteronpflaster (Abgabe von 5 mg Testosteron/Tag) über einen Zeitraum von 90 Tagen. Am Tag 91 wurde die Testosterongeldosis je nach Serumtestosteronspiegel auf 75 mg/Tag erhöht oder vermindert und entsprechend bis zum Studientag 180 fortgeführt. In der Testosteronpflaster-Gruppe erfolgte keine Dosisanpassung. Serumtestosteron, freies Testosteron und Östradiol, Knochenumsatzmarker und Knochendichte wurden am Tag 0, 30, 90 und 180 jeweils vor und nach der Behandlung bestimmt.

**Ergebnisse:** Die Anwendung von täglich 100 mg Testosteron als Gel führte zu einem um den Faktor 1,4 bzw. 1,9 höheren Testosteronspiegel als die Anwendung von täglich 50 mg Testosteron als Gel oder des Referenzpflasters. Das Serumöstradiol stieg proportional an. Das Verhältnis von N-Telopeptid zu Kreatinin im Harn, ein Parameter spezifisch für die Knochenresorption, nahm nur in der Gruppe mit täglich 100 mg Testosteron als Gel signifikant ab ( $p = 0,0019$ ).

Die Serummarker für Osteoblastenaktivität im Knochen (Osteocalcin, Prokollagen und skelettspezifische alkalische Phosphatase) stiegen während der ersten 90 Tage der Behandlung ohne Unterschied zwischen den Gruppen signifikant an, kehrten danach aber wieder auf den Ausgangswert zurück. Die Knochendichte wurde nur in der Gruppe mit täglich 100 mg Testosteron entsprechend 10 g Gel sowohl in der Hüfte ( $+1,1 \pm 0,3 \%$ ), als auch in der Wirbelsäule ( $+2,2 \pm 0,5 \%$ ) signifikant erhöht ( $p = 0,0001$ ).

**Schlußfolgerungen:** Die transdermale Behandlung mit Testosterongel über 6 Monate führte vorübergehend zu einer Senkung der Knochenresorptionsmarker und einer Erhöhung der Marker für die Osteoblastenaktivität und somit zu einer geringfügigen, aber signifikanten Verbesserung der Knochendichte. Laufende Langzeitstudien sollten die Frage beantworten, ob die beobachtete Erhöhung der Knochendichte erhalten bleibt oder weiterhin von der verabreichten Testosterondosis abhängt.

## EINLEITUNG

Hypogonadismus ist eine der Hauptursachen von Osteoporose bei jüngeren Männern [1–6]. Bei älteren Männern liegt bei bis zu 20 % aller Wirbelfrakturen und 50 % aller Hüftfrakturen ein Hypogonadismus zugrunde [7–10]. Androgene sind wichtig für die Entwicklung und Erhaltung einer maximalen Knochendichte beim Mann. Mit abnehmendem Androgenspiegel beim älteren Mann kommt es zu Osteopenie und Osteoporose. Neuere Studien bei Männern mit Östrogenrezeptor- oder Aromatasegenmutationen deuten darauf hin, daß Östrogene für die Entwicklung einer maximalen

Knochendichte sowie für die Erhaltung der Knochendichte erforderlich sein könnten [11, 12].

Bei jüngeren Männern mit Hypogonadismus führt eine Erhöhung der Serumandrogenspiegel in den Normalbereich für erwachsene Männer zu einer verbesserten Knochendichte [13–20]. Diese Verbesserungen sind bei Jugendlichen mit Hypogonadismus [21, 22] und erwachsenen hypogonadalen Männern mit offener Epiphyse ausgeprägter [14]. Bei älteren Männern bessert die Testosteronbehandlung zwar die Knochendichte bei niedrigem Serumtestosteronspiegel, nicht jedoch bei einem Testosteronspiegel im Normalbereich [23]. Die Erhöhung der Knochendichte als Ergebnis einer Androgensersatztherapie wurde nach der Verabreichung von Testosteron in Form von Injektionen, oralem Testosteronundecanoat und transdermalen Pflastern berichtet. Eine Erhöhung der Knochendichte könnte die Häufigkeit von Knochenbrüchen bei Männern mit Hypogonadismus und Osteoporose verringern [1–6].

Kürzlich konnten wir zeigen, daß die Testosteronersatztherapie in Form eines offenen, transdermalen, auf Alkoholbasis hergestellten Testosterongels (AndroGel<sup>®</sup>, Besins Iscovesco, Paris, Frankreich), bei Anwendung auf einer großen Hautfläche, bei Männern mit Hypogonadismus zu einem raschen Anstieg des Serumtestosteronspiegels in den Normalbereich führte, wo er danach stabil blieb [24, 25]. Die tägliche Anwendung dieses Testosterongels führt zu einem proportionalen Anstieg von Östradiol ( $E_2$ ). Das Testosterongel verursacht nur selten Hautirritationen, zeigt eine dosisabhängige Pharmakokinetik und verbessert Sexualfunktion, Stimmung und Körperzusammensetzung bei hypogonadalen Männern [25, 26].

Wir berichten über die Auswirkungen einer sechsmonatigen Behandlung mit zwei Dosen Testosterongel (AndroGel<sup>®</sup>, 50 bzw. 100 mg Testo-

\* Nachdruck mit Genehmigung von Blackwell Science Ltd., Oxford, aus: Clin Endocrinol 2001; 54: 739–50, © 2001 Blackwell Science Ltd.

Tabelle 1: Patientencharakteristika zu Studienbeginn

Behandlungsgruppe	Testosteronpflaster 2 Pflaster (Abgabe 5 mg/Tag)	Testosterongel 50 mg Testosteron in 5 g Gel (Abgabe 5 mg/Tag)	Testosterongel 100 mg Testosteron in 10 g Gel (Abgabe 10 mg/Tag)
Anzahl der Probanden	76	73	78
Alter (Jahre)	51,1	51,3	51,0
Bereich (Jahre)	28–67	23–67	19–68
Größe (cm)	179,3 ± 0,9	175,8 ± 0,8	178,6 ± 0,9
Gewicht (kg)	92,7 ± 1,6	90,5 ± 1,8	91,6 ± 1,5
Ursachen des Hypogonadismus			
Primärer Hypogonadismus	34	26	34
Sekundärer Hypogonadismus	15	17	12
Altershypogonadismus	6	13	6
Normogonadotroper Hypogonadismus	21	17	26
Jahre seit Diagnosestellung	5,8 ± 1,1	4,4 ± 0,9	5,7 ± 1,24
Anzahl der vorbehandelten Patienten	50 (65,8 %) ± 1,0	38 (52,1 %)	46 (59 %)
Dauer der Vorbehandlung (Jahre)	5,8 ± 1,0	5,4 ± 0,8	4,6 ± 0,7
Ethnische Herkunft			
Kaukasier	66	57	63
Afroamerikaner	6	9	6
Hispanisch	1	3	8
Asiaten	3	3	1
Sonstige	0	1	0
Knochendichte (g/cm <sup>2</sup> )			
Hüfte	0,982 ± 0,020	1,021 ± 0,021	0,994 ± 0,014
Wirbelsäule	1,058 ± 0,024	1,064 ± 0,026	1,040 ± 0,057
Z-Score			
Hüfte	0,04 ± 0,135	0,259 ± 0,144	0,080 ± 0,092
Wirbelsäule	0,109 ± 0,229	0,165 ± 0,247	-0,055 ± 0,150
t-Score			
Hüfte	-0,339 ± 0,134	-0,077 ± 0,137	-0,259 ± 0,093
Wirbelsäule	-0,304 ± 0,221	-0,243 ± 0,232	-0,462 ± 0,150

Der Z-Score in SD-Werten entspricht der Differenz zwischen der Knochendichte des Patienten und jener von gleichaltrigen Männern. Der t-Score in SD-Werten entspricht der Differenz zwischen der Knochendichte des Patienten und jener von normalen jungen Männern.

steron in 5 bzw. 10 g Gel, Abgabe von ca. 5 bzw. 10 mg Testosteron/Tag) und einer empfohlenen täglichen Dosierung mit Testosteronpflaster (Androderm®, Watson Pharma Inc., Corona, CA, USA, zwei Pflaster mit Abgabe von insgesamt 5 mg Testosteron pro Tag) auf Knochenumsatzmarker und Knochendichte bei 227 hypogonadalen Männern. Die mit dem Testosteronpflaster sowie 5 g Testosterongel/Tag oder 10 g Testosterongel/Tag erzielten Serumtestosteronspiegel lagen im unteren, mittleren bzw. oberen Normalbereich [25].

## PATIENTEN UND METHODEN

### Patienten

227 Männer mit Hypogonadismus wurden an 16 Zentren in den USA in die Studie aufgenommen und untersucht. Die Patienten waren zwischen 19 und 68 Jahre alt und hatten einen Serumtestosteronspiegel (Einzelwert) beim Screening von 10,4 nmol/L (300 ng/dL) oder darunter. Das mittlere Alter der Patienten (mit oder ohne Knochendichtemessungen) war

ohne signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen 51 Jahre (Tabelle 1). Bei bereits vorbehandelten Patienten wurde die Behandlung mit Testosteronesterinjektionen mindestens 6 Wochen und mit oralen oder transdermalen Androgenen mindestens 4 Wochen vor dem Screening abgesetzt. Abgesehen vom Hypogonadismus waren alle Patienten bei guter Gesundheit, wie Anamnese, klinische Untersuchung, vollständiges Blutbild, Harnanalyse und Serumbiochemie bestätigten. Bei Patienten mit Hypothalamus-Hypophysen-Syndrom, die mit

Glukokortikoiden oder durch Substitution von Schilddrüsenhormon behandelt wurden, wurde die Dosis mindestens drei Monate vor der Aufnahme in die Studie optimiert und während der Studiendauer nicht mehr verändert. Bei Patienten, die Lipidsenker oder Tranquilizer einnahmen, wurde die Dosis ebenfalls über mindestens drei Monate vor der Aufnahme in die Studie gleichgehalten. Weniger als 5 % der Patienten nahmen während der Studie zusätzlich Kalzium oder Vitamin D ein. Die Patienten wiesen keine chronischen Erkrankungen, sowie keinen Alkohol- oder Drogenmißbrauch in der Anamnese auf. Alle hatten vor der Aufnahme in die Studie bei digitaler rektaler Untersuchung einen normalen Prostatabefund, einen PSA-Wert von unter 4 µg/L und einen Harnfluß von mindestens 12 ml/sec. Patienten mit einer generalisierten Hauterkrankung, die einen Einfluß auf die Testosteronabsorption ausüben könnte, oder mit Hautirritationen nach Verwendung des nichtskrotalen Testosteronpflasters (Androderm®) in der Anamnese wurden aus der Studie ausgeschlossen, ebenso Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 80 % bzw. mehr als 140 % des Idealgewichts.

Insgesamt wurden 227 Patienten in die Studie aufgenommen: 73, 78 bzw. 76 Patienten wurden randomisiert, um entweder 50 mg Testosteron/Tag (Abgabe ca. 5 mg Testosteron/Tag), 100 mg Testosteron/Tag (Abgabe ca. 10 mg Testosteron/Tag) jeweils als Gel oder Testosteronpflaster (2 Pflaster, Abgabe 5 mg/Tag) anzuwenden. Weder Alter, anfänglicher Serumtestosteronspiegel noch Vorbehandlung mit Testosteron wurden bei der Randomisierung berücksichtigt. Tabelle 1 zeigt, daß es keine signifikanten gruppenbezogenen Unterschiede in den Patientencharakteristika (Größe, Gewicht, ethnische Herkunft, Alter, Ursache des Hypogonadismus und Vorbehandlung mit Testosteron) zu Beginn der Studie gab. Etwa 35–45 % der Patienten litten unter einem pri-

mären Hypogonadismus (Klinefelter-Syndrom, Anorchie, Hodenversagen); ein Anteil von 15–25 % wies einen sekundären Hypogonadismus (Kallman-Syndrom, Hypothalamus-Hypophysen-Syndrom, Hypophysentumor) auf. Bei den restlichen Patienten wurde der Hypogonadismus als altersbedingt (7–18 %) oder ohne spezifische Ursache (normogonadotroper Hypogonadismus, 23–33 %) definiert. 41 % (93 von 227) der Patienten hatten noch keine vorhergehende Testosteronersatztherapie erhalten. Etwa 20–28 % der Patienten waren bereits mit Testosteroninjektionen vorbehandelt, 7–12 % mit Testosteronpflastern und 13–17 % mit anderen Formen der Testosteronsubstitution. Die mittlere Dauer der vorhergehenden Testosteronersatztherapien lag in den drei Behandlungsgruppen zwischen 4,6 und 5,8 Jahren (Tabelle 1).

#### Studiendesign

Bei der Studie handelte es sich um ein von Prüfärzten geplantes und von der Industrie (Unimed Pharmaceuticals) finanziell unterstütztes Projekt im Sinne einer randomisierten, multizentrischen (16 Zentren) Parallelgruppenstudie mit zwei Dosen Testosterongel und einem Testosteronpflaster. Die Studie war hinsichtlich der Testosterongel-Behandlungsarme doppelblind und in bezug auf die Pflastergruppe offen ausgelegt. In den ersten 3 Monaten der Klinikphase (Tag 1–90) erhielten die Patienten nach Randomisierung entweder 50 mg Testosteron/Tag in 5 g Gel, 100 mg Testosteron/Tag in 10 g Gel oder zwei nichtskrotale Pflaster mit einer Abgabe von 5 mg/Tag (Testosteronpflaster). In den darauf folgenden 3 Monaten (Studientage 91–180) erhielten die Patienten eine der folgenden Behandlungen: 5 g Testosterongel/Tag, 10 g Testosterongel/Tag, Testosteronpflaster 5,0 mg/Tag oder 75 mg Testosteron/Tag in 7,5 g Gel. Bei den Patienten, die Testosterongel verwendeten, wurde eine Einzelbestimmung des Serumtestosterons vor der Anwendung am Tag 60 durchge-

führt. Lag das Ergebnis innerhalb des Normalbereichs von 10,4–34,7 nmol/L (300–1000 ng/dL), wurde die bisherige Dosierung beibehalten. Bei Patienten aus der Gruppe mit 50 mg/Tag, die einen Testosteronwert von unter 10,4 nmol/L hatten, bzw. bei Patienten aus der Gruppe mit 100 mg/Tag, die einen Testosteronwert von über 34,7 nmol/L aufwiesen, wurde die Dosis von Tag 91–180 auf 75 mg Testosteron/Tag korrigiert [25].

Die Patienten kamen an den Studientagen 0 (Baseline), 30, 60, 90, 120, 150 und 180 zu einer klinischen Untersuchung. Diagnose von Hautirritationen, Erfassung von unerwünschten Ereignissen und Hormonbestimmung in das Studienzentrum. Darüber hinaus wurden an den Tagen 0, 30, 90, 120 und 180 Blutproben (nüchtern) zur Bestimmung von Kalzium, anorganischem Phosphat, Parathormon (PTH), Markern der Osteoblastenaktivität (Osteocalcin, Prokollagen Typ 1 und skelettspezifische alkalische Phosphatase [SALP]) abgenommen. Des Weiteren wurden Knochenresorptionsmarker (2h-Harnprobe [nüchtern] für Harnkreatinin, Kalzium und N-Telopeptid Crosslinks von Kollagen-Typ 1) bestimmt. Die Knochendichte wurde am Anfang und am Ende der 180-tägigen Behandlung gemessen.

Das Studienprotokoll wurde von der jeweiligen Ethikkommission an den Studienzentren genehmigt. Jeder Patient gab sein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

#### Testosterongel und -pflaster

Testosterongel (AndroGel®) wurde von Besins Iscovesco (Paris, Frankreich) hergestellt und von Unimed Pharmaceuticals (Buffalo Grove, IL, USA) zur Verfügung gestellt. Es handelt sich dabei um ein hydroalkoholisches Gel mit 1 % Testosteron (10 mg/g). Etwa 9–14 % des im Gel enthaltenen Testosterons ist bioverfügbar [24], d.h. 5 bzw. 10 g Gel

enthalten 50 oder 100 mg Testosteron und geben etwa 5 bzw. 10 mg pro Anwendung an den Körper ab. Etwa 250 g Gel wurde in Glasfläschchen mit Dosierpumpe abgefüllt, die bei jeder Betätigung der Pumpe 2,27 g Gel abgab. Die Patienten erhielten Flaschen mit Testosterongel (und Placebogel in der Gruppe mit 50 mg/Tag) und trugen das Gel täglich an vier Bereichen (beide Arme, angrenzende Schulterregion und beide Seiten des Bauches) auf [25]. Sie wurden angewiesen, das Gel aus den verschiedenen Dosierflaschen nach dem Rotationsprinzip täglich an anderen Hautstellen aufzutragen. Nach dem Auftragen des Gels trocknete es innerhalb von wenigen Minuten.

Als Referenz dienten Testosteronpflaster (Androderm®), die pro Tag jeweils 2,5 mg Testosteron abgaben. Die Patienten wurden angewiesen, einmal täglich zwei Testosteronpflaster an einer sauberen, trockenen Hautfläche am Rücken, am Bauch, an den Oberarmen oder an den Oberschenkeln 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 angewendet.

#### Durchführung

Serumtestosteron, Östradiol ( $E_2$ ) und das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) wurden mittels spezifischer Radioimmunoassays (RIA) gemessen, die bereits beschrieben wurden [24, 25]. Freies Testosteron wurde durch direkte Messung des Testosterons im Dialysat mittels RIA nach vorheriger Äquilibriumdialyse (über Nacht) bestimmt [24, 25]. Der freie  $E_2$ -Index wurde als Serum- $E_2$ /Serum-SHBG berechnet. Blutproben für Serumkalzium (Ca) und anorganisches Phosphat (P) wurden gleichzeitig mit den Proben zur Knochenmarker-Bestimmung entnommen und vom Labor des jeweiligen Studienzentrums

analysiert. Alle Serum- und Harnparameter für den Knochenumsatz wurden vom Endocrine Research Laboratory am Harbor-UCLA Medical Center zentral bestimmt. Intaktes PTH wurde mittels der Zweipunkt-Immunoassay (IRMA) von Nichol's Institute (San Juan Capistrano, CA, USA) ermittelt. Die untere Quantifizierungsgrenze für PTH war 12,5 ng/L, die Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten (CV) lagen bei 6,9 und 9,6 %. Der Normalbereich für erwachsene Männer wurde mit < 12,5–66,4 ng/L angegeben. Das Serumosteocalcin wurde mittels IRMA von Immotopics (San Clemente, CA, USA) mit folgenden Eigenschaften bestimmt: Untere Quantifizierungsgrenze 0–45 µg/L, Intra- und Interassay-CV 5,6 bzw. 4,4 %, Normalbereich für erwachsene Männer 2,9–12,7 µg/L. Serum-SALP wurde mittels Zweipunkt-IRMA mit Reagenzien von Hybritech (San Diego, CA, USA) analysiert. Die untere Quantifizierungsgrenze für den SALP-Test lag bei 3,8 µg/L, der Normalbereich für erwachsene Männer bei < 3,8–16,6 µg/L und die Intra- und Interassay-CV wurden mit 2,9 bzw. 6,5 % bestimmt. Das Typ 1-Prokollagen im Serum wurde mittels RIA-Testkit (Inceptor Corp., Stillwater, MN, USA) bestimmt. Die Quantifizierungsgrenze des Prokollagenassays lag bei 5 µg/l, der Normalbereich für erwachsene Männer zwischen 50 und 310 µg/l und die Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten wurden mit 6,6 % und 3,6 % berechnet. Harn-Ca und -kreatinin (Cr) wurden mittels Autoanalyser bestimmt. Der Normalbereich für das Verhältnis Ca:Cr war 0,022–0,74 mM/mM. N-Telopeptide im Harn wurden mittels ELISA von Ostex (Seattle, WA, USA) gemessen. Die untere Quantifizierungsgrenze für N-Telopeptid betrug 5 nM Knochenkollagen-Äquivalent, der Normalbereich erstreckte sich von 47–2529 nM Knochenkollagen-Äquivalent mit einem Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten von 4,6 bzw. 8,9 %. Der Normalbereich für das Verhält-

nis N-Telopeptid:Kreatinin lag bei 13–119 nM Knochenkollagen-Äquivalent/nM Kreatinin. Proben mit einem niedrigen oder hohen Knochenmarkerspiegel im Serum oder Harn wurden nach Anpassung des Volumens oder Verdünnung erneut gemessen, um sicherzustellen, daß alle Proben mit der erforderlichen Präzision und Genauigkeit analysiert wurden. Alle vom Harbor-UCLA Medical Center erhobenen Hormonwerte und biochemischen Daten wurden mittels Vergleich mit den Originallaboraten verifiziert und überprüft, bevor sie an das Datenverarbeitungszentrum bei Unimed Pharmaceuticals übermittelt wurden.

Die Knochendichte wurde mittels DEXA (Dual energy X-ray absorptiometry) mit einem Hologic QDR 2000 (fünf Zentren) bzw. 4500A (acht Zentren) (Hologic, Waltham, MA, USA) am Tag 0 und am Tag 180 gemessen. Knochendichtemessungen wurden mangels entsprechender DEXA-Ausrüstung nur an 13 der 16 Studienzentren durchgeführt (206 von 227 Patienten). Die Knochendichte der Wirbelsäule wurde als Summe des gemessenen Knochenmineralgehalts an L1–L4 berechnet und durch die Gesamtfläche von L1 bis L4 und jener der linken Hüfte dividiert. Letztere wurde anhand des Knochenmineralgehalts des proximalen Femurs dividiert durch die Fläche der gemessenen Region berechnet. Die Scans wurden bei Synarc (Maynard, MA, USA) zentral analysiert und verarbeitet. Der Variationskoeffizient zwischen den Prüfzentren betrug 0,15 bzw. 0,37 % beim Wirbelsäulenphantom und 0,26 bzw. 0,21 % beim Blockphantom für den Hologic QDR 2000 bzw. 4500A.

#### Statistische Analyse

Alle klinischen, biochemischen und Hormondaten wurden zentral von Unimed Pharmaceuticals gesammelt. Die Daten wurden auf Übereinstimmung mit den Originaldaten von jedem Zentrum überprüft. Danach

wurden die Daten an N. Berman, Biostatistikerin am Harbor-UCLA Medical Center zur statistischen Auswertung übermittelt. Deskriptive Statistiken wurden für jeden Parameter berechnet. Vor der Analyse wurde jede Variable auf ihre Distributionseigenschaften geprüft und gegebenenfalls log-transformiert, um den Anforderungen einer Normalverteilung zu entsprechen. Alle Daten in den Abbildungen zeigen den Behandlungsmittelwert ( $\pm$  SEM) im Verlauf für jede der drei Patientengruppen bis Tag 90 (linke Seite der Abbildungen) und für die anschließenden Gruppen ab Tag 91–180 (rechte Seite der Abbildungen). Da jedoch die endgültigen Behandlungsgruppen (fünf Gruppen) bei den mit Testosterongel behandelten Patienten nicht mehr randomisiert waren, wurden Vergleiche zwischen den Gruppen nur bis zum 90. Behandlungstag anhand der ursprünglichen Gruppenzuteilung (5 bzw. 10 g Testosterongel oder Testosteronpflaster) als unabhängige Gruppen durchgeführt.

Das primäre Modell für die Analyse von Knochenmarkern war ein zweiarbiges Varianzanalysemodell (ANOVA), bei dem alle Probanden als eine Gruppe mit einem wiederholten Meßeffect (Studientag), einem unabhängigen Gruppeneffect (Behandlung) und deren Interaktion eingeschlossen wurden. Wenn keiner der Parameter statistisch signifikant war, wurden keine weiteren Tests durchgeführt. Bei signifikantem Effekt des Studientags wurde dieser mittels Kontrasten getestet, wobei die Ergebnisse bei späteren Visiten mit den Ausgangswerten verglichen wurden. Wenn der Behandlungseffekt signifikant war, wurden die Gruppenmittelwerte anhand von gepaarten Methoden verglichen. Bei signifikanter Interaktion wurde eine detailliertere Analyse sowohl des Studientags innerhalb der Behandlung als auch der Behandlungsdifferenzen innerhalb des Studientags durchgeführt. Analysen der Veränderungen bei Knochenmarkern und Knochendichte

zwischen Tag 0 und Tag 180 innerhalb der Behandlungsgruppen wurden in jeder der fünf Gruppen anhand des gepaarten t-Tests oder des Wilcoxon-Tests durchgeführt. Vergleiche, die ein  $p < 0,05$  ergaben, wurden als statistisch signifikant betrachtet. Für alle Analysen wurde die SAS Version 6.12 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) verwendet. Alle Korrelationen wurden mit allen Patienten unabhängig von der Behandlung ermittelt.

## ERGEBNISSE

### Patienten

Von Tag 1–90 wurden 76, 73 bzw. 78 Patienten in die Gruppen mit Testosteronpflaster, 5 g Testosterongel bzw. 10 g Testosterongel aufgenommen. In der Testosteronpflaster-Gruppe brachen 16 Patienten die Behandlung wegen Hautirritationen ab. Am Tag 91 wurde die Dosis bei je 20 Patienten aus der Gruppe mit 5 g Testosterongel pro Tag und 10 g Testosterongel pro Tag aufgrund des Serumtestosteronspiegels auf 7,5 g Testosterongel/Tag erhöht bzw. herabgesetzt. Von Tag 91–180 befanden sich 51 Patienten in der Gruppe mit 5 g Testosterongel/Tag, 40 in der Gruppe mit 7,5 g Testosterongel/Tag, 52 in der Gruppe mit 10 g Testosterongel/Tag sowie 52 in der Gruppe mit Testosteronpflaster. Die Ausgangswerte der Patienten waren in den drei ursprünglichen Behandlungsgruppen ähnlich (Tabelle 1).

### Serumtestosteron und -östradiol

Tabelle 2 zeigt die durchschnittlichen Serumhormonspiegel der Patienten. Der durchschnittliche Serumtestosteronspiegel (über 24 h) vor der Behandlung war in allen drei Behandlungsgruppen ähnlich und wurde sowohl mit dem Testosteronpflaster als auch mit Testosterongel in den

Normalbereich für erwachsene Männer angehoben. An den Meßtagen 90 und 180 waren die mittleren Serumtestosteronspiegel in der Gruppe mit 10 g Testosterongel/Tag 1,4 bzw. 1,9 mal so hoch wie in der Gruppe mit 5 g Testosterongel/Tag bzw. dem Testosteronpflaster. Die durchschnittlichen Serumtestosteronwerte am Tag 180 betragen bei jenen Patienten, deren Dosis von 50 auf 75 mg/Tag erhöht wurde,  $15,60 \pm 3,68$  nmol/L und bei jenen Patienten, deren Dosis von 100 auf 75 mg/Tag herabgesetzt wurde,  $25,79 \pm 2,55$  nmol/L. Bei acht Patienten lag der mittlere Serumtestosteronspiegel am Tag 180 über 24h über dem Normalbereich für erwachsene Männer. Zwei von diesen befanden sich in der Gruppe mit 100 mg/Tag, drei in der Gruppe, die von 100 mg auf eine Tagesdosis von 75 mg herabgesetzt wurde, und zwei in der Gruppe mit 50 mg Testosteron pro Tag, jedoch keiner in der Gruppe mit Testosteronpflaster. Die freien Testosteronspiegel waren in allen Gruppen anfänglich im unteren Normalbereich und zeigten nach der Testosteronersatztherapie einen Anstieg, der das Verhältnis beim Serumtestosteron (gesamt) widerspiegelte, ohne Veränderung des Anteils an freiem Testosteron (Tabelle 2). Die Serumöstradiolkonzentrationen ( $E_2$ ) waren anfänglich in allen Gruppen ähnlich und zeigten einen dem Serumtestosteronspiegel proportionalen Anstieg nach transdermalen Testosteronbehandlung. Der Anstieg beim Serum- $E_2$  korrelierte mit dem Anstieg des Serumtestosteronspiegels ( $r = 0,43$ ,  $p = 0,00001$ ). Der Serum-SHBG-Spiegel zeigte in allen drei Gruppen einen geringfügigen Rückgang ( $p = 0,0046$ , Tabelle 2). Ausführliche Daten wurden bereits veröffentlicht [25].

### Serumkalzium und Phosphat (Tabelle 3)

Das Serumkalzium zeigte vor Behandlungsbeginn keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Es ergaben sich auch keine signifikanten Veränderungen nach Testo-

**TRANSDERMALES  
TESTOSTERONGEL  
UND KNOCHEN-  
PARAMETER BEI  
HYPOGONADALEN  
MÄNNERN**

Tabelle 2: Durchschnittliches Serumtestosteron (über 24 h), freies Testosteron (über 24 h) E<sub>2</sub> und SHBG nach transdermaler Anwendung von Testosterongel oder -pflaster

Behandlungsgruppe	Testosteronpflaster 2 Pflaster (Abgabe 5 mg/Tag)	Testosterongel 50 mg Testosteron in 5 g Gel (Abgabe 5 mg/Tag)		Testosterongel 100 mg Testosteron in 10 g Gel (Abgabe 10 mg/Tag)	
<i>Serum-Testosteron (nmol/L)</i>					
Tag 0	8,22 ± 0,55	8,22 ± 0,53		8,60 ± 0,55	
Tag 90	14,46 ± 0,68	19,17 ± 1,06		27,46 ± 1,12	
Tag 180	14,14 ± 0,88	Testosteron- gel 50	Testosteron- gel 50-75	Testosteron- gel 100-75	Testosteron- gel 100*
		19,24 ± 1,18	15,60 ± 3,68	25,79 ± 2,55	24,72 ± 1,05
<i>Freies Testosteron (pmol/L)</i>					
Tag 0	167 ± 14	154 ± 14		150 ± 13	
Tag 90	294 ± 22	377 ± 30		493 ± 28	
Tag 180	251 ± 26	Testosteron- gel 50	Testosteron- gel 50-75	Testosteron- gel 100-75	Testosteron- gel 100*
		381 ± 27	270 ± 64	490 ± 61	443 ± 29
<i>Serum-E<sub>2</sub> (pmol/L)</i>					
Tag 0	87,3 ± 3,4	84,50 ± 3,9		89,7 ± 4,0	
Tag 90	94,3 ± 4,4	115,4 ± 5,3		138,7 ± 5,6	
Tag 180	98,8 ± 5,0	Testosteron- gel 50	Testosteron- gel 50-75	Testosteron- gel 100-75	Testosteron- gel 100*
		125,2 ± 7,8	99,6 ± 7,9	140,3 ± 14,5	130,8 ± 6,5
<i>Serum-SHBG (nmol/L)</i>					
Tag 0	30,2 ± 2,6	26,2 ± 1,8		26,6 ± 2,0	
Tag 90	28,0 ± 2,9	25,5 ± 1,8		23,6 ± 1,7	
Tag 180	25,7 ± 2,3	Testosteron- gel 50	Testosteron- gel 50-75	Testosteron- gel 100-75	Testosteron- gel 100*
		24,0 ± 2,0	24,6 ± 3,2	27,1 ± 4,6	22,8 ± 1,6

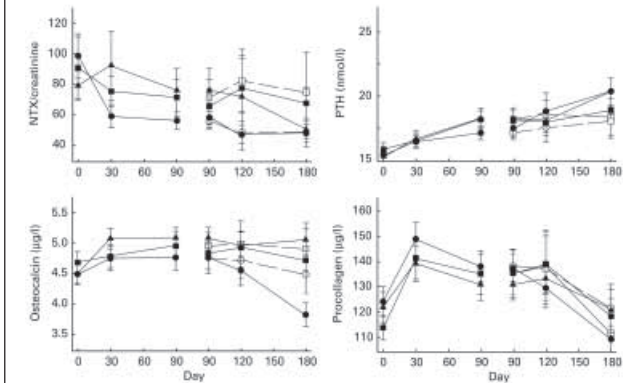
Normalbereich für erwachsene Männer: Serumtestosteron 10,33-36,17 nmol/L (298-1043 ng/dL); freies Testosteron 121-620 pmol/L (3,48-17,9 ng/dL); Serum-E<sub>2</sub> 63-169 pmol/L (17,1-46,1 pg/dL); Serum-SHBG 10,8-46,6 nmol/L. \*Am Tag 90 wurde die Testosterongeldosis abhängig vom Serumtestosteronspiegel des Patienten von 50 auf 75 mg/Tag erhöht bzw. von 100 auf 75 mg/Tag herabgesetzt.

Tabelle 3: Serumkalzium und anorganisches Phosphat sowie Verhältnis Harnkalzium:Kreatinin nach transdermaler Anwendung von Testosterongel oder -pflaster

Behandlungsgruppe	Testosteronpflaster 2 Pflaster (Abgabe 5 mg/Tag)	Testosterongel 50 mg Testosteron in 5 g Gel (Abgabe 5 mg/Tag)		Testosterongel 100 mg Testosteron in 10 g Gel (Abgabe 10 mg/Tag)	
<i>Serum-Kalzium (mmol/L)</i>					
Tag 0	2,32 ± 0,01	2,36 ± 0,02		2,36 ± 0,01	
Tag 90	2,29 ± 0,02	2,29 ± 0,01		2,30 ± 0,01	
Tag 180	2,29 ± 0,02	Testosteron- gel 50	Testosteron- gel 50-75	Testosteron- gel 100-75	Testosteron- gel 100*
		2,29 ± 0,15	2,27 ± 0,03	2,27 ± 0,08	2,29 ± 0,02
<i>Serumphosphat (mmol/L)</i>					
Tag 0	1,09 ± 0,02	1,10 ± 0,02		1,08 ± 0,02	
Tag 90	1,08 ± 0,02	1,04 ± 0,03		1,01 ± 0,02	
Tag 180	1,10 ± 0,03	Testosteron- gel 50	Testosteron- gel 50-75	Testosteron- gel 100-75	Testosteron- gel 100*
		0,98 ± 0,03	0,98 ± 0,04	1,05 ± 0,04	1,10 ± 0,03
<i>Harnkalzium:Kreatinin</i>					
Tag 0	0,16 ± 0,02	0,15 ± 0,01		0,17 ± 0,03	
Tag 90	0,15 ± 0,01	0,14 ± 0,02		0,11 ± 0,01	
Tag 180	0,17 ± 0,02	Testosteron- gel 50	Testosteron- gel 50-75	Testosteron- gel 100-75	Testosteron- gel 100*
		0,12 ± 0,01	0,10 ± 0,02	0,16 ± 0,02	0,14 ± 0,02



Abbildung 1: Auswirkungen der Behandlung mit transdermalem Testosterongel und -pflaster auf das Verhältnis von N-Telopeptid (Ntx) zu Kreatinin (Cr) im Harn sowie auf Serumparathormon (PTH), Osteocalcin und Prokollagen Typ 1 bei hypogonadalen Männern (Mittelwert  $\pm$  SE). Die Patienten wurden ursprünglich (Tag 0–90) in drei Gruppen randomisiert: Testosteronpflaster  $\blacktriangle$ – $\blacktriangle$ , Testosterongel 5 g/Tag  $\blacksquare$ – $\blacksquare$  und Testosterongel 10 g/Tag  $\bullet$ – $\bullet$  (linke Seite der Abbildungen). Auf der Basis der Serumtestosteronspiegel wurde die Testosterongeldosis am Tag 90 auf 75 mg T/Tag erhöht bzw. herabgesetzt, wenn der Serumtestosteronspiegel über bzw. unter dem Normalbereich für erwachsene Männer lag; Testosterongel 50–75 mg T/Tag  $\square$ – $\square$ , Testosterongel 100–75 mg T/Tag  $\circ$ – $\circ$  (rechte Seite der Abbildungen).



steronbehandlung. Die Werte an anorganischem Phosphat waren wiederum anfänglich in allen Gruppen ähnlich und zeigten als Gruppe einen geringfügigen, aber signifikanten Rückgang nach Testosteronbehandlung ( $p = 0,00002$ ) (Tabelle 3). Obwohl statistisch signifikant, waren diese Veränderungen bei Serumphosphat wahrscheinlich nicht klinisch relevant.

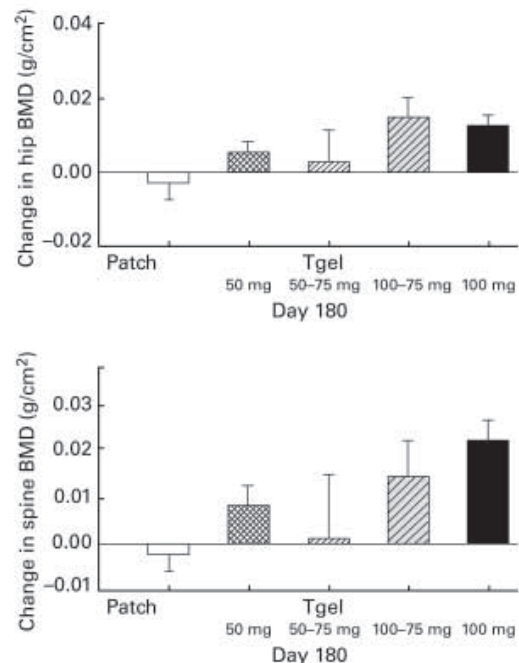
#### Knochenumsatzmarker im Harn

Die Marker für Knochenresorption wurden anhand der 2h-Harnproben (nüchtern) bestimmt und als Verhältnis von Harnkalzium zu Kreatinin bzw. N-Telopeptid zu Kreatinin ausgedrückt. Das Verhältnis von N-Telopeptid zu Kreatinin war anfangs in allen drei Behandlungsgruppen ähnlich und nahm nach 90 Tagen Behandlung in der Gruppe mit 10 g Testosterongel/Tag signifikant ab ( $p = 0,0019$ ), nicht jedoch in den Gruppen mit 5 g Testosterongel/Tag und dem

Testosteronpflaster. Diese Abnahme dauerte an und das Verhältnis N-Telopeptid zu Kreatinin war auch am Tag 180 in der Gruppe mit 10 g Testosterongel ( $p = 0,0237$ ) sowie bei den von 100 mg/Tag auf 75 mg Testosteron pro Tag herabgesetzten Patienten ( $p = 0,0077$ ) niedriger als die Ausgangswerte. Dieses Verhältnis nahm bis Tag 180 auch in der mit dem Testosteronpflaster behandelten Gruppe ab ( $p = 0,0118$ ) (Abb. 1, links oben).

Beim Verhältnis von Harnkalzium zu Kreatinin gab es anfangs keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Nach 90 Tagen transdermaler Testosteronersatztherapie zeigte das Verhältnis Ca:Cr in keiner Behandlungsgruppe eine signifikante Abnahme. Bei fortgesetzter Behandlung bis Tag 180 zeigte das Verhältnis Ca:Cr deutliche Streuungen, ohne jedoch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu ergeben (Tabelle 3).

Abbildung 2: Veränderung der Knochendichte in Hüfte (oben) und Wirbelsäule (unten) gegenüber den Ausgangswerten.



Die Veränderung des Verhältnisses Ca:Cr am Tag 90 gegenüber dem Ausgangswert korrelierte umgekehrt mit dem Verhältnis Ca:Cr bei Behandlungsbeginn ( $r = -0,77$ ,  $P = 0,0001$ ). Auch die Veränderung des Verhältnisses N-Telopeptid:Cr war umgekehrt proportional zum Ausgangswert ( $r = -0,80$ ,  $p = 0,0001$ ). Daher zeigten die Patienten mit den anfänglich höchsten Werten für die Knochenresorptionsmarker die größten Abnahmen dieser Marker während der transdermalen Testosterontherapie.

#### Serumcalcitonin und Marker für Osteoblastenaktivität

Die mittleren Parathormon- (PTH) Spiegel im Serum lagen anfangs in allen Behandlungsgruppen innerhalb des Normalbereichs für Männer. Ein statistisch signifikanter, aber geringfügiger Anstieg des PTH-Werts ( $p = 0,0001$ ) wurde am Tag 90 bei allen Patienten ohne Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Dieser Anstieg beim Serum-PTH blieb in der Gruppe mit Testosteronpflaster ( $p = 0,0002$ ), 5 g Testosterongel/Tag ( $p = 0,0049$ ) und 10 g Testosterongel/Tag ( $p = 0,0001$ ) bis Tag 180 erhalten (Abb. 1, oben rechts). Die mittleren Osteocalcinspiegel lagen anfangs in allen Gruppen im Normalbereich. Während der ersten 90 Tagen der Behandlung stiegen die mittleren Osteocalcinwerte bei allen Patienten ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen an ( $p = 0,0001$ ). Bei fortgesetzter Behandlung bis Tag 180 erreichten die Osteocalcinspiegel ein Plateau bzw. zeigten eine Abnahme (Abb. 1, links unten). Das Serumprokollagen Typ 1 zeigte ein ähnliches Verhalten wie Osteocalcin. Am Anfang waren die mittleren Werte in allen Gruppen ähnlich und innerhalb des Normalbereichs. Mit der transdermalen Behandlung stieg das Serumprokollagen bei allen Patienten signifikant und ohne Unterschied zwischen den Gruppen an ( $p = 0,0001$ ). Der Anstieg des Prokollagens war am Tag 30 am stärksten, danach blieb der Wert bis Tag 120 stabil, um bis Tag 180 schließlich wieder zum Ausgangswert zurückzukehren (Abb. 1, rechts unten). Auch die Serum-SALP-Spiegel stiegen mit der Testosteronbehandlung in den ersten 90 Tagen an und erreichten einen statistischen Unterschied in der Gruppe mit Testosteronpflaster ( $p = 0,0233$ ). Danach blieben die SALP-Werte in allen Behandlungsgruppen stabil (Daten nicht veröffentlicht).

Zwischen den Veränderungen bei Serum-PTH ( $r = -0,24$ ,  $p = 0,0007$ ), Osteocalcin ( $r = -0,23$ ,  $p = 0,0008$ ) und Prokollagen ( $r = -0,26$ ,  $p = 0,0001$ ) an Tag 90 und den Ausgangswerten bestand eine signifikante negative Korrelation: Die Patienten mit den anfangs niedrigsten Osteocalcin-, Prokollagen- oder PTH-Werten zeigten die größten Zunahmen im Laufe der Testosteronbehandlung. Die Zunahme von Serumprokollagen gegenüber dem Ausgangswert korrelierte mit der Zunahme des durchschnitt-

lichen Testosteronspiegels ( $r = 0,18$ ,  $p = 0,0102$ ). Die anderen Knochenmarker zeigten keine signifikante Korrelation mit dem Serumtestosteronspiegel.

#### Knochendichte

Vor der Behandlung bestanden bezüglich der Knochendichte der Hüfte oder Wirbelsäule keine Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen (Tabelle 1). Die mittleren Z-Scores (Differenz zwischen der Knochendichte des Patienten und jener von gleichaltrigen Männern) bzw. T-Scores (Differenz zwischen der Knochendichte des Patienten und jener von gesunden jungen Männern) waren anfangs in allen drei Gruppen ähnlich, unterschieden sich nicht von gleichaltrigen Kontrollen und lagen nur geringfügig (von  $-0,1$  bis  $-0,4$  SD) unter jenen von gesunden jungen Männern (Tabelle 1). Das bedeutet, daß die meisten Patienten bereits vor der Studie eine altersentsprechende Knochendichte erreicht hatten, wahrscheinlich durch vorhergehende Androgensersatztherapie. Auch jene Patienten, die nicht mit Testosteron vorbehandelt worden waren, hatten vor der Behandlung eine relativ normale Knochendichte. Die Knochendichte der Hüfte und Wirbelsäule war in der mit Testosteronpflaster behandelten Gruppe nach 180 Tagen nicht verändert (Abb. 2). In der täglich mit 5 g Testosterongel behandelten Gruppe nahm die Knochendichte während der Behandlung geringfügig zu ( $+0,6 \pm 0,3$  % bzw.  $+1,0 \pm 0,5$  % an Hüfte bzw. Wirbelsäule), jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Bei jenen Patienten, deren Testosterondosis von 50 auf 75 mg/Tag erhöht wurde, zeigte die Knochendichte keine signifikante Zunahme. Im Gegensatz dazu war die mäßige Zunahme der Knochendichte sowohl der Hüfte ( $0,0122 \pm 0,0029$  g/cm<sup>2</sup>,  $p = 0,0001$ ,  $+1,1 \pm 0,3$  %), als auch der Wirbelsäule ( $0,0222 \pm 0,0045$  g/cm<sup>2</sup>,  $p = 0,0001$ ,  $+2,2 \pm 0,5$  %) nach Behandlung mit 10 g Testosterongel/Tag

signifikant höher als der Ausgangswert. Auch in jener Gruppe, deren Geldosis ab Tag 91 von 100 mg auf 75 mg Testosteron/Tag herabgesetzt wurde, nahm die Knochendichte in der Hüfte signifikant zu (Hüfte  $0,0144 \pm 0,0054$  g/cm<sup>2</sup>,  $p = 0,016$ ; Wirbelsäule  $0,0142 \pm 0,0080$  g/cm<sup>2</sup>,  $p = 0,0928$ , nicht signifikant). Bei der Veränderung der Knochendichte (sowie des Z- bzw. T-Scores) in Hüfte und Wirbelsäule gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Hypogonadismus primärer, sekundärer, altersbedingter oder ungeklärter Ursache. Auch zeigten die Veränderungen der Knochendichte keine Unterschiede zwischen vorher unbehandelten und bereits mit Testosteron vorbehandelten Patienten. Die Knochendichte am Beginn der Studie unterschied sich nicht zwischen Patienten, die bereits mit Testosteron behandelt worden waren und denjenigen ohne Vorbehandlung. Die Knochendichte bei Patienten, die vorher nicht mit Androgenen behandelt worden waren, nahm um  $0,0031 \pm 0,0033$  g/cm<sup>2</sup> in der Hüfte und um  $0,0128 \pm 0,0023$  g/cm<sup>2</sup> in der Wirbelsäule zu, ohne daß es einen signifikanten Unterschied zu den bereits vorbehandelten Patienten gab (Hüfte  $0,0081 \pm 0,0023$  g/cm<sup>2</sup>, Wirbelsäule  $0,0084 \pm 0,0036$  g/cm<sup>2</sup>). Das Alter der Patienten hatte keinen Einfluß auf die Veränderung der Knochendichte.

Die Knochendichte vor Therapiebeginn und die Veränderung der Knochendichte am 180. Behandlungstag korrelierten nicht signifikant mit dem durchschnittlichen Serumtestosteronspiegel vor Behandlungsbeginn. Die Ausgangs-Knochendichte in der Wirbelsäule korrelierte mit dem freien Testosteron an Tag 0 ( $r = 0,17$ ,  $p = 0,0148$ ), jene von Hüfte und Wirbelsäule (sowie die Z- und T-Scores) korrelierte mit dem mittleren Serum-E<sub>2</sub>-Spiegel zu Beginn (Hüfte  $r = 0,235$ ,  $p = 0,0007$ ; Wirbelsäule  $r = 0,170$ ,  $p = 0,0146$ ) und dem freien E<sub>2</sub>-Index (Hüfte  $r = 0,235$ ,  $p = 0,0007$ ; Wirbelsäule  $r = 0,137$ ,

$p = 0,049$ ). Die Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule korrelierte negativ mit der Ausgangsknochendichte bei allen Patienten ( $r = -0,17$ ,  $p = 0,037$ ) sowie bei den vorher nicht mit Testosteron behandelten Patienten ( $r = -0,29$ ,  $p = 0,025$ ), was darauf hinweist, daß die größte Zunahme der Knochendichte bei den Patienten mit der geringsten Ausgangsknochendichte auftrat. Die Zunahme der Knochendichte, Z- und T-Scores in Hüfte (nicht aber in der Wirbelsäule) nach der Testosteronbehandlung korrelierte mit der Veränderung des Testosteronspiegels am Tag 180 der Therapie (Knochendichte  $r = 0,17$ ,  $p = 0,038$ ; Z-Score  $r = 0,21$ ,  $p = 0,0096$ ; T-Score  $r = 0,31$ ,  $p = 0,0095$ ). Das Verhältnis der Zunahme der Knochendichte (Z- und T-Scores, Daten ähnlich wie Knochendichte, nicht berichtet) in Hüfte und Wirbelsäule korrelierte mit den Veränderungen bei freiem Testosteron am Tag 180 (Hüfte, Knochendichte  $r = 0,188$ ,  $p = 0,0197$ ; Wirbelsäule, Knochendichte  $r = 0,202$ ,  $p = 0,0133$ ). Die Veränderungen korrelierten nicht mit der Zunahme bei Serum- $E_2$  und freiem  $E_2$ -Index nach 180 Tagen Behandlung.

## DISKUSSION

Wir konnten in dieser Studie zeigen, daß transdermales Testosteron bei täglicher Verabreichung in Form eines 1 %igen hydroalkoholischen Gels (AndroGel®) über einen Zeitraum von 6 Monaten die Knochenresorptionsmarker wirksam senkte, die Osteoblastenaktivität stimulierte und zur Erhaltung oder Erhöhung der Knochenmasse bei Männern mit Hypogonadismus führte. Frühere Studien haben ergeben, daß die Langzeitsubstitution von Testosteron, sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Männern mit Hypogonadismus, zu einer Zunahme der Knochendichte führt [13, 14, 18–23, 27]. Allerdings

haben die meisten dieser Studien die Knochendichte nach Jahren der Testosteronersatztherapie untersucht. Katznelson et al. [18] konnten nachweisen, daß bei Männern mit Hypogonadismus die Ausgangsknochendichte vor der Testosteronsubstitution, mittels DEXA oder quantitativer Computertomographie (QCT) gemessen, niedriger ist als bei gesunden Männern. Die Behandlung mit 100 mg/Woche Testosteronenanthat bzw. -cypionat erhöhte die Knochendichte in der Wirbelsäule (mittels DEXA bestimmt) allmählich und fortlaufend um ca. 5 % und die trabekuläre Knochendichte (mittels QCT bestimmt) um 14 % in 18 Monaten. Die Zunahme der Knochendichte nach transdermaler Testosteronersatztherapie bei älteren Männern mit Hypogonadismus verhielt sich proportional zur Ausgangskonzentration an Testosteron. Bei älteren Männern mit einem Ausgangstestosteronspiegel unter 10,4 nmol/L (300 ng/dL) betrug die Zunahme  $3,4 \pm 1,2$  % in 36 Monaten [23]. In unserer Studie bestanden zwischen den Gruppen keine Unterschiede bei der Knochendichte vor der Behandlung. Die meisten Patienten hatten bereits vor der Studie eine altersentsprechende mittlere Knochendichte, wie ihre Z- und T-Scores zeigten. Trotzdem traten signifikante Zunahmen der Knochendichte durch Testosteronersatztherapie nur bei jenen Patienten auf, die 100 mg Testosteron pro Tag (10 g Gel) anwendeten bzw. die von 10 g Gel/Tag auf 7,5 g Gel/Tag wechselten. Nur zwei Patienten in der Gruppe mit 100 mg Testosteron pro Tag und drei Patienten in der Gruppe mit 75 mg Testosteron pro Tag hatten einen durchschnittlichen Testosteronspiegel außerhalb des Normalbereichs für erwachsene Männer. Das heißt, die Zunahme der Knochendichte wurde gemeinsam mit einer Zunahme des Testosteronspiegels in den oberen physiologischen Bereich nach Testosterongel-anwendung beobachtet. Die Zunahmen der Knochendichte betragen nach 6 Monaten Behandlung etwa 1 % im Hüftbereich und 2 % an der

Wirbelsäule. Durchschnittliche Zunahmen der Knochendichte um 0,6 % bzw. 1 % an der Hüfte bzw. Wirbelsäule wurden auch bei der Behandlung mit 50 mg Testosteron pro Tag (5 g Gel) festgestellt, nicht jedoch bei jenen Patienten, die mit dem Testosteronpflaster behandelt wurden. Größere Zunahmen der Knochendichte der Wirbelsäule als der Hüfte nach Testosteronersatztherapie wurden auch in einer Studie an Männern mit Hypogonadismus berichtet [17]. Die größte Zunahme der Knochendichte trat bei den Patienten mit der niedrigsten Knochendichte vor der Behandlung auf. Obwohl die Ausgangsknochendichte und deren Änderungen nicht mit der Serumtestosteronkonzentration zu Beginn der Studie in Beziehung standen, korrelierte die Zunahme der Knochendichte mit der Zunahme des Serumtestosterons und dem freien Testosteronspiegel nach sechsmonatiger Behandlung. In bezug auf die Knochendichtezunahme bestanden keine Unterschiede zwischen Patienten verschiedenen Alters, mit unterschiedlicher Ursache des Hypogonadismus oder zwischen Patienten mit oder ohne früherer Behandlung.

Bei Frauen in der Menopause führt die Monotherapie mit Östrogenen zu einer Senkung der Harnausscheidung von Knochenresorptionsmarkern. In Kombination mit Androgenen kam es bei Östrogenbehandlung zu einer Zunahme der Marker der Knochenbildung (Osteoblastenaktivität) [28]. In früher veröffentlichten Studien mit jüngeren hypogonadalen Männern führte die Testosteronersatztherapie mit Injektionen oder Sublingualtabletten nach 3–6 Monaten zum Absinken der Knochenresorptionsmarker im Harn, wie Pyridinolin, Deoxy-pyridinolin und N-Telopeptid [18], sowie auch der Verhältnisse von Ca zu Cr und N-Telopeptid zu Cr [29]. Bei älteren Männern mit Hypogonadismus wurde ein Absinken des Hydroxyprolins nur in einer einzigen Studie berichtet [30]. Vielleicht änderte die Testosteronersatztherapie das Ver-

hältnis von Ca zu Cr in keiner Gruppe in unserer Studie aufgrund der relativen Unempfindlichkeit dieses Parameters. Im Gegensatz dazu wurde eine signifikante Senkung des Verhältnisses von N-Telopeptid zu Cr nach 3 Monaten und auch nach 6 Monaten Testosteronersatztherapie beobachtet. Diese Senkung des N-Telopeptids war in der mit 100 mg Testosteron (10 g Gel) behandelten Gruppe, der Gruppe mit dem höchsten Serumtestosteronspiegel, am stärksten ausgeprägt. Die Abnahme der Knochenresorptionsmarker im Harn war bei den Patienten mit den höchsten Ausgangswerten vor Therapiebeginn am deutlichsten.

Die Serumkalziumspiegel zeigten insignifikante Veränderungen während der Testosteronersatzbehandlung. Geringfügige, aber statistisch signifikante Abnahmen des Serumkalziums während der Androgensubstitution bei Männern mit Hypogonadismus werden in manchen Studien berichtet [18, 28], nicht jedoch in allen [30, 31]. Auch der Spiegel an anorganischem Phosphat nahm bei Männern mit Hypogonadismus während der transdermalen Testosteronersatztherapie signifikant ab. Über eine Senkung des Phosphatspiegels wurde in früheren Studien mit Testosteronersatztherapie bei Männern mit Hypogonadismus nicht berichtet [18, 29]. Erhöhungen der Parathormonwerte im Serum wurden bei Frauen in der Menopause, die eine Ersatztherapie mit Androgenen plus Östrogen erhielten, nicht berichtet [28]. Es wurde bereits früher gezeigt, daß die Testosteronersatztherapie bei Männern mit Hypogonadismus zu einem signifikanten Anstieg des Serum-PTH-Werts führt [18, 29]. Der Anstieg des Parathormons könnte mit der frühzeitigen, aber geringfügigen Abnahme des Serumkalziums zusammenhängen und für die ebenfalls geringe Abnahme des Serumphosphats verantwortlich sein. Die Signifikanz dieser Zunahme des Serum-PTH-Werts, der jedoch im Normalbereich blieb, war nicht klar.

Es ist nicht bekannt, ob diese Zunahme nach 6 Monaten weiter anhalten wird. Laufende Nachbeobachtungsstudien mit diesen Patienten über einen Zeitraum von weiteren 24 Monaten sollten diese Frage beantworten können. Neuere Studien haben gezeigt, daß die Verabreichung von PTH oder PTH-Agonisten in Form einer täglichen Bolusinjektion bei älteren Frauen zu einer Zunahme der Knochendichte führte [32, 33]; allerdings waren die PTH- bzw. PTH-Agonistenkonzentrationen während dieser Therapie weit höher als in unserer Studie. Ob die geringfügige, aber anhaltende Zunahme des PTH-Werts während der Testosteronersatztherapie bei Männern mit Hypogonadismus zu einer Zunahme der Osteoblastenaktivität, der Ablagerung von Kalzium im Knochen und einer höheren Knochendichte führen könnte, muß erst geklärt werden.

In Übereinstimmung mit bisherigen Berichten über eine Zunahme der Serummarker der Osteoblastenaktivität (mögliche Knochenbildung) nach der Testosteronersatztherapie bei jüngeren und älteren Männern mit Hypogonadismus [21, 22, 29, 31] konnten wir in unserer Studie nachweisen, daß Serumosteocalcin, skelettspezifische alkalische Phosphatase und Prokollagen Typ 1 bereits im ersten Monat der Behandlung signifikant zunahm. Diese Werte wurden 3–4 Monate lang gehalten und nahmen dann nach 6 Monaten ständiger Testosteronersatztherapie wieder ab. Ein frühzeitiger Anstieg des Osteocalcins im ersten Monat der hCG- bzw. Testosteronersatztherapie bei jüngeren Erwachsenen mit hypogonadotropem Hypogonadismus wurde von Guo et al. [22] berichtet. Andere Studien an Männern mit Hypogonadismus berichteten keine Veränderungen oder Abnahmen der skelettspezifischen alkalischen Phosphatase [18, 22]. Die Differenzen könnten durch den Zeitpunkt der Probennahme für die Serummarker der Osteoblastenaktivität bedingt sein. Ein frühzeitiger An-

stieg dieser Parameter könnte unbenutzt bleiben, wenn die Marker erst 6 Monate nach Beginn der Testosteronersatztherapie oder gar später bestimmt werden. Unsere Daten weisen darauf hin, daß die Testosteronersatztherapie bei Männern mit Hypogonadismus zu einer frühzeitigen Zunahme der Osteoblastenaktivität mit anschließender Rückkehr zum Ausgangswert führte. Veränderungen der Knochenmarker gehen Veränderungen der Knochendichte oft um Monate voraus. Es muß erst untersucht werden, ob diese Zunahmen eine anabole Wirkung des Testosterons auf die Knochenmasse reflektieren und ob die Veränderungen der Knochendichte erhalten bleiben.

Kürzlich wurde die Rolle der Östrogene bei der Optimierung und Erhaltung von Knochenmasse bei Männern mit Mutationen im Östrogenrezeptor- oder Aromatasegen nachgewiesen [11, 12]. Bei Männern mit Aromatasegen konnte gezeigt werden, daß eine Östrogenersatztherapie, nicht jedoch eine Androgenersatztherapie, die Epiphyse schließt und die Knochendichte erhöht [34, 35]. Menschliche Osteoblasten weisen Androgenrezeptoren auf [36, 37], und Androgene haben einen Einfluß auf die Osteoblastenaktivität von Knochenzellen beim Nager und beim Menschen [38–41]. Androgene, einschließlich der nichtaromatisierbaren Androgene, verringern die Osteoklastenaktivität und Knochenresorption [42]. Die Ausgangsknochendichte (Z- und T-Score) in der Wirbelsäule und im Hüftbereich von Männern mit Hypogonadismus korrelierte mit deren Serum-E<sub>2</sub>-Werten und freien E<sub>2</sub>-Indexwerten zu Beginn der Studie. Hingegen korrelierte die Zunahme der Knochendichte nicht signifikant mit der Zunahme des Serum-E<sub>2</sub>-Spiegels bzw. des freien E<sub>2</sub>-Indexwerts nach der Testosteronersatztherapie. In unserer [25] und anderen Studien führte die Testosteronersatztherapie bei Männern mit Hypogonadismus zu einer dosisabhängigen Zunahme des Östrogens. Die Zunahmen an

Östradiol und Knochendichte korrelierten beide mit der Zunahme des Serumtestosterons; daher könnte diese Beziehung in einer individuellen Assoziation mit Serumtestosteron bestehen. Das heißt jedoch, die relative Rolle der Östrogene im Vergleich zu Androgenen in der Erhaltung des Gleichgewichtes zwischen Knochenresorption und -bildung bei erwachsenen Männern ohne angeborenen Östrogenmangel ist noch ungeklärt. Laufende Studien zur Feststellung, ob ein nichtaromatisierbares Androgen (DHT) bei Verabreichung an Männer mit Hypogonadismus die Knochendichte verbessert, könnten dazu beitragen, diese Fragen zu beantworten.

Die Messungen der Marker für den Knochenumsatz weisen in dieser Studie darauf hin, daß die Testosterongeltherapie bei Männern mit Hypogonadismus zu einer Abnahme der Osteoklastenaktivität und einer frühzeitigen, aber vorübergehenden Stimulation der Osteoblastenaktivität während der ersten 90 Tage der Behandlung führte. Die fortgesetzte Testosteronersatztherapie über 180 Tage führte zur Erhaltung der niedrigeren Knochenresorption und einer Rückkehr der Osteoblastenaktivität zum Ausgangswert. Diese Veränderungen führten zu moderaten Zunahmen der Knochendichte, die scheinbar von den während der 6-monatigen Testosteronersatztherapie erreichten Serumtestosteronkonzentrationen abhängen. Die Frage, ob die beobachtete Zunahme der Knochendichte erhalten werden kann oder weiterhin von der verabreichten Testosterondosis bzw. vom Testosteronspiegel abhängt, wird in einer laufenden Langzeitstudie (24 Monate) untersucht. Weitere Nachbeobachtungsstudien mit einer größeren Zahl an Patienten mit Hypogonadismus sind noch erforderlich, um nachzuweisen, daß die bei der Testosteronersatztherapie festgestellten Zunahmen der Knochendichte das Risiko von Frakturen bei Männern mit Hypogonadismus senken.

## DANKSAGUNG

Der Testosterone Gel Study Group gehören an: S. Berger, The Chicago Center for Clinical Research, Chicago, IL; E. Dula, West Coast Clinical Research, Van Nuys, CA; J. Kaufman, Urology Research Options, Aurora, CO; G. P. Redmond, Center for Health Studies, Cleveland, OH; S. Scheinman und H. W. Hutman, South Florida Bioavailability Clinic, Miami, FL; S. L. Schwartz, Diabetes & Glandular Disease Clinic, PA, San Antonio, TX; C. Steidle, North-East Indiana Research, Fort Wayne, IN; J. Susset, MultiMed Research, Providence, RI; G. Wells, Alabama Research Center, LLC, Birmingham, AL, und RE Dudley, S. Faulkner, N Rohowsky, G. Ringham, W. Singleton, J. Longstreth und K. Zurich, Unimed Pharmaceuticals, Buffalo Grove, IL. Die Autoren danken Barbara Steiner, RN, BSN, und Carmelita Silvino, RN (Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA); Emilia Cordero, RN (VA Medical Center, Houston, TX); Tam Nguyen (Johns Hopkins University, Baltimore, MD); Nancy Valett (Veterans Affairs Medical Center, Salem, VA); Janet Gilchrist (VA Puget Sound Health Care System, Seattle, WA); Helen Peachey, RN, MSW (University of PA Medical Center, Philadelphia, PA); Mike Shin und Cheryl Franklin-Cook (Duke University Medical Center, Durham, NC); K. Todd Keylock (The Chicago Center for Clinical Research, Chicago, IL); Brenda Fulham (West Coast Clinical Research, Van Nuys, CA); Shari L. DeGroff (Urology Research Options, Aurora, CO); Mary Dettmer (Center for Health Studies, Cleveland, OH); Jessica Bean und Maria Rodriguez (South Florida Bioavailability Clinic, Miami, FL); George Gwaltney, RN (Diabetes & Glandular Disease Clinic, PA, San Antonio, TX); Peggy Tinkley (North-East Indiana Research, Fort Wayne, IN); Bill Webb (MultiMed Research, Providence, RI); Linda Mott (Alabama Research Center, LLC, Birmingham, AL) für Studienkoordination, sowie weiteren Mitarbeitern der jeweiligen Studienzentren für ihre engagierte Mitarbeit bei der Durchführung dieser Studien. F. Ziel, MD, Kaiser Permanente Southern California hat mit der Rekrutierung von Patienten am Harbor-UCLA Medical Center mitgeholfen. Die Studien am Harbor-UCLA Medical Center wurden durch ein NIH-Stipendium Nr. M01 543 an das GCRM unterstützt. Die Studien wurden außerdem durch Stipendien von Unimed Pharmaceuticals, Inc., unterstützt. Die Autoren danken dem Endocrine Research Laboratory am Harbor-UCLA Medical Center für die Bestimmung von Harn- und Serumknochenmarkern, Laura Hull, BA, für Datenmanagement und Grafik, und Sally Avancena, MA, für die Vorbereitung des Manuskripts. Diese Studie wurde bereits beim Annual Meeting of the Endocrine Society im Juni 2000 in Toronto, Kanada, präsentiert.

## Literatur:

1. Jackson JA, Kleerekoper M. Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiology and prevention. *Medicine* 1990; 69: 137–52.
2. Seeman E. Osteoporosis in men: epidemiology, pathophysiology and treatment possibilities. *Am J Med* 1993; 95 (5A): 28S.
3. Orwoll ES. Osteoporosis in men. *Endocrine Review* 1995; 16: 87–116.
4. Seeman E. Osteoporosis in men. *Baillières Clin Rheumatol* 1997; 11: 613–29.
5. Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3431–4.
6. Orwoll ES. Androgens and bone: clinical aspects. In: Orwoll ES (ed). *Osteoporosis in men*. Academic Press, San Diego, 1999; 247–74.
7. Jackson JA, Spiekerman AM. Testosterone deficiency is common in men with hip fracture after simple falls. *Clin Res* 1989; 37: 131–6.
8. Stanley HL, Schmitt BP, Poses RM, Deiss WP. Does hypogonadism contribute to the occurrence of a minimal hip trauma fracture in elderly men? *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 766–71.
9. Baillie SP, Davison CE, Johnson FJ, Francis RM. Pathogenesis of vertebral crush fractures in men. *Age Ageing* 1992; 21: 139–41.
10. Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman AM. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study. *Am J Med Sci* 1992; 304: 4–8.
11. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specter B, Williams TC, Lubatin DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994; 331: 1056–61.
12. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3689–98.
13. Greenspan SI, Neer RM, Ridgeway EC, Klibanski A. Osteoporosis in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Ann Int Med* 1986; 104: 777–82.
14. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Greenspan SI, Rosenthal DI, Crowley WF jr. Osteoporosis in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Ann Int Med* 1987; 106: 354–61.
15. Diamond T, Stiel D, Posen S. Effect of testosterone and venesection on spinal and peripheral bone mineral in six hypogonadal men with hemochromatosis. *J Bone Min Res* 1991; 6: 39–45.
16. Devogelaer JP, De Cooman S, de Deuxchaisnes CM. Low bone mass in hypogonadal males. Effect of testosterone substitution therapy, a densitometric study. *Maturitas* 1992; 15: 17–23.

17. Choi HR, Lim SK, Lee MS. Site-specific effect of testosterone in bone mineral density in male hypogonadism. *J Korean Med Sc* 1995; 10: 431–5.
18. 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.
19. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2386–90.
20. Leifke E, Korner HC, Link TM, Behre HM, Peters PE, Nieschlag E. Effects of testosterone replacement therapy on cortical and trabecular bone mineral density, vertebral body area and paraspinal muscle area in hypogonadal men. *Eur J Endocrinol* 1998; 38: 51–8.
21. Arisaka O, Arisaka M, Nakayama Y, Fujiwara S, Yabuta K. Effect of testosterone on bone density and bone metabolism in adolescent male hypogonadism. *Metabolism* 1995; 44: 419–23.
22. Guo CY, Jones TH, Eastell R. Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism – effect on bone mineral density and bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 658–65.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2839–53.
27. Francis RM. The effects of testosterone on osteoporosis in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 411–4.
28. Raisz LG, Wiita B, Artis A, Bowen A, Schwartz S, Traktotis M, Shoukri K, Smith JA. Comparison of the effects of estrogen alone and estrogen plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 37–43.
29. 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.
30. Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1092–8.
31. 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.
32. Finkelstein JS, Klibanski A, Schaefer EH, Homstein MD, Schiff I, Neer RM. Parathyroid hormone for the prevention of bone loss induced by estrogen deficiency. *N Engl J Med* 1994; 331: 1618–23.
33. Morly E, Whitfield JF, Willick GE. Anabolic effects of parathyroid hormone in bone. *Trends Endocrinol Metab* 1997; 8: 225–31.
34. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1998; 339: 599–603.
35. Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd I, Korach KS. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1997; 337: 91–5.
36. Colvard DS, Eriksen EF, Keeting PE, Wilson E, Lubahn DB, French FS, Riggs BL, Spelberg TC. Identification of androgen receptors in normal human osteoblastic-like cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 854–7.
37. Orwoll ES, Stribrska L, Ramsay EE, Keenan E. Androgen receptors in osteoblastic-like cell lines. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 182–9.
38. Fukayama S, Tashjian HJ. Direct modulation by androgens of the response of human bone cells (SaOS2) to human parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. *Endocrinology* 1989; 125: 1789–94.
39. Kasperk C, Fitzsimmons R, Strong D, Mohan S, Jennings J, Baylink D. Studies of the mechanism by which androgens enhance mitogenesis and differentiation in bone cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1322–9.
40. Bellido T, Jilka R, Boyce BF, Girasole G, Broxmeyer H, Dalrymple A, Murray R, Manolagas SC. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis and bone mass by androgens: the role of the androgen receptor. *J Clin Invest* 1995; 95: 2886–95.
41. Weinstein RS, Jilka R, Paifitt AM, Manolagas SC. The effect of androgen deficiency on murine bone remodelling and bone mineral density are mediated in cells of the osteoblastic lineage. *Endocrinology* 1997; 138: 4013–21.
42. Turner RT, Wakley GK, Hannon KS. Differential effects of androgens on cortical bone histomorphometry in gonadectomized male and female rats. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 8: 612–7.

**Korrespondenzadresse:**

*Dr. Christina Wang  
General Clinical Research Center,  
Harbor-UCLA Medical Center  
1000 West Carson Street, Torrance,  
CA 90509-2910, USA  
E-mail: wang@gcrc.humc.edu*

## KOMMENTAR ZUR STUDIE „TRANSDERMALES TESTO- STERON BEI HYPOGONADALEN MÄNNERN: GÜNSTIGE EFFEKTE AUF KNOCHENSTOFFWECHSEL UND KNOCHENDICHTE“

A. Heufelder

Die Osteoporose des älteren Mannes wird erst in jüngster Zeit als gravierendes Gesundheitsproblem wahrgenommen. Bei jüngeren Männern mit Hypogonadismus stellt der Testosteronmangel einen der Hauptgründe für eine spätere Osteoporose dar. Bei älteren Männern ist ein Hypogonadismus bei bis zu 20 % der Männer mit Wirbelkörperfrakturen und bei 50 % der Männer mit Oberschenkelhalsfrakturen anzutreffen. Sowohl für den Aufbau der maximalen Knochenmasse in jüngeren Jahren als auch für die Aufrechterhaltung einer normalen Knochenmasse über die Lebensspanne hinweg sind ausreichend hohe Androgenspiegel erforderlich. Den Beleg für die enorme Relevanz von Androgenen bzw. dem durch Aromatisierung resultierenden Östradiol lieferten Studien, die bei Männern mit Mutationen im Östrogenrezeptor- oder Aromatase-Gen eine auffällige Verringerung der Knochenmasse nachweisen konnten. Bei jüngeren hypogonadalen Männern führt der Ausgleich eines Testosteronmangels in den normalen Bereich zu einem Anstieg der zuvor reduzierten Knochendichte. Ähnliches gilt auch für ältere hypogonadale Männer, und zwar unabhängig vom Applikationsweg des Testosterons (i.m.-Injektion, orale Zufuhr oder transdermales Pflaster).

In Studien mit transdermal zu applizierendem Testosteron-Gel (Androge<sup>®</sup>) konnte nachgewiesen werden, daß sich bei hypogonadalen Männern rasch normale steady-state-Testosteronspiegel erreichen und

aufrechterhalten lassen. Die Applikation von Testosteron führte dabei zu einem proportionalen Anstieg des Östradiol-Serumspiegels.

In der vorliegenden prospektiven, randomisierten US-Multicenter-Studie untersuchten die Autoren den Einfluß einer 6-monatigen Testosteron-Substitution mit 1 % Androge<sup>®</sup> (5 oder 10 g Gel, enthaltend 50 oder 100 mg Testosteron, entsprechend einer Zufuhr von ca. 5 oder 10 mg Testosteron/Tag) im Vergleich zu zwei Testosteron-Pflastern (entsprechend 5 mg Testosteron/Tag) auf den Verlauf von Knochenstoffwechsel-Markern und Knochendichte bei 227 hypogonadalen Männern (Durchschnittsalter 51 Jahre). Ab dem dritten bis zum sechsten Monat wurde die Testosteron-Gelmenge – abhängig vom Testosteron-Serumspiegel – auf 75 mg/Tag korrigiert (erhöht oder gesenkt), während die Pflastermenge unverändert blieb.

Unter täglicher Anwendung von 10 g Gel (100 mg Testosteron) lagen die Testosteron-Serumspiegel 1,4- bis 1,9-fach höher als unter 5 g Gel und dem Testosteron-Pflaster. Die Serumöstradiol-Spiegel stiegen proportional zur gewählten Testosteron-Dosis an. Der Quotient aus N-Telopeptid und Creatinin im Urin – ein Marker der Knochenresorption – fiel lediglich in der Gruppe mit 100 mg Testosteron (10 g Gel) signifikant ab ( $p = 0,0019$ ). Die Marker der Knochenneubildung (Osteocalcin, Prokollagen, alkalische Knochenphosphatase) stiegen in den ersten 3 Monaten ohne Unterschiede zwischen den Gruppen signifikant an und erreichten danach wieder das Ausgangsniveau. Die Knochendichte stieg ausschließlich unter Zufuhr von täglich 100 mg Testosteron (10 g Gel) signifikant an, und zwar sowohl im Bereich des Oberschenkelhalses ( $+1,1 \pm 0,3 \%$ ) als auch an der Wirbelsäule ( $+2,2 \pm 0,5 \%$ ) ( $p = 0,0001$ ).

### Fazit

Die Anwendung von Testosteron-Gel bei hypogonadalen Männern über einen Zeitraum von 6 Monaten resul-

tierte in einer Abnahme der Knochenresorptionsmarker und einem vorübergehenden Anstieg der Knochenbildungsmarker. Parallel hierzu war eine signifikante Zunahme der Knochendichte an Hüfte und Wirbelsäule zu beobachten. Eine Testosteron-Gelmenge von 10 g täglich erwies sich dabei als wirksamer als 5 g (50 mg Testosteron). Unter Testosteron-Substitution mit dem Testosteron-Pflaster war keine Änderung der Knochendichte festzustellen.

### Kommentar

Bei hypogonadalen Männern führte die Anhebung des Testosteron-Serumspiegels mit dem hier eingesetzten Testosteron-Gel in den oberen Normbereich zu einer klaren Verbesserung der Knochenstoffwechselmarker sowie zu einer – gemessen am kurzen Behandlungszeitraum – deutlichen Zunahme der Knochenmasse im Bereich der Wirbelsäule und der Hüfte. Diese günstigen Veränderungen erfolgten unabhängig von der Ursache des Hypogonadismus, vom Alter sowie von früheren Behandlungsmaßnahmen und waren umso ausgeprägter, je stärker der Anstieg von Testosteron unter Substitution mit dem Testosteron-Gel ausfiel. Während die antiresorptiven Eigenschaften von Testosteron (bzw. Östradiol) weitgehend bekannt sind, herrscht noch Unklarheit, wie der initiale transiente osteoanabole Effekt zu erklären ist. Möglicherweise sind Parathormon oder Parathormon-ähnliche Peptide, die unter Testosteronsubstitution vermehrt gebildet werden, hierfür verantwortlich. Man darf gespannt sein, wie sich die Knochenstoffwechselfparameter, die Knochendichte und natürlich – als relevanter Endpunkt und Ausdruck der erreichten Knochenqualität – die Frakturraten unter längerfristiger transdermaler Testosteronsubstitution verhalten.

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](#)