

**In vitro- und klinische
Untersuchungen zum
Unterschied von
apothekengefertigten
Testosteron-haltigen
transdermalen
Anwendungsformen und dem
Produkt Testogel (R)**

Podhaisky HP

Mellinger U, Moore C

Blickpunkt der Mann 2005; 3 (2)

20-24

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

**Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

In vitro- und klinische Untersuchungen zum Unterschied von apothekengefertigten Testosteron-haltigen transdermalen Anwendungsformen und dem Produkt Testogel®

H. P. Podhaisky¹, U. Mellinger², C. Moore³

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei in Apotheken gefertigte Testosteron-haltige Gele mit dem zugelassenen Produkt Testogel mittels In vitro- und klinischer Untersuchungen verglichen. Testogel zeigte im Nacktmausmodell die mit Abstand größere Transportkapazität für Testosteron. Ebenso war Testogel hinsichtlich der Homogenität und Stabilität den in Apotheken gefertigten Gelen überlegen. Letztere wiesen eine vermehrte Kristallbildung auf, was zur verminderten Permeation von Testosteron durch die Haut führt. Die klinischen Untersuchungen bestätigten diese Ergebnisse. Die Mittelwerte von Testosteron und freiem Androgenindex stiegen nur unter Testogel in den eugonadalen Normbereich an. Beschwerdefreiheit stellte sich bei 63,2% der Patienten unter Apotheken-gefertigtem Gel, während 89,7% der Patienten mit Testogel berichteten, keine Testosteronmangel-Beschwerden mehr zu haben. 77% der Patienten bevorzugten Testogel als weitere Behandlungsform. Demnach stellt Testogel bis auf Einzelindikationen innerhalb der transdermalen Testosteron-Therapie die wirksame und verträgliche Alternative dar.

*In the work in question, two gels containing testosterone that had been prepared in pharmacies were compared with the approved product Testogel by means of in vitro and clinical studies. Testogel showed by far the larger transport capacity for testosterone in the nude mouse model. Testogel was equally superior to the gels prepared in pharmacies with respect to homogeneity and stability. The latter exhibited an increased formation of crystals, which led to a reduced permeation of testosterone through the skin. The clinical studies confirmed these results. Only with Testogel did the mean of Testosterone and the free androgen index increase to the eugonadal normal range. 63.2% of the patients using gels prepared by pharmacies were free of complaints, whereas 89.7% of patients using Testogel reported the disappearance of testosterone deficiency symptoms. 77% of Patients preferred Testogel as a continued form of treatment. Accordingly, Testogel represents an effective and tolerable alternative in transdermal testosterone therapy, with the exception of some individual indications. **Blickpunkt DER MANN 2005; 3 (2): 20–24.***

Ziel einer jeden Testosteronbehandlung ist es, möglichst physiologische Testosteron-Serumkonzentrationen im Normbereich zu erreichen, um einen Androgenmangel auszugleichen. Nach oraler Gabe wird Testosteron über das Duodenum gut resorbiert, in der Leber allerdings so rasch abgebaut, daß die Halbwertszeit des freien Testosterons nur ca. 10 Minuten beträgt. Klinisch wirksame Serumkonzentrationen können auf diesem Weg nicht erzeugt werden [1]. Aus diesem Grund ist immer wieder nach alternativen Applikationswegen gesucht worden. Die gängigsten Formen der Testosterontherapie sind derzeit die intramuskuläre und die transdermale Applikation. Die intramuskuläre Applikation von Testosteronenant führt innerhalb des Injektionsintervalles zu starken Schwankungen der Testosteronspiegel von supraphysiologisch kurz nach der Injektion bis subphysiologisch vor der folgenden Injektion. Dies führt bei einigen Patienten zu starken Stimmungsschwankungen, die als sogenannter „Roller-Coaster-Effekt“ beschrieben sind [2, 3].

Bis zur Einführung von Testogel® stand als transdermale Therapieform nur das Testosteron-freisetzende Pflaster zur Verfügung. Diese Applikationsform führte bei einem Teil der Anwender zu Hautreizungen bis hin zu Blasenbildung [2–5]. Folge dieser Situation waren individuelle Testosteron-Rezepturen, die vor allem auf Creme-, Gel- oder Salbenbasis hergestellt wurden, neben der Wirksamkeit auch eine gute Verträglichkeit versprochen und damit einen Vorteil für die Patienten erbringen sollten. Diese individuellen Rezepturen

wurden in Apotheken im Labormaßstab gefertigt und konnten damit auch keinen Standards unterliegen. Mit der Einführung von Testogel® steht nun ein Testosteron-haltiges Gel zur Verfügung, welches chemisch, pharmazeutisch, präklinisch und klinisch den Zulassungsanforderungen für die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von der Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMA) entspricht. Die individuelle Fertigung von Testosteron-haltigen Salben, Gels oder Cremes ist somit zu hinterfragen, auch wenn sie bei einigen Patientengruppen (Alkoholintoleranz, Asthmatiker) gerechtfertigt scheint.

In den vorliegenden Untersuchungen sollen in vitro und klinisch die pharmazeutischen Eigenschaften, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Testogel® im Vergleich zu zwei verschiedenen in Apotheken hergestellten Testosteron-Gels verglichen werden. Die erzielten Ergebnisse können nur für die jeweils geprüften Formulierungen angewendet werden.

In vitro-Untersuchungen

Ziel der in vitro-Untersuchungen war

- die Bewertung der transdermalen Transportkapazität von Testogel® gegenüber den zwei in Apotheken hergestellten Gels und
- die Beurteilung der Homogenität der Testpräparate.

Für die Charakterisierung der transdermalen Transporteigenschaften der Testpräparate wurden Permeationsstudien an exzidiierter Nacktmaushaut durchgeführt (Haarlos Maushaut, HsdCpb NMRI-nu/nu, Harlan Bioservice, Deutschland). Nacktmaushaut gilt als ein Standardmodell zur Bewertung des Hautdurchtrittes von Arzneistoffen [6]. In der vorliegenden Untersuchung wurden jeweils solche Aliquote der zu testenden Zu-

¹Chemisch-Pharmazeutische Entwicklung, ²Clinical Operations/Biometrie, ³GE Andrologie/Medizin, Jenapharm GmbH & Co. KG

Korrespondenzadresse: Dr. Claudia Moore, Jenapharm GmbH, D-07745 Jena, Otto-Schott-Str. 15, E-mail: Claudia.Moore@jenapharm.de

Tabelle 1: Zusammensetzung Akzeptormedium

Substanz	Menge [g]
Kaliumchlorid	0,4
Kaliumdihydrogenphosphat	0,06
Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat	0,06
Natriumchlorid	7,27
Gentamycinsulfat	0,05
4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-ethansulfonsäure (HEPES)	5,96
γ -Cyclodextrin	5,0
Aqua purificata	ad 1000

Tabelle 2: HPLC-Bedingungen

Säule:	Vertex mit Vorsäule, Nucleosil – 100 C18, 5 μ m, 125 \times 3 mm (Knauer GmbH, Deutschland)
Mobile Phase:	Acetonitril / Wasser (41/59)
Fluß:	0,700 ml/min
Detektionswellenlänge:	244 nm
Temperatur:	40 °C
Injektionsvolumen:	200 μ l
Retentionszeit Testosteron:	5,6 min

bereitungen auf die epidermale Seite der Nacktmaus-haut aufgetragen, daß die Konzentrationen der Vehikel auf der Haut denen nach Applikation der Zubereitungen unter in vivo-Bedingungen auf humaner Haut entsprachen: Testogel® = 25 μ l/cm², Testosteron-Gel mikro 5 % = 5 μ l/cm², Testosteron-Gel forte 2 % = 7 μ l/cm².

Anschließend wurden kreisrunde Hautstücke mit einer Diffusionsfläche von 1,5 cm² in Franz-Diffusionszellen eingesetzt. Hierbei handelt es sich um Glasapparaturen, die sich in ein Donator- und ein Akzeptor-Kompartiment unterteilen lassen. Die Trennschicht für beide Kompartimente bildet die Haut, die so in die Diffusionszellen eingesetzt wird, daß die dermale Seite vom Akzeptormedium benetzt wird, wohingegen die epidermale der umgebenden Atmosphäre ausgesetzt ist [7]. Das Akzeptor-Kompartiment der Diffusionszellen ist mittels Schlauchpumpensystem mit einer Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) verbunden. In der vorliegenden Studie war das Akzeptormedium, wie in Tabelle 1 beschrieben, zusammengesetzt. Zu festgelegten Zeiten (3, 6, 9, 12, 15 und 18 h) erfolgte die Umwälzung des Akzeptormediums, die Überführung von Aliquoten des Akzeptormediums in die Proben-Vials der HPLC, die Einspritzung in die HPLC sowie die automatische Analyse des Testosterongehaltes in den Aliquoten. Die hierfür verwendeten HPLC-Bedingungen sind in Tabelle 2 beschrieben.

Die Quantifizierung des Gehaltes an Testosteron erfolgte gegen mitgeführte Standards, die unter identischen Bedingungen vermessen wurden.

Zusammensetzung der getesteten Vehikel (entsprechend Deklaration):

Testogel®: Testosteron 1 %, Carbomer 980, Ethanol 96 %, Isopropylmyristat, Natriumhydroxid, Wasser

Testosteron-Gel mikro 5 % (receptura Pharmaproduktion GmbH, Frankfurt): Testosteron 5 %, Ethanol, Ultrez 10, Trometamol, Aqua purif.

Testosteron-Gel forte 2 % (Schadow-Apotheke, Düsseldorf): Testosteron 2,4, Carbopol 940 0,6, NaOH Lsg. 5 % 1,2, Ethanol 96 % 30, Aqua Dest. ad 120

Tabelle 3: Zusammenstellung aller Meßpunkte aller Vehikel (Permeation in [μ g/cm²])

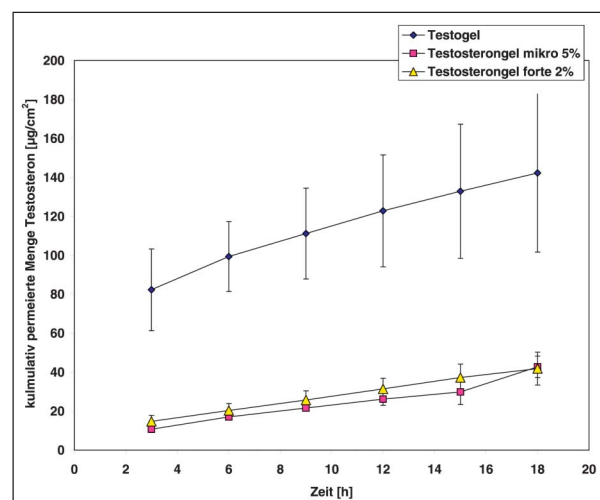
Zeit (h)	3	6	9	12	15	18
Testogel®	58,1 93,2 95,6	78,9 112,3 106,9	85,5 131,1 116,8	91,9 148,8 127,8	97,1 165,7 135,8	100,8 181,8 144,1
Mittelwert	82,3	99,4	111,1	122,8	132,9	142,2
SD	20,9	17,9	23,4	28,7	34,4	40,5
Testosteron-Gel mikro 5 %	12,3 10,8 9,0	17,9 15,4 18,2	23,0 21,7 20,3	28,2 27,8 22,5	32,8 34,0 22,5	38,0 41,4 48,8
Mittelwert	10,7	17,1	21,7	26,2	29,8	42,7
SD	1,6	1,4	1,3	3,2	6,3	5,5
Testosteron-Gel forte 2 %	17,9 14,5 11,7	22,8 22,0 16,2	27,5 29,3 20,4	32,9 36,1 25,2	37,1 44,2 30,5	40,5 50,9 34,2
Mittelwert	14,7	20,3	25,7	31,4	37,3	41,9
SD	3,1	3,6	4,7	5,6	6,9	8,4

Tabelle 4: Demographische Daten der Patienten (n = 87) und Dauer der Behandlung

	Mittelwert \pm SD	Minimum	Maximum
Alter (Jahre)	52,5 \pm 9,1	24	72
Größe (cm)	178,4 \pm 7,9	158	197
Gewicht (kg)	87,9 \pm 14,3	49,0	135,0
Body Mass Index (kg/cm ²)	27,5 \pm 4,0	19,6	45,6
Dauer der Behandlung mit Apotheken-Gel (Monate)	9,3 \pm 6,3	1	38
Dauer der Behandlung mit Testogel® (Monate)	1,0 \pm 1,9	4 Tage	13

Ergebnisse

Permeationsprofile von Testosteron aus Testogel®, Testosteron-Gel mikro 5 % und Testosteron-Gel forte 2 % Die Applikation von allen drei Vehikeln führte zu einem zeitabhängigen Ansteigen der Testosteronkonzentration im Akzeptormedium. Allerdings waren die mittleren Konzentrationen an Testosteron, die nach Applikation von Testogel® erreicht wurden, 3,4- bis 8fach so hoch wie die Konzentrationen, die nach Applikation der alternativen Gele Testosteron-Gel mikro 5 % und Testo-

**Abbildung 1:** Permeationsprofil von Testosteron durch Nacktmaus-haut. Die angegebenen Werte sind Mittelwerte von n = 3 Experimenten \pm Standardabweichung (SD). Eine genaue Zusammenstellung aller Meßpunkte aller Vehikel ist Tabelle 3 zu entnehmen

steron-Gel forte 2% gemessen wurden (Abb. 1, Tab. 3). Dieser Unterschied der Mittelwerte konnte für alle Meßzeitpunkte statistisch abgesichert werden ($p < 0,05$; Testogel® vs. Testosteron-Gel mikro 5 % bzw. Testogel® vs. Testosteron-Gel forte 2 %, t-Test).

Homogenität von Testosteron aus Testogel®, Testosteron-Gel mikro 5% und Testosteron-Gel forte 2%

Die Homogenität der Vehikel wurde mikroskopisch bewertet. Dafür wurde jeweils eine Probe jeder Zube-

reitung auf einen Objektivträger aufgetragen, der Objektivträger 20 Minuten bei Raumtemperatur offen inkubiert und anschließend das mikroskopische Bild ausgewertet. Während im mikroskopischen Bild der Probe von Testogel® keine Kristalle nachweisbar waren, zeigte sowohl die Probe von Testosteron-Gel forte 2% als auch Testosteron-Gel mikro 5% massive Kristallbildungen (Abb. 2).

Klinische Untersuchungen

Material und Methode

In einer retrospektiven multizentrischen Untersuchung wurden 87 männliche Patienten mit klinisch und labormedizinisch nachgewiesenem Hypogonadismus eingeschlossen. Alle Patienten wurden mit in Apotheken individuell gefertigtem Testosteron-Gel behandelt und wechselten auf Testogel®. Bewertet wurden erhobene Labordaten (Gesamttestosteron, SHBG, freier Androgenindex) vor der Behandlung, unter Apotheken-gefertigtem Testosteron-Gel und unter Testogel®. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde aus Sicht der Patienten mittels Befragung und aus Sicht des Arztes mittel Fragebogen erfaßt.

Ergebnisse

Patientendaten

Die demographischen Daten und die Dauer der jeweiligen Behandlung der Patienten sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Zur Therapie mit Testosteron führten folgende Diagnosen:

Altersbedingter Hypogonadismus	42
Primärer Hypogonadismus	14
davon Klinefelter Syndrom	4
Sekundärer Hypogonadismus	15
Transsexualität	2
Hypogonadismus nicht näher differenziert	14

Hormone

Für alle Patienten wurde der freie Androgenindex (FAI) berechnet bzw. direkt vom Labor ausgegeben, für 47 Patienten liegen Werte für Gesamttestosteron und für 42 Werte für SHBG vor. Der FAI stieg unter Apotheken-gefertigtem Testosteron-Gel von $26,81 \pm 15,74\%$ auf $38,00 \pm 19,86\%$ an. Unter Behandlung mit Testogel® stieg der FAI wesentlich deutlicher auf $62,84 \pm 45,44$ an (Abb. 3). Die Serumspiegel für Gesamttestosteron zeigen einen ähnlichen Verlauf. Vor der Behandlung wurden $5,9 \pm 3,3$ nmol/l gemessen, unter Apotheken-gefertigtem Gel $7,3 \pm 4,3$ nmol/l und unter Testogel® $17,6 \pm 10,0$ nmol/l (Abb. 4). Die Serumspiegel von SHBG zeigten unter den beiden Therapieformen weitaus geringere Änderungen. Vor der Behandlung wurden $27,5 \pm 12,7$ nmol/l gemessen. Unter beiden Behandlungen war ein geringer Anstieg zu verzeichnen (Apotheken-gefertigtes Gel: $28,2 \pm 14,0$ nmol/l, Testogel®: $29,4 \pm 26,9$ nmol/l).

Wirksamkeit und Verträglichkeit

Vor der Behandlung klagten alle 87 Patienten über typische Beschwerden des Hypogonadismus (z. B. Libidomangel, starkes Schwitzen, Depressivität, Gelenkschmerzen, Tachykardie, Schlafstörungen, verminderter Bartwuchs). Unter der Behandlung mit Apotheken-

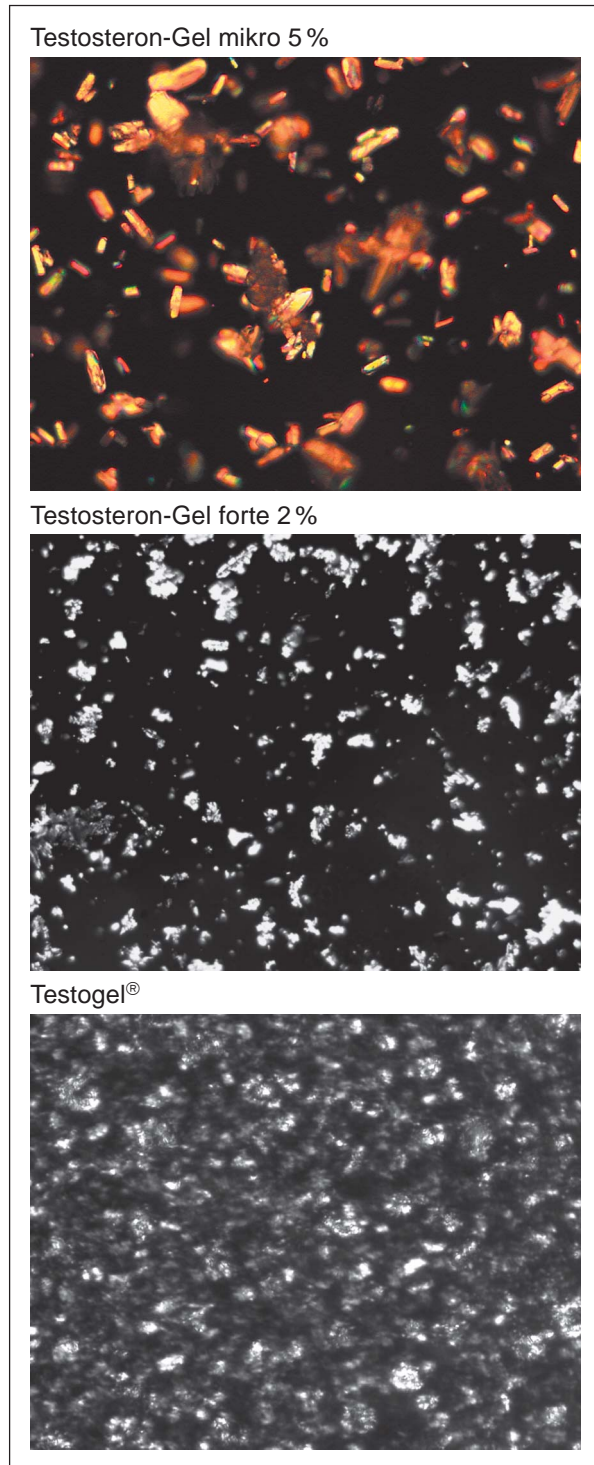


Abbildung 2: Polarisationsmikroskopische Aufnahme unter 100facher Vergrößerung aller drei Vehikel (Testosteron-Gel mikro 5%, Testosteron-Gel forte 2% und Testogel®)

fertigtem Gel waren 63,2 % der Patienten beschwerdefrei. Nach dem Wechsel auf Therapie mit Testogel® waren 89,7 % der Patienten beschwerdefrei. Entsprechend diesem Unterschied waren nur 8 % der Patienten mit Apotheken-gefertigtem Gel zufriedener, während 77 % der Patienten eindeutig Testogel® bevorzugten. Für 14 % der Patienten stellte sich subjektiv kein Unterschied zwischen den Behandlungen dar.

Als Vorteile der Testogel®-Therapie wurden der bessere Anwendungskomfort (schnelleres Einziehen in die Haut, besser dosierbar, weniger Hautreaktionen) und die Beschwerdefreiheit genannt.

Die behandelnden Ärzte schätzten die Behandlung mit Testogel® als wesentlich wirksamer ein. Nur für 2,3 % der Patienten wurde das Apotheken-gefertigte Gel als wirksamer eingeschätzt. Als Vorteile für Testogel® wurden die optimalen Spiegel und das bessere Befinden der Patienten genannt. Ein ähnliches Bild ergab sich bei der Einschätzung der Verträglichkeit beider Therapieformen. Auch hier wurde nur für 2,3 % der Behandlungsfälle das Apotheken-Gel als verträglicher eingestuft. Insgesamt wurde die bessere Hautverträglichkeit von Testogel® angegeben.

Diskussion

Von den getesteten Vehikeln hatte Testogel® die mit Abstand größte in vitro-Transportfähigkeit für Testosteron. Selbst unter Berücksichtigung der Tatsache, daß mittels Nacktmaushaut erhobene Daten nicht 1:1 auf humane Haut übertragen werden sollten [6], scheinen die vorliegenden Befunde so eindeutig, daß die alternativen Vehikel Testosteron-Gel mikro 5 % und Testosteron-Gel forte 2 % als weniger geeignet zur transdermalen Applikation von Testosteron betrachtet werden müssen. Darüber hinaus sollte bei einer Beurteilung der alternativen Formulierungen Testosteron-Gel mikro 5 % und Testosteron-Gel forte 2 % auch ihre galenische Instabilität berücksichtigt werden, die sich in vorliegender Studie durch das Auftreten von Kristallbildungen manifestierte. Größere Mengen an nicht gelöstem Testosteron könnten somit eine Ursache für die vergleichsweise geringe Permeation von Testosteron aus den alternativen Vehikeln darstellen, da der Wirkstoff nur in gelöstem Zustand die Hautbarriere überwinden kann. Testosteron ist in wäßrigem Medium praktisch

unlöslich (0,01 mg/mL) [8]. Die alternativen Vehikel Testosteron-Gel mikro 5 % und Testosteron-Gel forte 2 % enthalten neben dem leichtflüchtigen Ethanol aber keine lipophilen Lösungsmittel, so daß ein Auskristallisieren von Testosteron auf der Haut nach Applikation zu erwarten ist.

Diese in vitro-Ergebnisse werden durch die Praxis bestätigt. Die vermehrte Auskristallisation von Testosteron auf der Haut bei Anwendung der Apotheken-gefertigten Gele führt dazu, daß die Resorption durch die Haut verringert sein kann. In der Praxis zeigen dies die niedrigeren Serum-Testosteronspiegel unter dieser Behandlung. Unter Apotheken-gefertigtem Gel wurde der Testosteron-Normbereich nur bei drei Patienten mit Werten über 12 nmol/l erreicht. Auch unter Berücksichtigung von SHBG bei der Berechnung des FAI zeigte sich, daß die Apotheken-gefertigten Gele nicht bei allen Patienten das gewünschte Behandlungsziel erreicht werden konnte. Demgegenüber wurde mit Testogel® der Normbereich für Gesamttestosteron erreicht (Mittelwert 17,6 nmol/l). Der Anstieg des Testosteronspiegels in den Normbereich durch Testogel® bestätigt Ergebnisse aus klinischen Studien. Hier konnte gezeigt werden, daß 2 Stunden nach Erstanwendung von Testogel® die Testosteronspiegel in den eugonadalen Bereich angehoben wurden [9]. Die Spiegel blieben über den gesamten Anwendungszeitraum von insgesamt 36 Monaten konstant in diesem physiologischen Bereich [10].

Bei der Behandlung des Hypogonadismus steht neben dem Anheben der Testosteronwerte in den Normbereich vor allen die Behandlung der entsprechenden Symptomatik im Vordergrund. Daß die Wirksamkeit einer Behandlung von der Normalisierung des hormonellen Milieus abhängt, zeigt der unterschiedliche Anteil beschwerdefreier Patienten unter den beiden Testosteron-Behandlungsformen (63 % unter Apotheken-gefertigtem Gel, 90 % unter Testogel®). Die Wirksamkeit von Testogel® bei der Therapie hypogonadaler Beschwerden wurde bereits in vorangegangenen klinischen Studien nachgewiesen. Testogel® scheint in der vorliegenden Untersuchung Apotheken-gefertigtem Gel überlegen. Vorangegangene Studien konnten auch eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu anderen

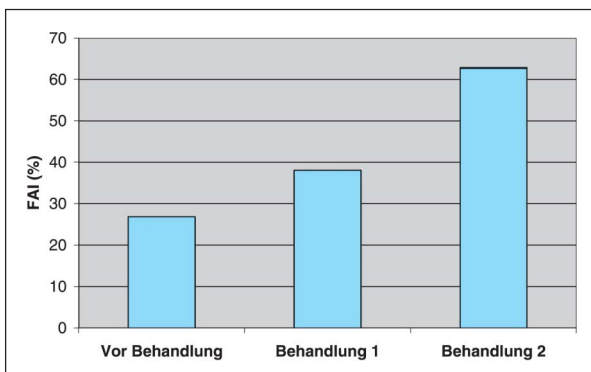


Abbildung 3: Freier Androgenindex (FAI) vor Testosteronbehandlung, unter Apotheken-gefertigtem Testosteron-Gel (Behandlung 1) und unter Testogel® (Behandlung 2)

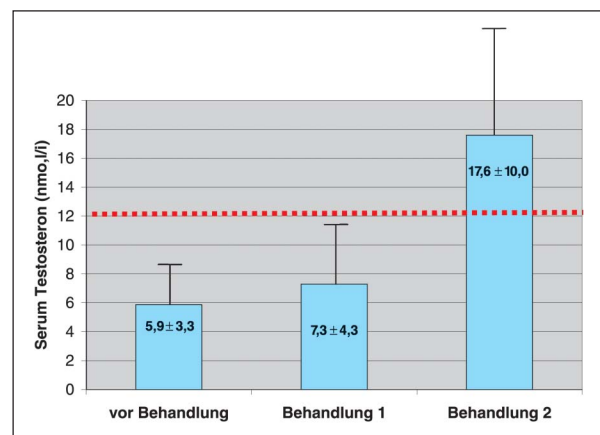


Abbildung 4: Serum-Gesamttestosteron (nmol/l) vor Testosteronbehandlung, unter Apotheken-gefertigtem Testosteron-Gel (Behandlung 1) und unter Testogel® (Behandlung 2); untere Normwertgrenze: 12 nmol/l [13]

transdermalen Therapieformen zeigen, wie dem Testosteron-haltigen Pflaster [5, 11]. Dies betrifft nicht nur die subjektive Bewertung der Therapie durch den Patienten, sondern auch objektivierbare Parameter, wie zum Beispiel die Knochendichte [4, 5, 12].

Hinsichtlich der Verträglichkeit war Testogel® vorteilhafter für die Patienten. 77 % der Patienten gaben Testogel® den Vorzug gegenüber der vorherigen Therapie mit Apotheken-gefertigtem Gel. Obwohl es sich bei diesen Therapieformen um die gleiche Applikationsform handelt, bewerteten 14 % der Patienten Apotheken-gefertigtes Gel und Testogel® als gleichermaßen verträglich. Dies bestätigt die in klinischen Studien nachgewiesene hohe Akzeptanz von Testogel® durch über 90 % der Patienten. Im Vergleich zu anderen transdermalen Therapien zeigt Testogel® eine erheblich niedrigere Nebenwirkungsrate, vor allem hinsichtlich lokaler Reizungen [4, 5, 12].

Schlußfolgerung

Die untersuchten, in Apotheken gefertigten, transdermalen Testosteron-haltigen Formulierungen erreichen durch die Auskristallisation der Testosteronmoleküle nicht immer die notwendige kutane Resorption und damit nicht bei allen Patienten physiologische Testosteronspiegel, verbunden mit nicht immer ausreichender Therapie des typischen Beschwerdebildes. Es hat sich gezeigt, daß Testogel® die Testosteronspiegel in den eugonadalen Bereich anhebt und damit auch fast alle Patienten (90 %) unter dieser Therapie beschwerdefrei sind. Trotz dieser Ergebnisse gibt es dennoch Indikationen, die den Einsatz von Apotheken-gefertigtem Gel notwendig machen. Auf Grund des hohen Alkoholgehaltes von Testogel sollten bei Asthmatikern und Patienten mit Alkoholintoleranz andere Alternativen gesucht werden. Für die transdermale Anwendung von Testosteron bei Frauen und Kindern sind sehr

niedrige Testosteronkonzentrationen in der Zubereitung notwendig. Auch hier können individuelle Rezepturen sinnvoll sein. Für den Großteil hypogonadaler männlicher Patienten allerdings stellt Testogel® innerhalb der transdermalen Testosteron-Formulierungen die wirksamere und verträglichere Alternative dar.

Literatur:

1. Jockenhövel F. Männlicher Hypogonadismus – Aktuelle Aspekte der Androgensubstitution. Uni-Med Bremen, 2003.
2. Gooren LJ. New long-acting androgens. World J Urol 2003; 21: 306–10.
3. Lunenfeld B. Androgen therapy in the aging male. World J Urol 2003; 21: 292–305.
4. Gooren LJ, Bunck MCM. Transdermal testosterone delivery: testosterone patch and gel. World J Urol 2003; 21: 316–9.
5. Wang C. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. JCEM 2000; 85: 2839–53.
6. Simon GA, Maibach HI. Relevance of hairless mouse as an experimental model of percutaneous penetration in man. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 1998; 11: 80–6.
7. Podhaisky HP, Huschka CH, Wohlrab W. Optimierung der topischen Therapie: Einsatz von *in-vitro*-Modellen. Pharmazie 1999; 54: 871–5.
8. Hussain AA, Al-Bayatti AA, Dakkuri A, Okochi K, Hussain MA. Testosterone 17β-n,n-dimethylglycinate hydrochloride: a prodrug with a potential for nasal delivery of testosterone. J Pharm Sci 2002; 91: 785–9.
9. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, Dobs A, et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. JCEM 2000; 85: 4500–10.
10. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean body mass, and bone mineral density in hypogonadal men. JCEM 2000; 89: 2085–98.
11. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A et al. Effects of transdermal testosterone gel on bone turnover markers and bone mineral density in hypogonadal men. Clin Endocrinol 2001; 54: 739–50.
12. Jockenhövel F. Testosterone supplementation: what and how to give. Aging Male 2003; 6: 200–6.
13. Konsensuspapier „Der alternde Mann“. Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Der alternde Mann“ der Deutschen Gesellschaft für Andrologie, der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Der Hautarzt 2001; 9: 788–9.

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](#)