

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Schlatt-

Männliche hormonelle Kontrazeption mit Testosteronundecanoat und  
Norethisteronenantat und ihre Akzeptanz in der Partnerschaft

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Maga, geb. Caceres Valcarcel, Claudia Mariela

aus Piura

2016

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-  
Universität Münster

Dekan: Prof. Dr. med. Mathias Herrmann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Zitzmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Gudrun Schneider

Tag der mündlichen Prüfung: 27.09.2016

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Reproduktionsmedizin  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Schlatt-  
Referent: Prof. Dr. med. Michael Zitzmann  
Koreferent: Prof. Dr. med. Gudrun Schneider

## ZUSAMMENFASSUNG

Männliche hormonelle Kontrazeption mit Testosteronundecanoat und Norethisteronenantat und ihre Akzeptanz in der Partnerschaft

Maga, geb. Caceres Valcarcel, Claudia Mariela

Im Rahmen dieser Dissertation wurde bei Männern die hormonelle kontrazeptive Therapie mit 1000 mg Testosteronundecanoat und 200 mg Norethisteronenantat intramuskulär in achtwöchigen Intervallen auf ihre Effektivität, Akzeptanz in der Partnerschaft, Wirkung auf die Stimmungslage sowie weitere auftretende Nebenwirkungen untersucht. Die Effektivität der kontrazeptiven Therapie wurde anhand der Häufigkeit des Eintritts einer Azoospermie oder schweren Oligospermie ( $\leq 1$  Mio. Spermien pro ml) sowie anhand der Häufigkeit einer Schwangerschaft gemessen. In der Screening-Phase wurden 56 gesunde Probanden rekrutiert, von denen in der Suppressionsphase 80,4 % eine Azoospermie und 19,6 % eine schwere Oligospermie (84 % in der 16. Woche) erreichten. Bei zweimaligem Nachweis von  $\leq 1$  Mio. Spermien pro ml im Ejakulat traten 53 Probanden in die Effizienzphase ein, in der die Studienmedikation als einziges Kontrazeptivum angewendet wurde. In dieser Phase kam es innerhalb von 44,3 Partnerjahren zu zwei Schwangerschaften. Das entspricht einer Schwangerschaftsrate von 4,52 pro 100 Partnerjahren. Da die zugehörigen Probanden eine Spermienkonzentration von  $\leq 1$  Mio. Spermien pro ml bei den regelmäßigen Ejakulatuntersuchungen aufwiesen, ist eine Schwangerschaft durch die Probanden äußerst unwahrscheinlich. Eine hohe gesamte kontrazeptive Wirksamkeit von 96,4 % konnte trotzdem im Rahmen der Studie erreicht werden. In der Erholungsphase wurde die Wiedererlangung der Spermienkonzentration untersucht. Die mediane Zeit bis zu einer Spermienkonzentration von  $\geq 15$  Mio. Spermien pro ml betrug  $28,6 \pm 11,3$  Wochen. Bezüglich der Akzeptanz waren mehr als 75 % der Probanden mit der Methode zufrieden und werteten sie als gut bis hervorragend. Wesentlicher Grund dafür war die hohe Wirksamkeit, gefolgt vom Tragen der kontrazeptiven Verantwortung durch die Männer und die langen Injektionsintervalle. Die Applikationsart mittels Injektionen sowie die Nebenwirkungen wurden von mehr als 50 % der Probanden kritisch bewertet. Tendenziell war aufgrund der aufgetretenen Nebenwirkungen eine Abnahme der Akzeptanz im Studienverlauf erkennbar. Die Untersuchung der Stimmungslage zeigte anfänglich eine deutliche Zunahme der Reizbarkeit (40 %) und Aggressivität (20 %). Diese nahmen im Studienverlauf laut Angaben der Männer ab. 65 % der Männer gaben an, sich schwungvoll und glücklich während der gesamten Studie zu fühlen. Tendenziell nimmt dieses Gefühl nach Absetzen der Studienmedikation ab. Bezüglich des Sexuallebens wurde eine Abnahme der zuerst hoch eingeschätzten sexuellen Funktionsfähigkeit der Männer und ihres Interesses an Sex angegeben. Häufig auftretende Nebenwirkungen waren eine Verkleinerung der Hoden (96 %), Akne (61 %) sowie Gewichtszunahme (59 %) und -abnahme (46 %). Bei ca. 15 % der Männer traten Stimmungsschwankungen, Zu- und Abnahme der Libido, Reizbarkeit und eine Gynäkomastie auf. Aufgrund der Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde die Studie frühzeitig abgebrochen. Zur weiteren Differenzierung der organischen sowie psychischen Nebenwirkungen sollten weitere Studien mit größeren Stichproben im Vergleich zur Placebogruppe folgen. Ebenso sollte eine Änderung der Dosis, Applikationsart oder verabreichten Präparate zur Verbesserung der Akzeptanz in weiteren Studien untersucht werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 27.09.2016

## Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Männliche hormonelle Kontrazeption mit Testosteronundecanoat und Norethisteronenan-  
tat und ihre Akzeptanz in der Partnerschaft

im Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie Münster

unter Anleitung von:

Prof. Dr. med. Michael Zitzmann

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Robert-Koch-Straße 47, 46145 Oberhausen

Oberhausen, den 30.09.2015

Claudia Mariela Maga, geb. Caceres Valcarcel

## Danksagung

Diese Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne die wertvolle Hilfe vieler Leute.

In diesem Sinne möchte ich einen besonderen Dank an meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Michael Zitzmann aussprechen, der mich sehr zuversichtlich in den unterschiedlichsten Etappen der Doktorarbeit unterstützt hat.

Ich danke allen Mitarbeitern des CERA, Centrum für Reproduktionsmedizin Münster, für die ständige Unterstützung bei der Rekrutierung, Beratung und Betreuung der Probanden dieser Studie und ihre engagierte Mitarbeit.

Ich danke von meinem ganzen Herzen meinem Mann Daniel, der mich ständig motiviert hat und mit seiner weitreichenden wissenschaftlichen Erfahrung diese Arbeit bereichert hat.

Ich danke allen Probanden, die enthusiastisch an der Studie teilnahmen und diese Doktorarbeit ermöglicht haben.

Außerdem danke ich den kritischen Lesern, insbesondere Manuela Rettweiler, auch für Ihr immer wieder erwecktes wissenschaftliches Interesse an unterschiedlichsten Themen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Zielstellung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Einleitung.....	1
1.2	Zielstellung.....	3
<b>2</b>	<b>Stand der Forschung</b> .....	<b>4</b>
2.1	Das männliche Reproduktionssystem .....	4
2.1.1	Der Hoden .....	4
2.1.2	Nebenhoden .....	9
2.1.3	Akzessorische Drüsen.....	10
2.2	Hormonhaushalt beim Mann .....	10
2.2.1	Die Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden-Achse .....	10
2.2.2	Testosteron.....	12
2.2.3	Biologische Wirkung von Androgenen.....	12
2.3	Physiologie der Reproduktion: Fertilisation der Eizelle.....	15
2.4	Kontrazeption .....	17
2.4.1	Aktuelle Verhütungsmethoden in der Gesellschaft.....	18
2.4.2	Die hormonelle Kontrazeption beim Mann .....	20
<b>3</b>	<b>Methodik</b> .....	<b>28</b>
3.1	Rechtlicher Hintergrund.....	28
3.2	Verlauf der klinischen Studie.....	29
3.3	Probandenwahl .....	31
3.3.1	Einschlusskriterien .....	32
3.3.2	Ausschlusskriterien.....	33
3.4	Studienmedikation .....	34
3.4.1	Testosteronundecanoat TU.....	34
3.4.2	Norethisteronenantat NETE .....	36
3.5	Medizinische Untersuchungen .....	37
3.5.1	Anamnese.....	37
3.5.2	Körperliche Untersuchung.....	37
3.5.3	Andrologische Untersuchung .....	39
3.5.4	Laboranalysen .....	39
3.5.5	Urindiagnostik.....	39

3.5.6	Ejakulatanalyse.....	40
3.6	Fragebögen zur Akzeptanz und Stimmungslage.....	43
3.7	Statistische Auswertung .....	43
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>44</b>
4.1	Ejakulatanalyse.....	44
4.2	Effektivität der Verhütungsmethode .....	45
4.3	Akzeptanz der Verhütungsmethode.....	49
4.4	Stimmungslage .....	52
4.4.1	Beziehung und Sexualeben.....	52
4.4.2	Positive Gefühle .....	55
4.4.3	Negative Gefühle .....	59
4.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	63
4.5.1	Acne vulgaris .....	65
4.5.2	Stimmungsschwankungen und Veränderungen der Libido.....	68
4.5.1	Gynäkomastie .....	69
4.5.2	Epididymitis, Erektile Dysfunktion und Varikozele.....	70
4.5.3	Hypercholesterinämie.....	70
4.5.4	Gewicht und BMI.....	70
4.5.5	Veränderung des Hodenvolumens .....	71
4.5.6	Andere unerwünschte Ereignisse .....	72
<b>5</b>	<b>Diskussion und Interpretation.....</b>	<b>74</b>
5.1	Effektivität der Kontrazeptionsmethode .....	74
5.2	Akzeptanz in der Partnerschaft .....	78
5.3	Wirkung auf die Stimmungslage.....	80
5.4	Analyse von unerwünschten Ereignissen .....	83
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick.....</b>	<b>85</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>89</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>100</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>102</b>
<b>10</b>	<b>Symbol- und Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>103</b>
<b>11</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>105</b>



# 1 Einleitung und Zielstellung

## 1.1 Einleitung

Die Fortpflanzung ist eine der wichtigsten Fähigkeiten eines Lebewesens, weil sie das Überleben einer Spezies sichert und deren evolutive Entwicklung fördert. Allerdings ist für den Menschen eine Fortpflanzung aus unterschiedlichen Gründen nicht immer gewünscht. Schon seit mehreren tausend Jahren setzt sich der Mensch mit der Kontrolle der Zeugungsfähigkeit intensiv auseinander.

Aus anthropologischer Sicht beobachtet man ein exponentielles Bevölkerungswachstum und dessen gravierenden Folgen. Ca. 4 Millionen Jahre hat die Menschheit gebraucht, um im Jahr 1832 die Schwelle von einer Milliarden Menschen zu erreichen. Ungefähr 130 Jahre später waren es schon drei Milliarden Menschen und weitere 35 Jahre später im Jahr 2000 bereits sechs Milliarden Menschen (108). Auf unserem Planet existieren heute schon bereits sieben Milliarden Menschen und pro Minute werden ca. 255 Kinder zur Welt gebracht (27). Nahrungsknappheit, soziale Ungerechtigkeit, Umweltverschmutzung, militärische Konflikte aber auch mangelnde Gesundheitsfürsorge etc. sind die Folgen und stellen ein aktuelles Problem dar. Heute ist es absehbar, dass das Bevölkerungswachstum durch begrenzte Ressourcen und sozio-ökologische Effekte in Zukunft deutlich abnehmen wird und wahrscheinlich laut Forschern die 10 Milliarden nicht überschreiten wird (108).

Der Verhütung kommt daher unter den heutigen Bedingungen eine höhere Bedeutung zu. Bezogen auf das Individuum ermöglicht die Kontrazeption die Verwirklichung beruflicher Perspektiven. Das Leben in einer Partnerschaft unterliegt nicht mehr der ohnehin schon hohen natürlichen Empfängnisquote, sondern ermöglicht eine Trennung zwischen Sexualität und Fortpflanzung. Außerdem leistet die Verhütung einen großen Beitrag zur Familienplanung. Der aktuelle Kinderwunsch der Paare wird berücksichtigt und die Fortpflanzung kann zu einem passenden Zeitpunkt geschehen.

Die bis dato existierenden Empfängnisverhütungen sind weitgehend fast ausschließlich für Frauen entwickelt, während für die Männer nur zwei Kontrazeptiva zugelassen sind. Die eine basiert auf eine reine mechanische Barriere, Kondome, und die andere auf eine schwer reversible operative Methode, Vasektomie. Eine weitere Möglichkeit der männlichen Kontrazeption ist in Anlehnung an die oralen Kontrazeptiva der Frauen ein hormoneller Ansatz.

Die Hormonbehandlung sollte mit hoher Sicherheit, Reversibilität und wenigen Nebenwirkungen verbunden sein. Wichtig ist, dass das Absetzen der Medikation einen Rückgang der kontrazeptiven Effekte und ein Wiederauftreten der früheren Fortpflanzungsfähigkeit im Falle eines Kinderwunsches darstellt. So kann die in vielen Partnerschaften gewünschte konkrete Beteiligung des Mannes bei der Verhütung und der Familienplanung (39) verwirklicht werden.

Die Forschung zur männlichen hormonellen Kontrazeption hat bereits in den 70er Jahren begonnen. Wie bei den in den 60er Jahren eingeführten oralen Kontrazeptiva für Frauen beruht das Prinzip der männlichen hormonellen Kontrazeption auf einer Suppression der Gonadotropinen LH und FSH. Dies bewirkt eine Unterdrückung der Spermatogenese und der Testosteronproduktion. Die Hemmung der Spermienproduktion ist der Kern dieses kontrazeptiven Prinzips, während die Unterdrückung der Testosteronproduktion zu Symptomen eines Testosteronmangels, sog. Hypogonadismus führt. Um letzteres zu vermeiden, ist eine Testosteronsubstitution unabdingbar. Da mit einer exogenen Testosterongabe eine Spermien-suppression als auch die Behandlung des Hypogonadismus gleichzeitig erfolgen, schien diese Behandlung der beste Therapieansatz zu sein. Bei Asiaten bewirkte tatsächlich die Monotherapie mit Testosteron die gewünschte Suppression der Spermienproduktion, während bei Kaukasiern der Effekt unzureichend war. Das zusätzliche Einsetzen von Progesteron zeigte den gewünschten Effekt und ermöglichte dazu eine Reduktion der hohen Testosterondosen.

Erst in den 90er Jahren wurde der enge Zusammenhang zwischen der Spermienkonzentration im Ejakulat und der Schwangerschaftsrate bewiesen. Nach einer multizentrischen Studie der WHO (124) bot eine Oligospermie, eine Spermienkonzentration von unter drei Mio. Spermien pro ml, noch keinen ausreichenden kontrazeptiven Schutz. Jedoch entsprach die Schwangerschaftsrate bei einer Konzentration von bis zu einer Mio. Spermien pro ml der einer hormonellen Verhütungsmethode für Frauen. Bei einer Azoospermie, kein Nachweis von Spermien, traten keine Schwangerschaften auf. Somit ist die Azoospermie der entscheidende Faktor einer hormonellen kontrazeptiven Methode beim Mann.

Eine der besten Raten an Spermien-suppression konnte mit der intramuskulären Kombinationstherapie, 1000 mg Testosteronundecanoat TU und 200 mg Norethisteronenantat NETE in achtwöchigen Abständen erreicht werden (62, 84, 107). Deshalb wurde diese Kombinationstherapie in einer prospektiven einarmigen Phase-IIb-Studie der WHO genauer unter-

sucht. Auf Basis dieser WHO-Studie werden im Rahmen dieser Dissertation die Wirkungen der männlichen hormonellen Therapie beschrieben und die Akzeptanz und Zufriedenheit in einer festen Partnerschaft untersucht. Zusätzlich werden die wissenschaftlichen Erkenntnisse anderer Studien zur Effektivität der hormonellen Medikamente überprüft und erweitert.

## 1.2 Zielstellung

Grundlage dieser Dissertation ist die Studie der WHO „Sperm Suppression and Contraceptive Protection provided by Norethisterone Enantate (Net-En) combined with Testosterone Undecanoate (Tu) in healthy men“, die im Institut für Reproduktionsmedizin im Zeitraum von April 2009 bis Oktober 2013 durchgeführt wurde.

Eine wichtige Voraussetzung jeder Empfängnisverhütungsmethode ist es, dass sie eine ausreichende Kontrazeption bietet. Dazu ist in dieser Methode eine Azoospermie oder schwere Oligospermie von bis zu einer Mio. Spermien pro ml notwendig. Ziel dieser Dissertation ist es daher, das Ausmaß der Spermien-suppression und die Schwangerschaftsrate unter dieser Behandlung zu erfassen. So kann die Effektivität als gesamte kontrazeptive Wirksamkeit der Methode ermittelt werden und ein direkter Vergleich mit anderen Empfängnisverhütungsmethoden erfolgen.

Neben der Effektivität ist die Untersuchung der Akzeptanz der Methode in der Partnerschaft ein weiteres Ziel dieser Dissertation. Die Akzeptanz ist eine wichtige Prämisse für den Erfolg eines Kontrazeptivums im Markt. Gefordert wird, dass beide Partner mit der Methode und den Wirkungen des Kontrazeptivums zufrieden sind.

Zudem wird die Wirkung dieser Hormontherapie auf die Psyche und Sexualität der männlichen Probanden anhand standardisierter Formulare zur Stimmungslage im Verlauf untersucht. Als Datengrundlage dafür dienen die Antworten der männlichen Probanden und ihrer Partnerinnen. Der große Vorteil bei der Erfassung beider Partnermeinungen ist, dass die weiblichen Probanden das Befinden ihrer Partner zusätzlich beurteilen können und somit die Aussage belastbarer wird. Um einen Vergleich im Studienverlauf zu ermöglichen, werden die Daten in unterschiedlichen Phasen der Studie erhoben.

Außerdem werden körperliche und psychische Nebenwirkungen dieser Behandlung im zeitlichen Verlauf erfasst, Besonderheiten herausgearbeitet und die möglichen Zusammenhänge überprüft.

Zusammenfassend sind folgende Ziele definiert:

- Untersuchung der Effektivität der Methode
- Untersuchung der Akzeptanz in der Partnerschaft
- Untersuchung der Wirkung auf die Stimmungslage der männlichen Probanden
- Analyse von Nebenwirkungen

## 2 Stand der Forschung

### 2.1 Das männliche Reproduktionssystem

Die männlichen Geschlechtsorgane, die bei der Produktion, Reifung und dem Transport der Spermien eine wichtige Rolle spielen, werden im folgenden Kapitel beschrieben.

#### 2.1.1 Der Hoden

Die Aufgabe des Hodens ist die Produktion von Testosteron und Spermien. Diese finden in zwei unterschiedlichen Kompartimenten statt. Das interstitielle Kompartiment besteht aus Leydig-Zellen (s.u.) und lockerem Bindegewebe und ist der Ort der Testosteronproduktion. Das tubuläre Kompartiment setzt sich aus ca. 600 Samenkanälchen, sog. Tubuli seminiferi zusammen, umfasst 60-80 % des Hodenvolumens und ist der Ort der Spermienproduktion.

Abbildung 1 zeigt ein Samenkanälchen mit den darin enthaltenen Keimzellen in verschiedenen Reifungsphasen, Sertoli-Zellen (s.u.) und peritubuläre Zellen. Letztere sind Myofibroblasten, umgeben in mehreren Schichten die Samenkanälchen und sorgen durch Kontraktionen für den Transport der reifen Spermien (96).

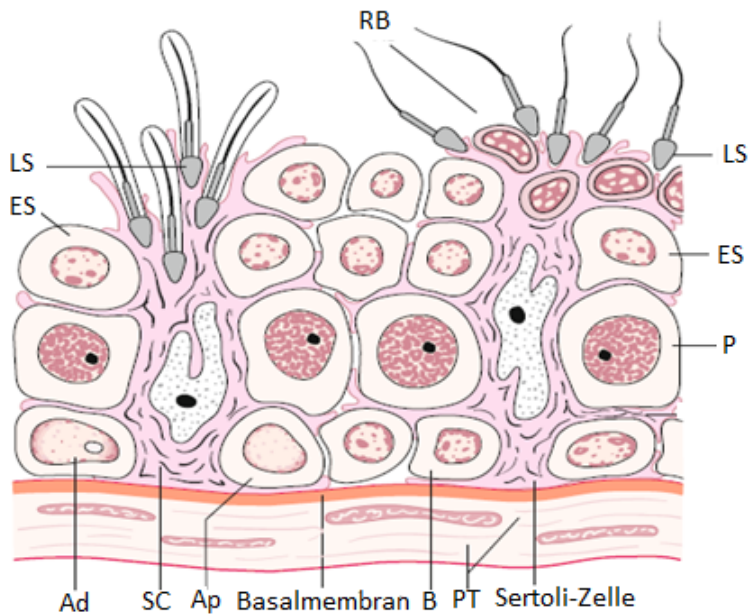


Abbildung 1: Schematischer Schnitt durch einen Samenkanälchen. LS: Elongierte Spermatozoen; ES: runde Spermatozoen; P Spermatozyten; RB: Residualkörper ; Ad, Ap, B-Spermatogonien; SC: Sertoli-Zellen; PT: Peritubuläre Zellen (96)

### Die Sertoli-Zellen

Die Sertoli-Zellen strecken sich von der Basalmembran des Samenkanälchens bis zum Lumen. Sie dienen als Stützgerüst des Keimepithels und bestimmen die Ausrichtung der Spermien während der Ausdifferenzierung. Zudem phagozytieren sie anormal freigesetzte Spermien und Residualkörper (96).

Die Sertoli-Zellen bilden, wie Abbildung 2 zeigt, eine Barriere in den Samenkanälchen und teilen diese in ein basales und adluminales Kompartiment. Dadurch ist der Transport von Substanzen aus der Basalmembran ins Lumen eingeschränkt und nur über die Sertoli-Zellen möglich (53). Die Sertoli-Zellen sind in der Lage, als Blut-Hoden-Schranke zu fungieren und so den Schutz der Spermien vor Antikörperkontakt zu gewährleisten (96).

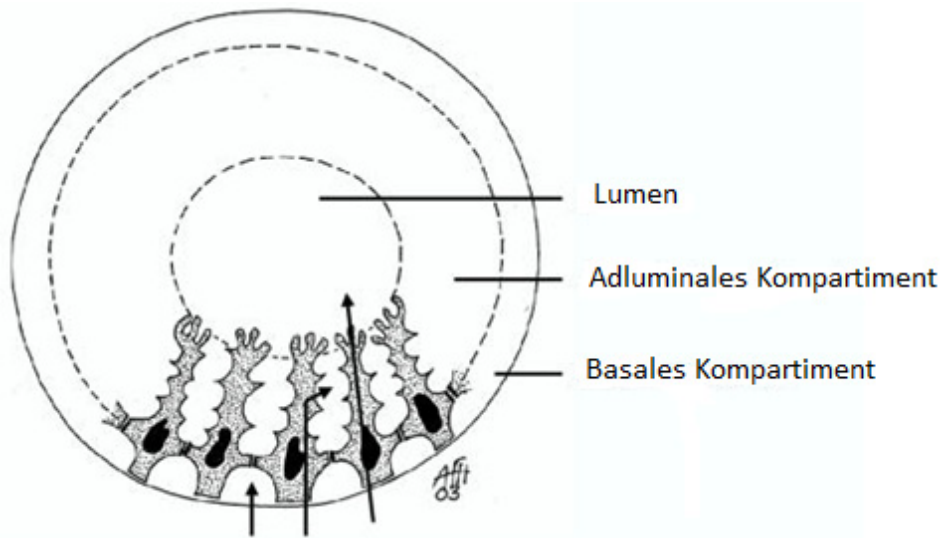


Abbildung 2: Schematischer Querschnitt durch ein Tubuli seminiferus; Sertoli-Zellen, die einen Basalkompartiment und einen adluminalen Kompartiment bilden. Die Pfeile stellen die möglichen Transportwege dar (53)

Die Sertoli-Zellen sorgen für ein günstiges Milieu für die Meiose und Spermienentwicklung durch die Produktion von Tubulusflüssigkeit. Sie enthält im Vergleich zu Blut viele Kaliumionen und weniger Natriumionen und setzt sich weiter aus Karbonat, Magnesiumionen, Chlorionen, Inositol, Glukose, Karnitin, Glyzerylphosphorylcholin, Aminosäuren, Androgenen und weiteren Proteinen zusammen (96).

Außerdem stehen sie in enger Verbindung mit der Hodengröße und der Keimzellanzahl (96). So wird ein Verhältnis von ca. 10 Keimzellen pro Sertoli-Zelle beim reifen Mann beobachtet (131).

### Die Leydig-Zellen

Die Leydig-Zellen befinden sich, wie in Abbildung 3 dargestellt, im interstitiellen Kompartiment des Hodens neben Blutgefäßen, Nerven, Lymphgefäßen, Makrophagen und Lymphozyten. Ihre Entwicklung erfolgt aus Stamm-, fetalen und adulten Leydig-Zellen. Letztere weisen aufgrund ihrer Testosteronproduktion reichlich endoplasmatisches Retikulum und Mitochondrien auf. Sie besitzen einen Androgen-Rezeptor, sodass Testosteron ein positives Feedback zur weiteren Testosteronproduktion bewirkt (96).

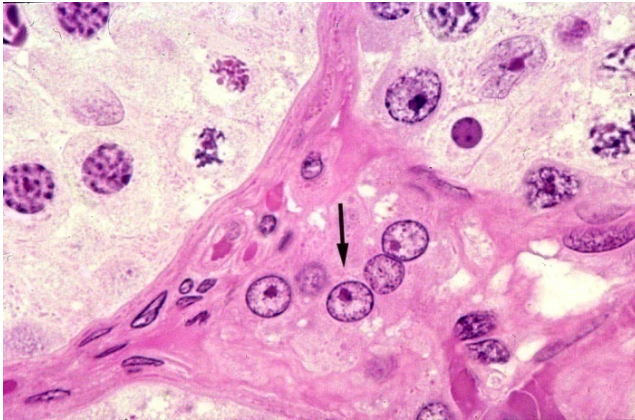


Abbildung 3: Leydig-Zellen (87)

### Die Keimzellen

Die Keimzellen, auch germinative Zellen genannt, durchlaufen innerhalb von 64 Tagen viele Schritte in den Samenkanälchen bis zur Ausreifung zu Spermien. Die Gesamtheit der Prozesse der Spermienproduktion wird als Spermatogenese bezeichnet und kann in vier Phasen unterteilt werden. Abbildung 4 zeigt diese Phasen der Spermatogenese mit den dazugehörigen Keimzellen (96).

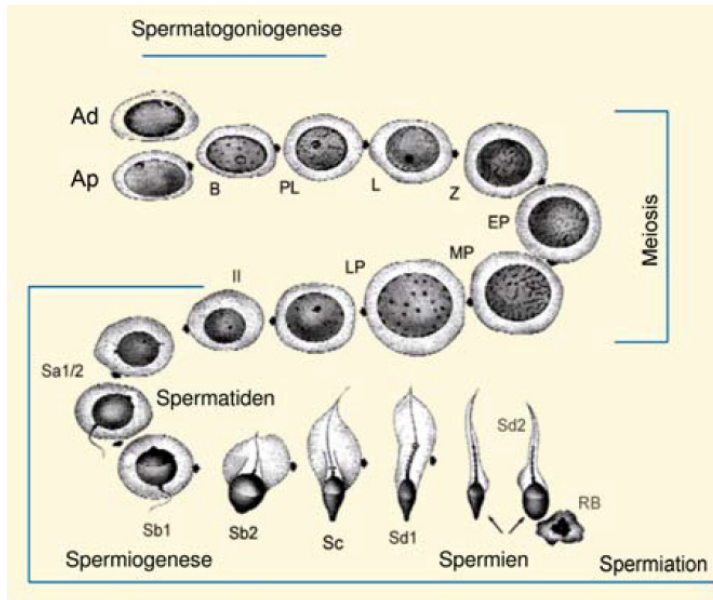


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Keimzelltypen je nach Phase. Ad: A-dark-Spermatogonien (testikuläre Stammzellen), Ap: A-pale-Spermatogonien, B: B-Spermatogonien, PL: präleptotene Spermatozyten, L: Leptotäne Spermatozyten, Z: zygotäne Spermatozyten, EP: frühe pachytäne Spermatozyten, MP: mittlere pachytäne Spermatozyten, LP: späte pachytäne Spermatozyten, II: 2. meiotische Teilung, RB: Residualkörper, Sa1–Sd2: Spermatidenreifungsstadien (96)

In der ersten Phase, auch Spermatogoniogenese genannt, finden multiple Mitosen und die Differenzierung der diploiden Spermatogonien statt, die entweder dem Typ A-dark- oder A-pale-Spermatogonien zugeordnet werden (96). Diese Untertypen unterscheiden sich in der Teilungsfähigkeit, wobei A-pale-Spermatogonien sehr hohe proliferative Eigenschaften besitzen, während A-dark-Spermatogonien nur sehr gering proliferieren, aber als regenerative Reservezellen das Erhalten des Genoms sichern (35). Diese Spermatogonien befinden sich nahe der Basalmembran und können nicht in das adluminale Kompartiment gelangen, weil sie nicht in der Lage sind, die Barriere der Sertoli-Zellen zu passieren (53). Ein Teil der A-pale-Spermatogonien differenziert sich als B-Spermatogonien und ist bereit für die weitere Differenzierung (53).

Die zweite Phase beinhaltet die Ausreifung der germinativen Zellen mittels Meiose. Diese werden dann Spermatozyten genannt und in primäre und sekundäre Spermatozyten unterteilt. Die primären Spermatozyten sind tetraploide Keimzellen vor der Zellteilung und die größten Zellen im Samenkanälchen. Die Meiose beginnt mit der Prophase, welche sich in die Stadien Leptotän, Zygotän, Pachytän, Diplotän und Diakinese unterteilt. Die DNA-Replikation, die Kondensation und Paarung der Chromosomen und die erste Zellteilung finden hier statt. Nach der Leptotänphase kann die germinative Zelle die Barriere der Sertoli-Zellen passieren und im adluminalen Kompartiment die weiteren Stadien durchlaufen. Die neuen sekundären Spermatozyten durchlaufen schnell zwei Zellteilungen ohne DNA-Replikation. Es entstehen vier haploide Spermatiden je Spermatozyt (53).

In der dritten Phase erfolgt eine komplexe Reifung der Spermatiden, die Spermiogenese. Wie in der Abbildung 5 dargestellt, kommt es hier zur Bildung des enzymhaltigen Akrosoms durch Fusion der Golgivesikeln sowie Reifung des Schwanzstücks, sog Flagellums, nach Elongation des Spermatids. Der letzte Schritt ist die Reifungsphase mit der Abstoßung des Zytoplasmas als Residualkörper (96).

Die letzte Phase heißt Spermiation und beschreibt die Freisetzung der Keimzellen in das tubuläre Lumen. Die Sertoli-Zellen ermöglichen zusammen mit den intermediären Filamenten den Transport der Spermatiden. Erst im tubulären Lumen werden die reifen germinativen Zellen Spermatozoen oder Spermien genannt (96).



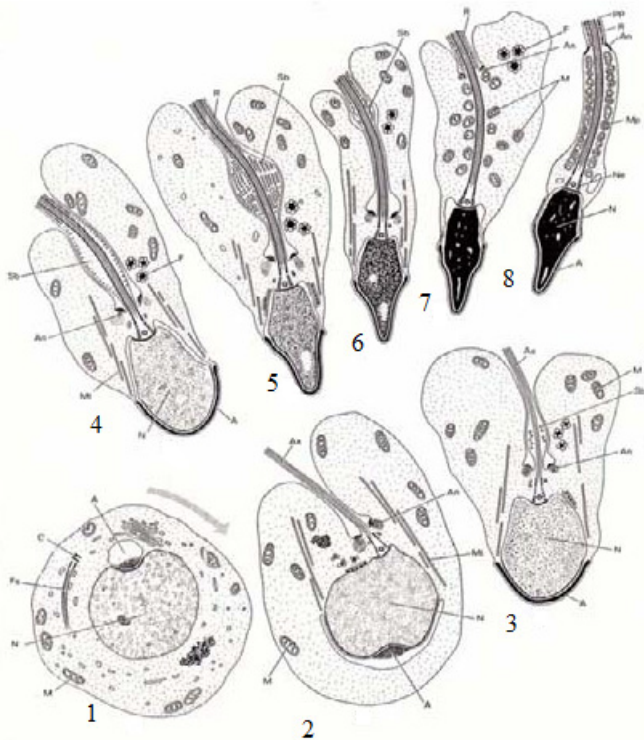


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Ausreifung des Spermatids. Unreifes Spermatid mit runden Zellkern, die Akrosomvesikel hat Nucleuskontakt. (1). Die Akrosomvesikel streckt sich über dem Nucleus. Die Flagellumvesikel hat Kontakt mit dem Zellkern (2). Ausbildung des Akrosoms, Kondensation des Zellkernes und weitere Differenzierung des Flagellums (3–8) (53)

### 2.1.2 Nebenhoden

Der Nebenhoden, sog. Epididymis, besteht aus einem geschlängelten Tubus mit der Gesamtlänge von 5-6 m und ist für die Ausreifung, Lagerung und den Transport der Spermien zuständig. Die Spermienreserve der Nebenhoden beträgt ca.  $440 \times 10^6$  Spermatozoen (48). Die zuerst immobilen Spermien werden mit der Tubulusflüssigkeit der Sertoli-Zellen durch hydrostatische Druckdifferenz, ziliare Propulsion und peristaltische Kontraktionen zu den Nebenhoden befördert. Die für die Ausreifung der Spermien benötigten Substanzen u.a. L-Carnitin, Myoinositol, Glyzerylphosphorylcholin und  $\alpha$ -Glukosidase werden androgenabhängig sezerniert. Die Kondensierung dieser Flüssigkeit mittels Resorption von Wasser und  $\text{Na}^+$ -Ionen erfolgt östrogenabhängig (29, 58, 59, 117). Im Verlauf erlangen die Spermien die für die Motilität und Penetration der Oozyten erforderlichen hochfrequenten Schläge ihrer Schwanzstücke. Der Transport durch den epididymalen Ductus bis zum Samenstrang, sog. Funiculus spermaticus dauert 12 Tage (53).

### 2.1.3 Akzessorische Drüsen

Die Prostata oder Vorsteherdrüse besteht aus 30-50 tubuloalveolären Drüsen, die ein farbloses, dünnflüssiges Sekret bilden. Das Prostatasekret enthält Zink, Phospholipide, Spermine und Phosphatasen wie z.B. PSA und entspricht 20 % des Ejakulatssekrets. Diese proteolytischen Enzyme dienen zur Verflüssigung der Samenflüssigkeit 20 min. nach Ejakulation (48).

Die Samenbläschen, sog. Glandulae vesiculosae sezernieren 60 % des Ejakulatsvolumens. Das Sekret enthält reichlich Fruktose, Prostaglandine, Phosphorylcholine und Koagulationsfaktoren. Es ist der Energielieferant für die Spermien und ermöglicht die Samengerinnung. Das Sekret ist leicht alkalisch und dient der Pufferung des sauren vaginalen Milieus (48).

Die Glandulae bulbourethrales, sog. Cowper Drüsen, und Glandulae urethrales, sog. Littre-Drüsen sezernieren alkalisches glykoproteinreiches Sekret in die penile Harnröhre (48).

## 2.2 Hormonhaushalt beim Mann

### 2.2.1 Die Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden-Achse

Im Hypothalamus werden Gonadotropin-releasing-Hormone (GnRH) produziert und pulsatil sezerniert (48). Die Axonfortsätze des Hypothalamus erreichen ein Pfortadersystem in der Eminentia mediana. Diese Stelle liegt außerhalb der Blut-Hirn-Schranke und kann deswegen von im Blut zirkulierenden Hormonen erreicht werden. Die GnRH können dann durch ein nachfolgendes Kapillarplexus zu der Hypophyse gelangen (96).

Der Hypophysenvorderlappen, auch Adenohypophyse genannt, enthält 15 % Gonadotropinproduzierende Zellen. Diese produzieren das luteinisierende Hormon (LH) und das follikelstimulierende Hormon (FSH). Die Hypophyse enthält 200 IU FSH und 700 IU LH gespeichert in den Granula, wobei ein Teil konsekutiv sezerniert wird. Die Wirkung von GnRH auf die Adenohypophyse wird durch einen spezifischen Rezeptor vermittelt. Nach der Bildung eines Hormon-Rezeptor-Komplexes kommt es zu einem Kalziuminflux in der Zelle. Der hohe intrazelluläre Kalziumspiegel führt zur Exozytose der Gonadotropine aus den Granula und stimuliert zur weiteren Gonadotropinsynthese. Die Sekretion von LH und FSH ist pulsatil, ausgeprägter bei LH (96). In den ersten Lebensjahren ist die Konzentration der Gonadotropine im

Blut sehr niedrig. Die pulsatile Sekretion setzt zum ersten Mal in der Pubertät während des nächtlichen Schlafs ein und die Initiierung der Gametogenese folgt (96).

Die Gonadotropine haben einen absoluten Einfluss auf die Differenzierung von A-pale-Spermatogonien in B-Spermatogonien (74). Ein Gonadotropinmangel verursacht die Apoptose der Keimzellen und einen nachfolgenden Spermatogonienverlust (110). LH stimuliert die Leydig-Zellen zur Produktion von Testosteron, während FSH auf die mit FSH-Rezeptor ausgestatteten Sertoli-Zellen wirkt. Testosteron seinerseits stimuliert die Ausreifung der testikulären Keimzellen (96). Abbildung 6 zeigt eine schematische Darstellung dieser Rückkopplungsmechanismen.

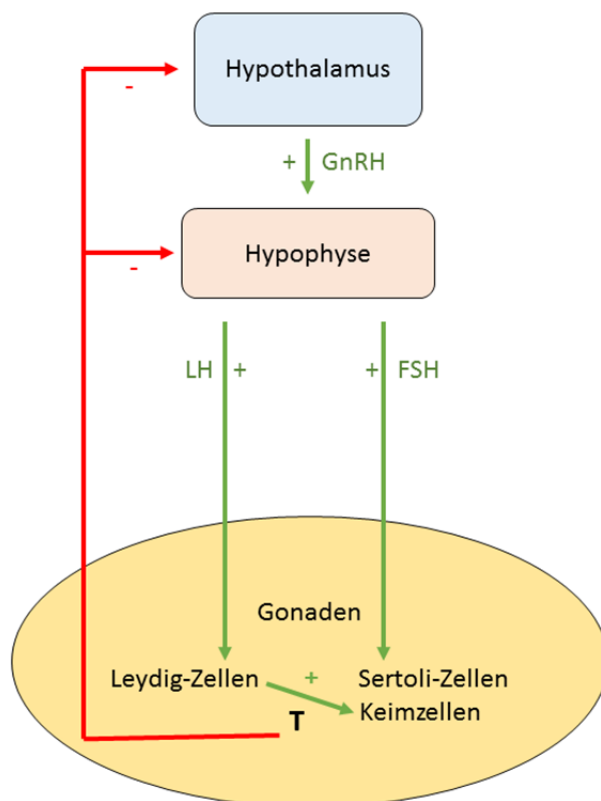


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden-Achse. Stimulation (+) und Hemmung (-). GnRH: Gonadotropin-releasing-Hormon; LH: Luteinisierendes Hormon ; FSH: Follikel-stimulierendes Hormon ; T: Testosteron

Der Rückkopplungsmechanismus der peripheren Hormone auf die GnRH-Freisetzung wird über das Kisspeptin-GRP54-System reguliert. Das Kisspeptin-GRP54 System basiert auf Kisspeptin-produzierenden Neuronen im Hypothalamus und GPR54-Rezeptoren an den GnRH-Neuronen. Die positive oder negative Rückkoppelung der Freisetzung von GnRH finden in unterschiedlichen Nuclei des Hypothalamus statt (104). Außerdem können Östrogene, Ge-

stogene und Androgene über spezielle Rezeptoren die Ausschüttung von Gonadotropine hemmen.

### 2.2.2 Testosteron

Testosteron kommt beim Mann zu 95 % aus den Hoden, zu einem geringen Anteil aus den Nebennieren. In den Hoden werden 6 bis 7 mg Testosteron am Tag von den Leydig-Zellen aus der Vorläufersubstanz Cholesterin synthetisiert. Cholesterin wird durch Endozytose von Low-density-Lipoproteine (LDL) in die Zelle aufgenommen oder aus Acetyl-Coenzym-A de novo synthetisiert (96).

Testosteron unterliegt einem zirkadianen Rhythmus mit einem 20 bis 40 % höheren Testosteronspiegel in den Morgenstunden als am Abend; so liegt die normale Testosteronkonzentration während der ersten Tageshälfte zwischen 12 und 40 nmol/l. Das Testosteron liegt im Blutplasma zu 98-99,5 % gebunden vor, 44 % an das Sexual-Hormon-bindende-Globulin (SHBG) und 54 % an anderen Proteinen, v.a. Albumin. Diese Proteine ermöglichen den Transport von Androgenen zu den Zielorganen. Das Testosteron löst sich von dem Bindungsprotein erst in den Kapillaren und diffundiert in die Zelle durch die Membran. Ungebundenes Testosteron liegt nur zu 2 % vor und kann als freies Steroid in die Zelle diffundieren (96).

Das Testosteron bleibt für 30 Min. im Blut (HWZ 12 Min.) und wird durch das Enzym 5 $\alpha$ -Reduktase zu dem hochaktiven Dihydrotestosteron (DHT) oder durch Aromatasen in 17 $\beta$ -Östradiol umgewandelt. Androgene wie DHT und T binden intrazellulär an den Androgenrezeptor (AR). Nach Bildung eines Androgenrezeptor-Ligand-Komplexes und Eindringen des Komplexes in den Zellkern bindet dieser an spezifische DNA-Sequenzen mithilfe von Zinkfingern und stimuliert die Gensynthese (Nieschlag, Behre et al. 2009).

### 2.2.3 Biologische Wirkung von Androgenen

Die Wirkung von Androgenen ist aufgrund ubiquitärer androgener Rezeptoren vielfältig. Die Geschlechtsdeterminierung unterliegt genetischen Transkriptionsfaktoren, u.a. SOX-9 und FGF9, die das männliche Geschlecht fördern und SRY „sex determining gene of the Y-chromosome“, das eine Unterdrückung der weiblichen Faktoren bewirkt. Die Gonadenentwicklung ist androgenabhängig, so werden der Descensus testis, die Wanderung der

Hoden, die Entwicklung der Prostata und die Reifung des Wolff-Ganges durch fetales Testosteron und das Antimüller-Hormon aus den Sertoli-Zellen ab der 8. Gestationswoche in Gang gesetzt. Die höchste Testosteronproduktion erfolgt in der 9. bis 14. Gestationswoche, stimuliert von HCG und fetalen LH. Der Testosteronspiegel des Neugeborenen gleicht dem eines Erwachsenen (12-40 nmol/l), fällt in der 1. Lebenswoche ab, erreicht einen Gipfel im zweiten Monat und fällt wieder ab. Zu einem späteren Zeitpunkt, ab dem siebten Lebensjahr steigt die Androgenproduktion aus der Nebennierenrinde. In der Pubertät kommt es zu einer pulsatilen Sekretion von LH. Unter Androgeneinfluss kommt es zur Entwicklung der externen Geschlechtsorgane, einer Virilisierung und einem Wachstumsschub (96).

In den Hoden sind Androgenrezeptoren in den Sertoli-Zellen, den peritubulären Zellen und in den Leydig-Zellen. Die Keimzellen besitzen keinen Androgenrezeptor. DHT ist neben Testosteron und Östrogen das wirksamste Metabolit in den Nebenhoden, in der Vas deferens, in der Samenblase und in der Prostata. Östrogen bindet an den Östrogenrezeptor in der Prostata und stimuliert das Wachstum. Das Peniswachstum korreliert mit der Testosteronkonzentration der Pubertät, danach kommt es zur Rückbildung der Androgenrezeptoren (96).

Testosteron führt zu einer Zunahme der Muskelmasse durch Hypertrophie der Muskelfibrillen in glatter und quergestreifter Muskulatur sowie im Herzmuskel, hingegen führt Testosteronmangel zur Atrophie der Muskulatur (96).

Androgene und Östrogene führen zu einer verstärkten Mineralisation in den Knochen. Testosteron stimuliert den Knochenaufbau und Östradiol den Knochenabbau und die Rückresorption. Testosteron führt in der Pubertät zu einem vermehrten Längenwachstum, bis es abhängig vom Testosteronspiegel zum Verschluss der Epiphysen und Wachstumsstopp kommt. Defekte an der Aromatase oder Östrogenrezeptor verhindert den Verschluss der Epiphysenfugen. Niedrige Testosteron- oder Östradiol-Konzentrationen führen zu einer verminderten Knochendichte und Osteoporose (96).

In Bezug auf die Haut stimulieren Androgene das Wachstum der Talgdrüsen und die Sebumproduktion, vor allem im Gesicht, oberen Rücken und Brust. Östrogene senken hingegen die Sebumproduktion. Die Androgensensitivität der Haarfollikel ist von der Lokalisation abhängig, z.B. hoch im Achsel- und Schambereich, während im Bart- und Brustbereich höhere Androgenkonzentrationen notwendig sind. Das Kopfhair ist sowohl von genetischen

Faktoren als auch vom Androgen-Rezeptor (AR) und Testosteronspiegel anhängig. Eine hohe 5 $\alpha$ -Reduktase ist mitverantwortlich für den Rückgang des frontotemporalen Ansatzes, hingegen führen ein Defekt in AR, 5 $\alpha$ -Reduktase-Mangel oder Hypogonadismus nicht zu diesem Effekt. Die CAGs-Repeats des AR-Gens stehen in Zusammenhang mit dem Haaranatz; so führen kurze CAGs zur Glatzenbildung (96,109).

Die Stimme wird direkt vom Testosteron beeinflusst. Während der Pubertät wächst der Kehlkopf um ca. 1 cm und dementsprechend wachsen die Stimmbänder, die für eine tiefere Stimme sorgen. Die Stimmtiefe korreliert mit der Dauer der Pubertät. Nach der Pubertät verschwinden die Androgen-Rezeptoren und die erreichte Stimmlage bleibt. Die Verknöcherung des Kehlkopfs spielt eine wichtige Rolle in der Entwicklung einer geschlechtsspezifischen Stimmlage (28).

Im zentralen Nervensystem (ZNS) wird Testosteron zu DHT umgewandelt. Je nach Hirngebiet ist die Enzymaktivität und Rezeptorverteilung unterschiedlich. Schon während der Schwangerschaft wird das ZNS geschlechtsspezifisch beeinflusst. Das Kind bekommt eine Geschlechtsidentität bereits intrauterin. Beim Mädchen entwickelt sich das Gehirn weiblich bedingt durch das Fehlen von Testosteron. Androgene tragen zum männlichen Charakter mit aggressivem Verhalten, Entschlusskraft, Unternehmungslust und Konzentrationsfähigkeit, räumlicher Orientierungsfähigkeit und mathematischem Denken bei. Testosteron scheint kortikale Netzwerke zu aktivieren und so neuroprotektiv bei Demenz zu wirken. Die Libido und die sexuelle Aktivität korrelieren eng mit dem Testosteronspiegel. Einen Testosteronmangel äußert sich in Antriebsschwäche, depressiver Stimmung, Libidoverlust und sexueller Inaktivität (96). Außerdem korreliert er mit dem Auftreten von depressiven Störungen (133). Eine Testosteronsubstitution führt zu einem vermehrten Glucosemetabolismus in bestimmten Gehirnregionen (132).

Metabolisch kann bei niedrigen Testosteron- oder Östradiol-Konzentrationen eine gestörte Glukosetoleranz entstehen (115). Männer mit einem Aromatasemangel entwickeln ein dysmetabolisches Syndrom mit u.a. einer Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2 (73). Diabetes mellitus und das metabolische Syndrom sind Risikofaktoren für Hypogonadismus. Bei einem Testosteronmangel erhöht sich der Plasminogenaktivator Typ 1 und es kommt zur verminderten Fibrinolyse mit nachfolgender Thrombenbildung. Bei Testosterongabe kommt es langfristig zu einer Kontraktion der Gefäße, Gefäßumbau und renaler Hypertension, dies trägt zur Entstehung von Arteriosklerose bei (96). In der Leber wirken Testosteron

und Östrogene antagonistisch bei der Synthese von SHBG. Die Konzentration von High-Density-Lipoproteine (HDL) steigt bei einer Testosteronsuppression an. Außerdem wirken Androgene direkt auf hämatopoetische Zellen mit einer gesteigerten Synthese von Häm und Globin und zu einer gesteigerten Erythropoietinsynthese (96).

## 2.3 Physiologie der Reproduktion: Fertilisation der Eizelle

Die Fertilisation beginnt mit der Verschmelzung der männlichen und der weiblichen haploiden Keimzellen. Faktoren wie der Transport der Gameten und die biochemische und morphologische Entwicklung beider spielen eine große Rolle.

Die Spermien verlassen die Nebenhoden, werden in den Samenstrang weiterbefördert und mischen sich im weiteren Verlauf mit dem Seminalplasma, dem sog. Sperma. Der Spermaausstoß erfolgt in 3 Phasen. In der ersten Phase tritt wenig Flüssigkeit aus den bulbourethralen Drüsen, die bereits Spermien beinhalten kann. Die meisten Spermien werden in der zweiten Phase mit der größten Menge an Seminalplasma aus den Vesikaldrüsen und den Prostatastrüsen ausgeschüttet. In der dritten Phase wird eine kleine Menge Sperma aus den Vesikaldrüsen ausgeschüttet. Das Spermium wandert von der Vagina über den Zervix zum Uterus, um dann aufsteigend zum Eileiter über eine Strecke von insgesamt ca. 15 cm. Auf diesem langen Weg erfolgt die Kapazitation, womit das Spermium die Fähigkeit zur hyperaktivierten Motilität und zur Akrosomreaktion auf der Zonaoberfläche erst gewinnen muss (58). Außerdem müssen die Dekapazitationsproteine, Oberflächenproteine aus dem Nebenhoden und den Samenblasen entfernt werden (24, 47).

Eine Minute nach dem Eintritt des Spermas in die Vagina bildet sich unter der Wirkung des zinkbindenden Proteins Seminogelin I und Fibrinogenase eine Koagel (69, 128). Nach 20 Minuten beginnt die Liquifizierung oder Verflüssigung dieser Koagel durch fibrinolytische Enzyme u.a. das PSA. Dies fördert den Transport der Spermien in Richtung des Uterus (68). Eine progressive Spermiummotilität und eine normale Morphologie des Kopfes sind essenzielle Voraussetzungen für die Wanderung zum Fertilisationsort. Nach Aufstieg in die Tuben werden sie an den Tubenepithel angeheftet. Die Hyperaktivität, kraftvolle Schläge des Flagellums ohne progressive Bewegungen, bewirkt die Ablösung des Spermiums aus dem Tubenepithel und sorgt für eine hohe Durchdringungskraft des Spermiums (96). Die Migration zur Eizelle, sog. Oozyte in der Ampulla basiert wahrscheinlich auf einem Temperaturgradi-

enten, dem sog. Thermotaxis (12). Die Eizelle oder Oozyt befindet sich in einer Granulosa-zellschicht, der sog. Cumulus oophorus. Diese sezernieren Substanzen, die eine Chemotaxis hervorrufen (113). Das Spermium kann mit der gewonnenen Hyperaktivitätskraft und lytischen Enzymen durch den Cumulus oophorus eindringen (32).

Die Akrosomreaktion findet in der Hüllschicht der Eizelle, der sog. Zona pellucida statt. Eine frühzeitige Akrosomreaktion vor den Cumulus verhindert die Durchdringung weiterer Schichten (70). Die Spermienmembran bindet primär an der Plasmamembran durch Rezeptoren an ZP3-Proteinen (56), dies verursacht eine Umverteilung der zytoskeletalen Strukturen, die Fusion der äußeren Akrosommembran mit der Plasmamembran und die Bildung und Freisetzung von Vesikeln (23). Lösliche Proteasen werden freigesetzt und membrangebundene Proteasen wie z.B. Acrosin und Pro-Acrosin werden in den vorderen Kopfbereich exponiert und nehmen an der sekundären Bindung und Penetration der Zona pellucida teil. Die Zona pellucida wird teilweise abgebaut und zeigt jetzt ZP2-Proteine, an denen die Spermien anbinden (41). Nach der Migration von membrangebundenen Antigen sind die Äquatorialregion des Akrosoms und die postakrosomale Region für die Spermium-Vitellus-Fusion bereit. Die Eizelle wird aktiviert und die Meiose mit der Abstoßung des zweiten Polkörperchens und Bildung des Pronukleus vervollständigt.

Die Spermienmembran fusioniert mit der Eimembran unter Bildung einer Mosaikmembran für die Zygote, danach dringen der Spermienkopf, Mittelstück und Schwanz in das Ooplasma ein. Unter Kalziumsignalen wird die Exozytose der Kortikalgranula der nicht fertilisierten Eizellen stimuliert und so eine Polyploidie verhindert. Die Granula fusioniert mit der Vitellinmembran und verursacht eine schnelle Blockade gegen Polyspermien. Die Granula diffundieren zur Zona pellucida und wandelt ZP3 und ZP2 um, sodass Spermien keine Bindungsstellen mehr zur Verfügung haben (96). Das Chromatin des Spermiums dekondensiert und bildet seinen Pronukleus. Beide Pronuklei kommen zusammen und treten in die Prophase der ersten Teilung (Syngamie). Die Mikrotubuli werden organisiert und es kommt zur Metaphase, Bildung der Zygote, der Morula und des Blastozysts. Die Implantation im Uterus erfolgt ca. 19-23 Tage nach Fertilisation.



## 2.4 Kontrazeption

Der Begriff Kontrazeption wird von der NCBI definiert als die Vorbeugung der Befruchtung der Eizelle durch ein Spermium. Als Empfängnisverhütung beinhaltet sie alle Methoden, die die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft verringern. Diese zahlreichen Methoden werden je nach geografischem, sozialem und kulturellem Umfeld angewendet und weisen eine sehr unterschiedliche Zuverlässigkeit auf.

Die Ansatzpunkte liegen in der Verhinderung der Entstehung einer befruchtungsfähigen Eizelle und/oder befruchtungsfähigen Spermien, der Verhinderung der Befruchtung der Eizelle durch Spermien oder der Verhinderung der Einnistung einer befruchteten Eizelle.

Die Kontrazeption kann in vorübergehend oder permanent unterteilt werden. Eine weitere Unterteilung erfolgt nach natürlichen Methoden ohne Hilfsmittel oder die Anwendung von Hilfsmitteln, sogenannten Kontrazeptiva.

Das Maß für die Zuverlässigkeit der Verhütungsmethode wird mithilfe des Pearl-Index (PI) berechnet. Der Pearl-Index wurde von dem amerikanischen Wissenschaftler Raymond Pearl beschrieben als die Gesamtzahl der aufgetretenen Schwangerschaften bei 100 sexuell aktiven Frauen innerhalb eines Jahres. Hier unterscheidet man die theoretischen Werte (t) nach korrekter Anwendung und die praktischen Werte (p) bei typischer Anwendung. Die größte Ursache des Versagens sind Anwendungsfehler. Der Pearl-Index beträgt ohne Kontrazeption 85% (67).

Die totale Fertilitätsrate oder Gesamtfruchtbarkeitsrate ist ein demografisches Maß und beschreibt die Zahl der Kinder, die eine Frau im Laufe ihres Lebens zur Welt bringt. Diese schwankt stark länderabhängig und wird durch die ungleichmäßigen Geschlechterverhältnisse der Geburten und Kindersterblichkeit beeinflusst. Eine totale Fertilitätsrate von 2,1 Kindern pro Frau bedeutet, dass die Bevölkerung konstant bleibt. Dahingegen ist ein größerer Wert ein Hinweis dafür, dass die Bevölkerung wächst und das Durchschnittsalter sinkt. Beispiele hierfür sind das Land Niger mit 6,89 auf Platz 1, gefolgt von Ländern wie Mali, Burundi, Somalia, Uganda, Burkina Faso. Ein niedrigerer Wert, wie zum Beispiel 1,43 in Deutschland, weist darauf hin, dass die Bevölkerungszahl abnimmt und das Durchschnittsalter steigt (27).

In der Bundesrepublik Deutschland fand seit den 1960er Jahren mit der Einführung der Pille eine Wende hinsichtlich des bisher stabilen Kinderwunsches statt. Die Anwendung dieser Methode führte tendenziell zu einer konstanten Abnahme der Anzahl an Kindern pro Paar (19).

Die Kontrazeption ist ein Teil der Familienplanung, die seit der internationalen Konferenz über Menschenrechte in Teheran im Jahr 1968 als Recht anerkannt wurde. Weiterhin wurde bei der Weltbevölkerungskonferenz von Kairo 1994 das konkrete Ziel, die universellen Zugänge zur reproduktiven Gesundheitsversorgung einschließlich Familienplanung bis 2015 zu erreichen, gesetzt. Dieses Ziel gehört auch zu den Millennium-Entwicklungszielen.

### 2.4.1 Aktuelle Verhütungsmethoden in der Gesellschaft

Die Verhütungsmittel werden je nach Typ in natürliche, mechanische, chemische, hormonelle oder operative Verhütungsmethoden unterteilt.

Die natürliche Familienplanung basiert auf dem Erkennen von fertilen Phasen der Frau und dem Vermeiden von Geschlechtsverkehr in diesem Zeitraum, d.h. eine periodische Abstinenz von ca. 15 Tagen pro Zyklus. Die höchste Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft findet sich 6 Tage vor der Ovulation bis zum Tag der Ovulation. Die Kalender- oder Knaus-Ogino-Methode berechnet die fruchtbaren Tage anhand der Zyklendauer innerhalb von 6 Monaten. Diese Methode ist mit einem Pearl-Index von 20-40 sehr unzuverlässig. Die Temperaturmethode basiert auf beobachteten Veränderungen der Basaltemperatur während eines Menstruationszyklus. 1-3 Tage nach der Ovulation steigt unter Gestageneinfluss die Basaltemperatur an. Die unfruchtbaren Tage beginnen am 3. Tag der Temperaturerhöhung ( $> 0,2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ) und enden 8 Tage vor dem Temperaturanstieg. Der Pearl-Index liegt bei 1,2-6,6. Die Billing- oder Schleimhautbeobachtungsmethode berücksichtigt die Veränderungen des Zervixschleims, der dünn, durchsichtig und fadenziehend an den fruchtbaren Tagen wird. Hier liegt der Pearl-Index bei 2,2-14,7. Die Hormonmessungsmethode kann anhand von LH- und Östrogenmessungen im Urin die fruchtbaren Tage mittels eines Monitors anzeigen. Außerdem kann das Stillen postpartum durch eine Hemmung der Gonadotropinen zu einer temporären Empfängnisverhütung führen. Amenorrhöische Frauen haben einen 98 %-igen Schutz in den ersten 6 Monaten, menstruierende Frauen haben dagegen nur 3 Monate Schutz (20).

Die mechanische Verhütungsmethode, die sog. Barrieremethode, beinhaltet die Nutzung von Kondomen mit einem Pearl Index von 3,0 (t) bis 13,9 (p), das Diaphragma mit einem PI von 6(t) bis 12,1(p) und zervikale Methode u.a. das weiblichen Kondom mit einem PI von 5(t) – 22(p), die Portikappe, Lea´s Shield mit niedrigerem Pearl-Index und der kontrazeptive Schwamm mit einer Versagerquote von 9-27 % (20).

Zu den chemischen Verhütungsmethoden gehören zahlreiche Spermiziden in Form von Salben, Cremes, Gels, Schaumsprays, Zäpfchen oder als Vaginalfilm. Zu den meistbenutzten Substanzen gehören die Tenside Nonoxynol-9 oder Oxtoxynol ggf. in Begleitung von organischen Säuren. Der PI beträgt 21 (67). Außerdem gehören die intrauterinen Spiralen aus Kupfer zu dieser Gruppe, weil sie einen spermiziden Effekt durch die Produktion von Zytokinen bedingen. Der Pearl-Index der Spiralen variiert unter den Modellen, im ersten Jahr im Durchschnitt mit einem PI von 3 aufgrund Expulsion, danach allerdings mit sehr gute Langzeiteffizienz PI 1,5 (20).

Die hormonelle Verhütungsmethoden für Frauen basieren auf Kombinationspräparaten aus einem Östrogen, meist Ethinylestradiol, und einem Gestagen oder einem reinen Gestagenpräparat. Diese Ovulationshemmer verursachen die Suppression der Freisetzung von GnRH, Gonadotropinen und endogenen Sexualsteroiden durch einen negativen Feedbackmechanismus. Gestagene sorgen für eine Störung des Zervixschleims und des Tubentransports sowie eine vorzeitige sekretorische Transformation des Endometriums. Diese Kombinationspräparate haben einen niedrigen PI von 0,2-0,6 (t), während die Gestagenpräparate einen PI von 0,7 besitzen. Langezeitgestagene mittels intramuskulärer Applikation je 3 Monate mit einem PI von 0,3 oder 3-Jahres-Gestagenimplantate mit einem PI von 0,04 kommen auch zum Einsatz (20,67).

Operative Verhütungsmethoden sind bei den Frauen die Tubenligatur mit einen PI von 0,7-3,6 je nach Methode und bei den Männern die Vasektomie mit einem PI von 0-2,2. Die volle kontrazeptive Wirkung der Vasektomie setzt aufgrund einer Restanzahl der Spermien erst 3 Monate nach dem Eingriff ein. Bei erneutem Kindeswunsch ist eine Refertilisation mittels Mikrochirurgie möglich (20).

Die Prävalenz der Verhütungsmethode in Deutschland im Vergleich mit der Welt ist in Abbildung 7 dargestellt. Deutlich wird, dass die Pille und das Kondom die beliebtesten Verhütungsmittel in Deutschland sind. Weltweit lässt aber jede Dritte Frau eine Sterilisation

durchführen. Vor allem im China, Indien und Lateinamerika wird diese Verhütungsmethode am häufigsten gewählt (26, 118, 119).

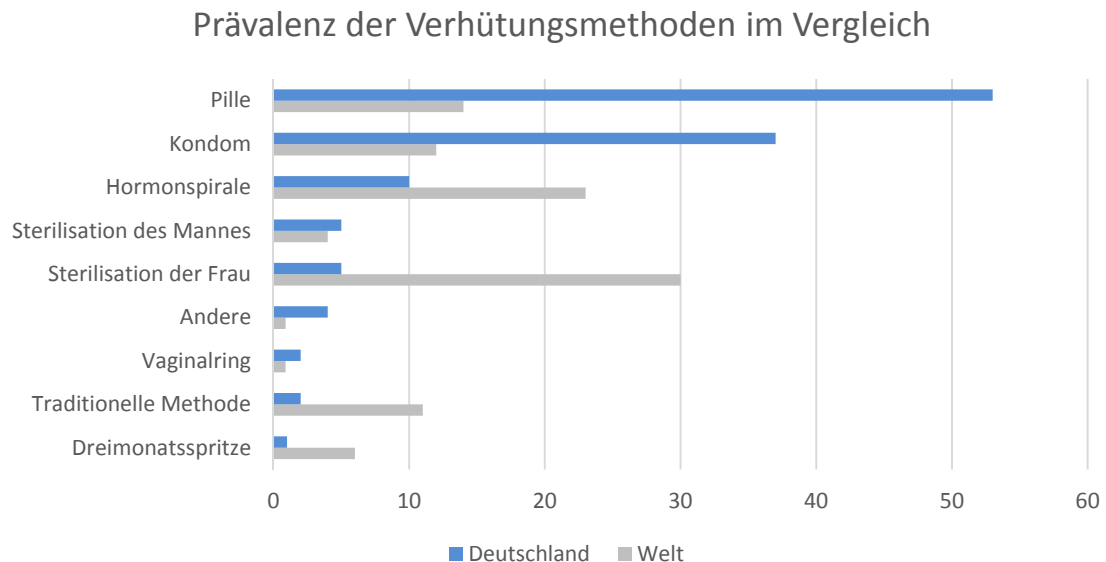


Abbildung 7: Prävalenz der Verhütungsmethoden im Vergleich

## 2.4.2 Die hormonelle Kontrazeption beim Mann

Nach der weltweit verbreiteten und gut akzeptierten hormonellen Kontrazeption bei der Frau folgte die Entwicklung einer hormonellen Kontrazeption für den Mann. Diese Forschung liegt im Fachbereich der Andrologie. Erst im Jahr 1976 wird die deutsche Gesellschaft zum Studium der Fertilität und Sterilität des Mannes gegründet und 1991 die Zusatzbezeichnung Andrologie anerkannt. 1997 wurde das Weimarer Manifest zur männlichen Empfängnisverhütung bei einem Gipfelgespräch mit Experten und Wissenschaftlern aus der ganzen Welt verabschiedet. Es handelt sich hier um einen Appell an die Pharmaindustrie, Politiker und Forschungsorganisationen zur Erforschung anderer Optionen zur männlichen Verhütung.

Der Wissenstand, der Wunsch und die Haltung der Männer bezüglich der Kontrazeption wurden in mehreren multizentrischen Studien untersucht. Ca. 50-83 % der Männer verwendeten ein Verhütungsmittel und entschieden über die Wahl des Verhütungsmittels zusammen mit ihrer Partnerin. Die Bereitschaft für die Anwendung einer hormonellen Verhütungsmethode lag im Durchschnitt bei 55 %, aber mit Schwankungen zwischen 29-71 % je nach Staatsangehörigkeit. Religiöse und sozioökonomische Faktoren spielten eine Rolle

(51). Diese Forderung der Männer zur Selbstbestimmung ihrer reproduktiven Fähigkeit hängt mit der aktiven Beteiligung an der Familienplanung zusammen (134). Bereits 1999 stieg in den USA die Anzahl der männlichen Patienten in 53 % der Beratungsstellen zur Familienplanung (37).

Ein wichtiger Aspekt der männlichen hormonellen Kontrazeption ist die Akzeptanz der Methode in der Partnerschaft. So wurden die Akzeptanz und das Vertrauen der Frauen auf die Übernahme der Verantwortung ihrer Männer in China, Schottland und Südafrika untersucht. Mehr als 65 % der Frauen glauben, dass die Frauen eine zu große Verantwortung für die Verhütung in der Partnerschaft übernehmen. Zwischen 71 und 90 % Frauen befürworteten die Übernahmen der Verantwortung ihrer Männer. Der Bereitschaft der Frauen, eine Methode zur männlichen Kontrazeption anzuwenden, lag im Durchschnitt bei 75 %, aber nur bei 40 % bei farbigen Frauen in Südafrika. Nur 2 % der Frauen würden ihrem Partner in diesem Fall nicht vertrauen. Generell zeigt sich eine hohe Akzeptanz der Methode bei den Frauen (39). Eine andere Studie zeigte, dass 92 % glauben, dass beide Partner zusammen über die Verhütung entscheiden sollten und 75 % würden diese hormonelle Methode ausprobieren (85).

Neue hormonelle Methoden unterliegen hohen Anforderungen, diese sollten effektiv, sicher, reversibel, leicht anwendbar, gut verträglich, nebenwirkungsarm, nicht teratogen sowie finanziell möglich und leicht zugänglich sein (134).

Das Prinzip der männlichen hormonellen Kontrazeption beruht, wie Abbildung 8 dargestellt, auf einer vollständigen Blockierung der Spermienproduktion durch eine Hemmung der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse mittels exogener Sexualsteroiden. Bei exogener Gabe von Testosteron und Gestagenen wird die Sekretion von GnRH im Hypothalamus und der Gonadotropine in der Hypophyse gehemmt. LH und FSH werden aufgrund fehlender Stimuli nicht ausgeschüttet. Ohne LH- und FSH-Stimulation werden die Testosteron- und Spermienproduktion gestoppt. Der entstandene Mangel an endogenem Testosteron wird mittels exogenem Testosteron ausgeglichen. Schließlich kommt es zu einer verminderten Spermienkonzentration unter 15 Mio. pro ml, der sog. Oligospermie, dann zu einer schweren Oligospermie, definiert als eine Spermienkonzentration von weniger als eine Mio. Spermien pro ml und schließlich zu einer Azoospermie, einem Fehlen der Spermien im Ejakulat.

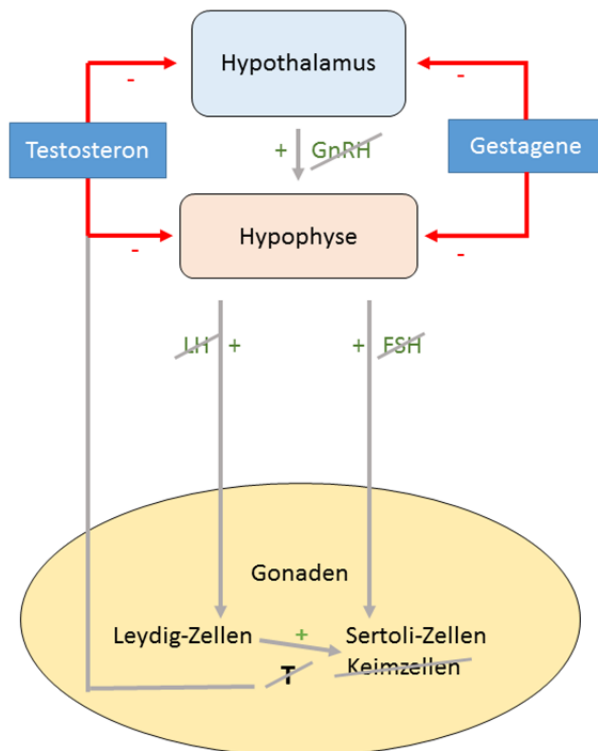


Abbildung 8: Schematische Darstellung der hormonellen männlichen Kontrazeption mittels exogem Testosteron und Gestagenen. GnRH: Gonadotropin-releasing-Hormon; DHT: Dihydrotestosteron; LH: lutenisierendes Hormon; FSH; Follikelstimulierendes Hormon

### Monotherapie

Testosteron als Monopräparat zeigte bereits in den 30er Jahren diesen Effekt (50). Die Erforschung seines Einsatzes zur männlichen Kontrazeption begann erst in den 70er Jahren. Der Versuch einer oralen Darreichungsform zeigte einen Anstieg des Testosteronspiegels im Blut verglichen mit der parenteralen Gabe mit Testosteron bei Testosteronundecanoat (TU) (93). Eine Azoospermie wurde bei einem von sieben Männern mit einer oralen Dosis von 6 x 40 mg TU täglich erreicht (95). Eine intramuskuläre Injektion von TU wurde in China entwickelt, zunächst mit Teesamenöl als Vehikel (HWZ 20 Tage), dann mit Rizinusöl (Castor oil) für eine verbesserte HWZ von 33,9 Tagen (18). Eine Weiterentwicklung von der Schering AG eingeführt unter dem Handelsnamen Nebido<sup>®</sup> wies eine HWZ von  $90 \pm 40$  Tage auf.

Die erste multizentrische Studie der WHO zeigte eine 65 %-ige Azoospermierate bei 200 mg Testosteronenantat (TE) intramuskulär (i.m.) wöchentlich, hier wurde ein Pearl-Index von 0,8 nach einer Effizienzphase von 12 Monaten berechnet (122). Im Vergleich dazu bewirkten 100 mg TE i.m. wöchentlich bei Indonesiern eine Azoospermie von 100 % (7). Eine Studie zur Bestimmung einer ausreichenden Dosis TE zeigte keinen Vorteil der Kontrazeption

mit der intramuskulären Gabe von 300 verglichen mit 100 mg TE (76). Eine weitere Studie bestätigte eine Azoospermierate von 89,2 % bei asiatischen Männern und 66,7 % bei nicht asiatischen Männern bei einer Injektionstherapie mit 200 mg Testosteron wöchentlich (123). Zwar kommt es bei Kaukasiern zu einer initial schnelleren Spermien-suppression, es wird letztendlich eine wenig ausgeprägtere Spermien-suppression als bei Nicht-Kaukasiern erreicht (72). Die Ursache für diesen ethnischen Unterschied ist unbekannt. Entscheidend für eine sichere Kontrazeption ist das Erreichen einer Azoospermie. Wie Abbildung 9 zeigt, ist auch bei einer schweren Oligospermie mit  $\leq 1$  Mio. Spermien pro ml mit einem niedrigen Pearl-Index, ähnlich wie der für die „Pille“ zu rechnen. Hingegen konnte bei einer Oligospermie mit größeren Spermienkonzentrationen eine höhere Schwangerschaftsrate als bei der Benutzung von Kondome gezeigt werden (124).

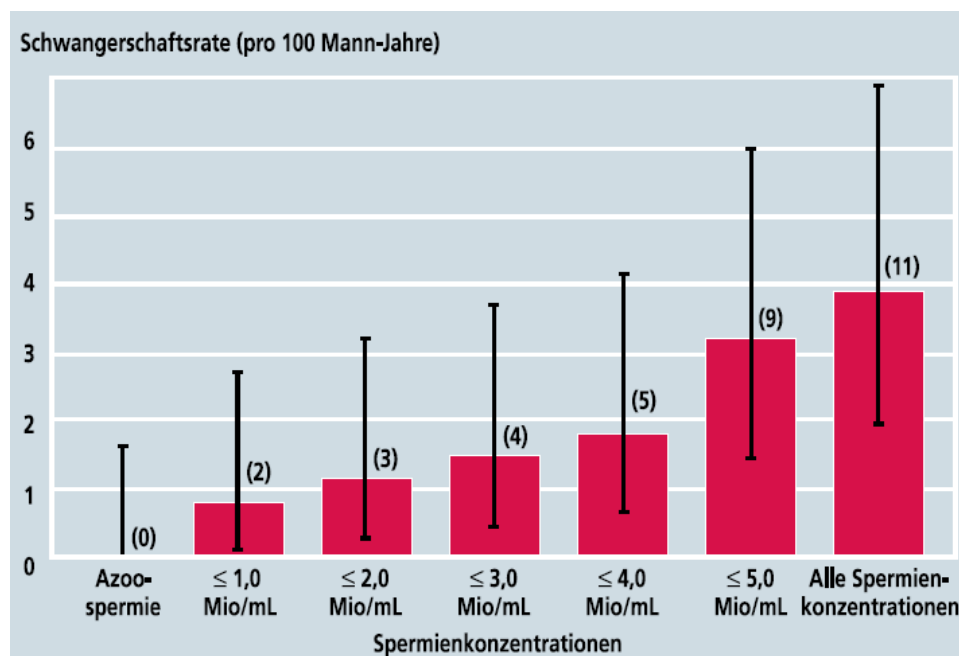


Abbildung 9: Schwangerschaftsrate pro 100 Mann-Jahre (92, 124)

Die nächste Entwicklung waren die Depotinjektionen von 500 mg und 1000 mg TU in einem Zeitabstand von 4 Wochen. 95 % bzw. 100 % der Probanden erreichten eine Azoospermie (129). Ein Rebound-Phänomen mit Wiederauftauchen von Spermien im Ejakulat in der Effizienzphase wurde beschrieben (43). Eine größere Studie mit 500 mg TU monatlich zeigte einen entsprechenden Pearl-Index von 1,1 (42). Erst TU in Rizinusöl zeigte die erwünschten Wirkungen mit längeren Zeitabständen der Injektionen von insgesamt 8 Wochen (107).

Eine andere Darreichungsform war das Einsetzen von Testosteronimplantaten. Die eingesetzten Substanzen sind lang wirksame Testosteronester wie z.B. 19-Nortestosteron und das 7 $\alpha$ -Methyl-19-Nortestosteron mit der gewünschten Suppression der Gonadotropine (66, 114, 120). Eine stärkere Suppression wurde bei asiatischen Männern im Vergleich zu Kaukasiern beobachtet (121). Nachteile waren der chirurgische Eingriff und die häufig beobachtete Extrusion der Implantate (64).

Die transdermale Applikation von Testosteron als Lotion oder Pflaster zeigte eine geringe Effektivität (25, 40) und allergische Reaktionen und Hypersensibilisierungen beim dauerhaften Anwenden (55).

Die supraphysiologische Testosterondosis verursacht eine Reduktion des kardioprotektiven HDL-Cholesterins und Apolipoproteins 1a mit Erhöhung des Arteriosklerosisrisikos (78). Außerdem bewirkt sie eine Reduktion der Kalzium- und 25-hydroxyvitamin-D-Konzentration im Serum und eine Erhöhung des Parathormons. Akne trat sehr häufig auf (10). Nach der Testosterongabe wurde vermehrtes Interesse an Sex angegeben (5). Bei erhöhtem Testosteronspiegel in den ersten 2 Wochen nach TU-Injektion wurden vermehrt Wut, Feindseligkeit und Vitalität sowie eine Müdigkeitsminderung angegeben (98, 99). Eine alleinige Testosterontherapie ist aber aufgrund einer nicht genügenden permanenten Spermien-suppression und vielen unerwünschten Nebenwirkungen nicht durchführbar.

### **Kombinationstherapie**

Die Kombination von Testosteron mit Gestagene- oder GnRH-Analoga ermöglicht eine Verminderung der Testosterondosis. Außerdem kann eine bessere Azoospermierate mit weniger Nebenwirkungen erreicht werden.

GnRH-Analoga werden in Agonisten und Antagonisten unterteilt. Die Agonisten bewirken nach kurzer Gonadotropinstimulation eine Down-Regulation der GnRH-Rezeptoren. Studien zeigten eine unzureichende Gonadotropinsuppression (17). Die GnRH-Antagonisten führen nach kurzer Gonadotropinstimulation zu einer Blockade der hypophysären GnRH-Rezeptoren mit akuter Gonadotropinsuppression. Ein zusätzlich zu TE subkutan täglich verabreichtes GnRH-Antagonist bot keinen Vorteil im Vergleich zu einer wöchentlichen TE-Monotherapie (9). Aufgrund der geringen Wirkdauer von bis zu 2 Wochen und der damit notwendigen Injektionen in kurzen Abständen müssen weitere Entwicklungen noch erfolgen (2, 52)



Die Gestagenanaloga supprimieren die Gonadotropinsekretion und wirken über einen intratestikulären Rezeptor (15, 77). Die erprobten Substanzen im Kombination mit Testosteron sind Levonorgestrel (LNG), Desogestrel, Etonogestrel (ENG), Cyproteronacetat (CPA), Depotmedroxyprogesteronacetat (DMPA), Nestorone (NES), Norethisteronacetat (NETA) und Norethisteronenantat (NETE).

Die Kombination von 100 mg TE/Woche i.m. mit Levonorgestrel (LNG) 500 µg/d p.o. zeigte bessere Azoospermieraten als bei alleiniger TE Gabe, führte aber zur verstärkten Gewichtszunahme und HDL-Abnahme (15). Eine niedrigere Dosierung mit 125 µg LNG verursachte in ca. 90 % eine Azoospermie, die o. g. Nebenwirkungen traten in einem geringen Ausmaß auf (3). Bei oralen LNG in Kombination mit 1000 mg TU i.m. jede 6 Wochen wurde eine hohe Spermien-suppression erreicht, jedoch zeigte diese keinen signifikanten Unterschied zu einer Monotherapie mit 1000 mg TU i.m. (61, 103). Ein anderer Versuch mit einem LNG-Implantat, Norplant II, mit einer Dosis von 160 µg/d in Kombination mit transdermalem Testosteron wurde durchgeführt und ergab eine niedrige Azoospermierate. Erst bei der Kombination von Norplant II mit 100 mg i.m. TE wöchentlich wurden eine hohe Azoospermie von 93 % und eine schwere Oligospermie von 100% erreicht (40). 4 LNG-Implantate mit einer Dosis von 50-100 µg/d und 1000 mg i.m. TU jede 8 Wochen bewirkte eine 100 %-ige Spermien-suppression bei Asiaten (45), eine ähnliche Studien mit LNG- und Testosteron-implantate konnte eine Spermien-suppression bei 89 % Nicht-Asiaten zeigen (121).

Desogestrel (DSG) und sein oral wirksames Metabolit Etonogestrel zeigten eine Suppression von LH, FSH und T um ca. 50 %. Eine zusätzliche Gabe von TE nach 3 Wochen zeigte eine weitere Gonadotropinsuppression und eine sehr gute Spermien-suppression (127). Eine 100 % Azoospermie wurde bei der Behandlung mit 150 µg Desogestrel p.o. täglich in Kombination mit 100 mg TE i.m. wöchentlich (4) und ebenso bei 300 µg Desogestrel p.o. täglich in Kombination mit 50 mg TE i.m. wöchentlich (127) nachgewiesen. Bei einer weiteren Studie mit 300 µg Desogestrel p.o. täglich und monatlichen Injektionsintervallen von 400 mg TD wurde eine Spermien-suppression unter einer Mio. Spermien pro ml bei Asiaten und Kaukasiern erreicht (49,65). Trotz guter spermien-supprimierenden Wirkung kam es aufgrund der aufgetretenen Nebenwirkungen, u.a. Gewichtszunahme, Akne, Depression, Stimmungsschwankungen, Nervosität, Gynäkomastie sowie einer HDL-Abnahme zu mehr als 20 % Studienabbruchern (49). Ein DSG-Implantat sollte niedrige DSG-Konzentrationen ermöglichen und somit die Nebenwirkungsrate verringern. Die Gabe von zwei 68 mg DSG-

Implantaten, Implanon®, mit einer Freisetzung von jeweils 60-70 µg täglich und zwei Testosteron-Implantaten mit insgesamt 400 mg jede 12 Wochen zeigte weniger Nebenwirkungen und eine Azoospermie bei 75 % der Probanden (6). Eine 50 %-ige Erhöhung der Dosen mit zwei 102 mg DSG-Implantaten und 400 mg TD jede 4 Wochen verursachte eine schwere Oligospermie bei 90 % der Probanden (21). Eine weitere Dosiserhöhung mit einem 144 mg High-Release DSG-Implantat mit einer Freisetzung von 257 µg DSG/d in den ersten 3 Monaten und dann 137 µg DSG/d und 1000 mg TU i.m. jede 12 Wochen brachte eine schwere Oligospermie bei 95 % der Probanden. Allerdings traten bei dieser höheren Dosierung verstärkt Nebenwirkungen auf, sodass 11 % der Probanden die Studie abbrachen (89).

Cyproteronacetat (CPA) ist ein potentes antiandrogenes Progesteron, das für die Behandlung von inoperablen Prostatakarzinomen, Flare-Phänomenen bei einer Behandlung mit GnRH-Agonisten sowie Hypersexualität beim Mann zugelassen ist. Die geringe Spermien-suppression bei alleiniger CPA-Behandlung wird bei einer zusätzlichen Gabe eines Androgens deutlich verstärkt. So wurden alle Probanden bei einer Behandlung mit 50 mg DSG p.o. täglich in Kombination mit 100 mg TE i.m. wöchentlich azoosperm. Ein großer Nachteil dieser Behandlung war die Suppression der Erythropoese aufgrund des antiandrogenen Charakters von CPA (79). Ein Versuch mit nur 12,5 mg CPA p.o. und TU 80 mg p.o. täglich zeigte eine unzureichende Spermien-suppression (80). Eine weitere Studie mit 25 mg CPA p.o. und 100 mg TE i.m. wöchentlich zeigte eine 100 %-ige Azoospermierate (81). Ein weiterer Therapieansatz war eine Induktion der Spermien-suppression mit 20 mg CPA p.o. täglich und 1000 mg TU jede 6 Wochen für 12 Wochen und eine Aufrechterhaltung der Suppression mit TU jede 8 Wochen und niedrig dosiertes CPA (2 mg). Eine Spermien-suppression unter 1 Mio. Spermien pro ml wurde bei allen Probanden induziert und aufrechterhalten. Eine Azoospermie wurde bei 82 % der Probanden erreicht. Eine anfängliche Reduktion des Hämatokrits und Hämoglobins zeigte eine Zunahme in der Aufrechterhaltungsphase. Eine Abnahme der HDL-Konzentration und eine Zunahme des Prostata volumens wurden während der Behandlungsphasen nachgewiesen und normalisierten sich nach Absetzen der Therapie (83).

Depotmedroxyprogesteronacetat (DMPA) hat eine additive Wirkung auf die Spermien-suppression einer Testosteron-Monotherapie. Neben der Hemmung der Gonadotropine und des Testosterons wird eine Abnahme der SGBH-Konzentration beobachtet. Die Gabe von 300 mg DMPA i.m. kombiniert mit einem Testosteronimplantat (800 mg) zeigte bei

91 % der Probanden eine Azoospermie. Bei 50 % der Probanden trat eine Steigerung der Libido und bei 10 % milde Akne auf (46). Eine weitere Studie zeigte Symptome eines Testosteronmangels und einen Ausfall der Gonadotropin- und Spermiensuppression beim Einsetzen des Testosteronimplantats jede 6 Monate, die bei einem 4-monatigen Intervall nicht auftraten. Außerdem erreichten 94 % der Probanden Spermienkonzentrationen unter einer Mio. pro ml, bei denen innerhalb 35,5 Personenjahren keine Schwangerschaft auftrat (116). Eine 100 % Azoospermie wurde bei der Kombination von 150 mg DMPA i.m. und 1000 mg TU i.m. jede 8 Wochen erreicht (44). Hingegen wurde bei der transdermalen Gabe von 100 mg Testosteron täglich als Gel zusätzlich zur 300 mg DMPA i.m. eine schwere Oligospermie nur bei 75 % der Probanden erreicht (100).

Nestorone (NES) ist ein nicht androgenes Progesteron, das transdermal verabreicht werden kann. Die Kombinationstherapie von 10 mg Testosteron und 8 mg NES als Gel bewirkt eine schwere Oligospermie bei 88,5 % der Probanden (54).

Das intramuskulär verabreichte Depotprogesteron Norethisteronenantat (NETE) und sein oral wirksames Metabolit Norethisteronacetat (NETA) werden zu dem androgenen Norethisteron hydrolysiert. Dies wird weiterhin zu den antiandrogenen 5 $\alpha$ -Norethisterone und Ethinylöstradiol reduziert (30).

Die Gabe von 10 mg NETA täglich p.o. und 1000 mg TU i.m. jede 6 Wochen zeigte ähnlich gute Ergebnisse, allerdings wurden ein vermehrtes Schwitzen und eine Erhöhung der Leberwerte und Lipidwerte diagnostiziert (63).

Eine alleinige Gabe von 200 mg NETE i.m. zeigte bereits eine schnelle und starke Suppression der FSH, LH, T und SGBH (60). Aufgrund der androgenen Eigenschaften waren keine Veränderungen des Hämatokrits oder der Lipidkonzentration bei einer guten Verträglichkeit zu sehen (60). Eine Änderung der Gerinnungsparameter unter der Medikation mit NETE zeigte einen thrombotischen Effekt, dahingegen wirkte die alleinige Gabe von Testosteron anti-thrombotisch (135). Die Kombination von 200 mg NETE und 1000 mg TU i.m. jede 6 Wochen zeigte eine Azoospermie bei 93 % der Probanden (62). Eine Dosiserhöhung von NETE auf 400 mg zeigte dahingegen keinen Vorteil (63). Ein Behandlungsintervall von 8 Wochen erwies sich mit einer Azoospermie bei 90 % der Probanden (84) und eine schwere Oligospermie bei allen Probanden (107) als ebenso wirksam.

## 3 Methodik

Diese klinische Studie ist ein Bestandteil einer prospektiven einarmigen Phase-IIb-Studie der WHO. Eine Phase-II-Studie untersucht mittels einer Interventionsstudie die Dosis-Effekt-Beziehung der vorgeschlagenen Behandlung, sodass eine Aussage zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Dosierung möglich ist. Eine Phase-IIa-Studie überprüft das Therapiekonzept, während eine Phase-IIb-Studie die geeignete Therapiedosis prüft. Eine einarmige Studie analysiert nur eine Behandlungsgruppe ohne Kontrollgruppe oder Randomisierung. Diese multizentrische WHO-Studie fand unter den Namen „Suppression der Spermatogenese und Empfängnisverhütung durch Norethisteronenantat (NETE) kombiniert mit Testosteronundecanoat (TU) bei gesunden Männern“ in Australien, Italien, Indonesien, Chile, Indien, England und Deutschland (Halle und Münster) in 10 Zentren statt.

Die Koordination und Verwaltung der Studie wurde von zwei großen Organisationen durchgeführt, vom CONRAD (Contraception Research and Development) und von dem Department of Reproductive Health and Research (RHR) der WHO (World Health Organization) einschließlich des HRP (Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction) mit den Co-Sponsoren UNDP (United Nations Development Programme), UNFPA (United Nations Population Fund), WHO und WORLD BANK.

### 3.1 Rechtlicher Hintergrund

Mit der Genehmigung durch die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe, der medizinischen Fakultät der WWU Münster und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte wurden die Rahmenbedingungen für diese Studie festgelegt.

Die Studie unterliegt den ICH-GPC-Leitlinien. ICH, als Abkürzung für The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ist eine Organisation zur Regelung der wissenschaftlichen und technischen Aspekte der Arzneimittelzulassung in Europa, Japan und USA. Good Clinical Practice (GCP) (deutsch: „Gute klinische Praxis“) bezeichnet international anerkannte, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellte Regeln für die Durchführung von klinischen Studien. Diese Studie folgt den ethischen Prinzipien der medizinischen Forschung am

Menschen nach der Deklaration von Helsinki von 1996 herausgegeben von der WMA (World Medical Association).

Nach ausführlicher Aufklärung der Probanden/innen über Ziele, Ablauf, Risiken und Vorteile der Studie wurde eine Einverständniserklärung (informed consent form) von jedem Proband und jeder Probandin unterschrieben. Eine finanzielle Aufwandsentschädigung wurde gewährt.

Die persönlichen und erfassten Daten wurden vertraulich und unzugänglich gehalten. Die Schweigepflicht galt für alle an der Studie beteiligten Personen. Die Teilnahme war freiwillig, die Probanden waren in der Lage, jederzeit ihre Teilnahme an der Studie zu beenden. Bei Injektionsverzögerung von mehr als 5 Tagen oder Versäumen von 2 Terminen zur Blut- oder Ejakulatuntersuchungen wurde unmittelbar die Erholungsphase eingeleitet. Die Probanden wurden über Veränderungen, die ihre Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie beeinflussen konnten, zu jedem Zeitpunkt in der Studie informiert.

## 3.2 Verlauf der klinischen Studie

Die Studie ist in vier zeitlich aufeinanderfolgende Phasen unterteilt, nämlich die Screening-Phase, die Suppressionsphase, die Effizienzphase und die Erholungsphase.

Die Screening-Phase beinhaltete mehrere Termine zu Voruntersuchungen (Screening A, B, und ggf. C) und dauerte bis zu 8 Wochen. Screening A umfasste eine Aufklärung mit schriftlichem Einverständnis der teilnehmenden Paare sowie eine ausführliche Anamnese als auch klinische und andrologische Untersuchungen. Dazu gehörten ein Schwangerschaftstest im Urin sowie Laboruntersuchungen einer Blut-, Urin- und Spermaprobe. Im Falle, dass die Spermienparameter, u.a. Spermienkonzentration, -vitalität, -motilität, innerhalb der Normwerte lagen, wurde ein zweiter Termin, das sogenannte Screening B, vereinbart. Im Screening B wurde eine weitere Spermaprobe genommen und untersucht. Lagen die Werte der Spermaprobe unter denen der Normwerte, wurde zur Sicherheit im Screening C eine weitere Spermaprobe untersucht. Bei Erfüllen der Einschlusskriterien und schriftlicher Teilnahmebereitschaft der Probanden wurde die Suppressionsphase eingeleitet.

Während der Suppressionsphase bekamen die Probanden Injektionen mit 1000 mg Testosteronundecanoat (TU) und 200 mg Norethisteronenantat (NETE) intramuskulär (i.m.) in

dem M. gluteus medium jeweils in einem Abstand von 8 Wochen. Die Untersuchungstermine werden nach der Phase, z. B. S für Suppressionsphase und der jeweiligen Woche folgendermaßen benannt: S00, S02, S08, S12, S14, S16, S18, S20, S22, S24 und S26. 2 Wochen nach der ersten Injektion, also in der Phase S02 wurde der Proband telefonisch nach seinem Befinden gefragt. Spermauntersuchungen wurden in den Untersuchungen S08 und S12 durchgeführt, dann jede 2 Wochen bis zum Erreichen einer ausreichenden Spermien-suppression. Begleitend dazu wurden bei jeder Vorstellung eine klinische und andrologische Untersuchung durchgeführt und die neu auftretenden Nebenwirkungen erfasst. Betrug die Spermienkonzentration in der 24. Woche nicht  $\leq 1$  Mio. pro ml, wurde unmittelbar die Erholungsphase eingeleitet. Wenn die bisherige benutzte Verhütungsmethode der Partnerin die Pille, Hormoninjektionen, Implantate, Hormonpflaster oder der Hormonring war, musste diese in der 8. Woche der Suppressionsphase abgesetzt werden und stattdessen durch ein mechanisches Verhütungsmittel wie z.B. Kondome ersetzt werden. Eine intrauterine Spirale konnte bis zum Beginn der Effizienzphase verwendet werden.

Die Effizienzphase begann individuell nach dem Nachweis einer Spermienkonzentration  $\leq 1$  Mio. pro ml in zwei aufeinanderfolgenden Spermaproben, negativem Schwangerschaftstest und dem Einverständnis der Paare, die Studienmedikation als einziges Verhütungsmittel zu benutzen. Die Hormonpräparate mit 1000 mg TU und 200 mg NETE wurden intramuskulär in Abständen von 8 Wochen während der Untersuchungstermine E00, E01, E02, E03, E04, E05, E06 und E07 innerhalb von 56 Wochen appliziert. Am ersten Termin, E00, wurden eine Blut- und Urinprobe entnommen. Bei jedem Termin wurden eine Sperma- und Blutprobe vor der Injektion gewonnen, klinisch und andrologisch untersucht und die Nebenwirkungen erhoben. Bei Spermienkonzentrationen  $> 1$  Mio. pro ml wurden die Probanden unmittelbar informiert und aufgefordert, einen Schwangerschaftstest durchzuführen und eine mechanische Verhütungsmethode bis zur Spermakontrolle nach 2 Wochen zu benutzen. Bei weiterhin erhöhten Werten wurde die Erholungsphase eingeleitet. Ein Akzeptanz- und ein Stimmungslageformular wurden den Probanden ausgehändigt.

Die Recovery- oder Erholungsphase begann 8 Wochen nach der letzten Injektion, oder nach Beendigung dieser hormonellen Therapie aus anderen Gründen. In dieser Phase wurde der Anstieg der Spermienkonzentration bzw. Spermiengesamtzahl bis zum Erreichen von Normwerten ( $\geq 15$  Mio. Spermien/ml bzw.  $\geq 39$  Mio. Spermien) beobachtet. Die Termine wurden nach der jeweilige Woche genannt. Am ersten Termin, R00, R08 und R16 wurden körperli-

che und andrologische Untersuchungen, Blut-, Urin- und Spermaprobenanalysen durchgeführt. Die Spermaproben wurden jede 4 Wochen bis zur 36ten Woche gewonnen, dann jede 8 Wochen bis zur 52. Woche. Erreichte eine Spermaprobe zum ersten Mal Normwerte, wurde innerhalb von 30 Tagen die letzte Vorstellung oder „Final Visit“ (FV) geplant. Diese schloss die digitale rektale Untersuchung, die Blut- und Urinprobenanalyse und den Fragebogen zur Akzeptanz und zur Stimmungslage ein. Bei Probanden, die in der Suppressionsphase keine Spermien-suppression unterhalb der Normgrenze erreicht hatten, wurde der FV unmittelbar eingeleitet.

Ein Zeitplan der gesamten Studie mit den Terminen der Phasen, der jeweiligen Untersuchungen und der Verabreichung der Studienmedikation ist im Anhang zu finden.

Die Studie wird abgebrochen, wenn bei  $\geq 90\%$  der Probanden die Spermien-suppression  $\leq 1$  Mio. Spermien pro ml innerhalb von 24 Wochen nicht erreicht werden konnte, eine Schwangerschaftsrate oberhalb des geschätzten Werts für die Spermien-suppression mit TE liegt, nämlich 0,74/100 Partnerjahre mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,09 bis 2,68, unakzeptable Raten an Nebenwirkungen auftreten oder eine Gefährdung der Gesundheit oder Wohlbefinden der Probanden auftreten.

Aufgrund von vermehrtem Auftreten von Nebenwirkungen bei den männlichen Probanden und einer Schwangerschaftsrate von mehr als 2,68 pro 100 Partnerjahre beschloss die WHO den Abbruch der Studie zum April 2011.

### 3.3 Probandenwahl

Die Probanden wurden über die Möglichkeit der Teilnahme an dieser Studie mittels Zeitungs- und Zeitschriftenanzeigen in der Stadt Münster informiert. Interessierte Paare wurden zu einem Aufklärungstermin eingeladen, bei dem sowohl das Prinzip und der Verlauf der Studie als auch der Nutzen und die Risiken ausführlich besprochen wurden und auf die Fragen der Probanden eingegangen wurde.

Für die Studie waren das Probandenalter, eine stabile Beziehung, die allgemeine Gesundheit der Probanden und das Fehlen eines Kinderwunsches in den nächsten 2 Jahren wichtige Voraussetzungen. Die Paare mussten dazu bereit sein, sich auf eine neue Verhütungsm-

thode zu verlassen, die Anforderungen der Studie zu erfüllen und das geringe, aber existierende Risiko einer Schwangerschaft zu akzeptieren.

Falls die Probanden an der Studie teilnehmen wollten, die Einschlusskriterien erfüllten (siehe Kapitel 3.3.1) und keine Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 3.3.2) aufwiesen, wurden ihnen die besprochenen Informationen über die Studie in schriftlicher Form sowie zwei Einverständniserklärungen ausgehändigt. Insgesamt nahmen in Münster jeweils 56 Probanden und Probandinnen an dieser Studie teil.

### 3.3.1 Einschlusskriterien

Die wichtigsten Einschlusskriterien waren das Bestehen einer normalen reproduktiven Funktion und ein sexuell aktives Leben mit Kohabitationsfrequenz von mindestens zweimal pro Woche in einer monogamen stabilen Beziehung, die schon mindestens ein Jahr Bestand hatte.

Weitere Voraussetzung zur Teilnahme für männliche Probanden war, dass diese gesund waren, zwischen 18 und 45 Jahre alt waren und einen Body Mass Index (BMI) zwischen 22 und 32 kg/m<sup>2</sup> hatten. Die reproduktive Funktion wurde u.a. durch eine Spermienkonzentration von  $\geq 15$  Mio. pro ml oder einen Spermiengesamtzahl von  $\geq 39$  Mio. ohne große Abweichung von der normale Morphologie und Motilität definiert. LH-, FSH- und Testosteronwerte sollten innerhalb der Normwerte liegen. Bei niedrigen LH- oder FSH-Werten, aber ansonsten normalen Werten, wurde von einer normalen reproduktiven Funktion ausgegangen. Sowohl die Anamnese, die körperliche und andrologische Untersuchung als auch die Laborparameter dürften keinen Anhalt einer allgemeinen oder sexuell übertragbaren Erkrankung geben. Die digitale rektale Untersuchung sollte unauffällig sein und das prostata-spezifische Antigen (PSA) im Normbereich liegen.

Teilnahmevoraussetzungen für weibliche Probandinnen waren, dass diese gesund waren, zwischen 18 und 38 Jahren alt waren und eine normale reproduktive Funktion aufwiesen. Voraussetzungen waren ein normaler Menstruationszyklus zwischen 24 und 37 Tagen, eine klinische und gynäkologische Krankengeschichte ohne Hinweise auf Infertilität oder pathologisches Geschehen, keine Tubenligatur, keine Schwangerschaft, keine Kontraindikation für eine Schwangerschaft und keine Zeichen einer sexuell übertragbaren Krankheit.



### 3.3.2 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien für die männlichen Probanden schlossen ein:

- Das Teilnehmen an einer anderen Studie 30 Tage vor der ersten Studienmedikationsgabe
- Das Leben in einem psychiatrischen Krankenhaus oder in einem Gefängnis aufgrund eines Gerichtsbeschlusses
- Die Teilnahme an Sportwettbewerben mit Dopingkontrollen
- Prostata- oder Hodenerkrankung einschließlich sichtbarer oder mit dem Valsava-Manöver palpabler Varikozele
- Infertilität
- Schwere physische oder psychische Erkrankungen
- Erkrankungen, die von Testosteron beeinflusst werden, z.B. Prostataerkrankungen
- Thromboembolie in der Familie oder Eigenanamnese
- Therapiebedürftige Hypertension oder Diabetes mellitus
- Akute oder chronische Leber- oder Nierenerkrankung
- Chronischer Alkohol- oder Drogenmissbrauch
- Einnahme von Antikoagulantien z.B. Warfarin oder einem Medikament, das die Pharmakokinetik/-dynamik von Testosteron beeinflusst, 30 Tage vor der ersten Studienmedikationsgabe (Aspirin war erlaubt)
- Ein Depotimplantat von Geschlechtshormonen 8 Monate vor Screening A
- Allergie gegenüber einem Bestandteil der Studienmedikation

Die Ausschlusskriterien für die weiblichen Probanden beinhalteten die Teilnahme an einer anderen Studie mit Einfluss auf die Fertilität, das Nutzen von DMPA 12 Monate vor Screening A und den Hinweis auf einen chronischen Alkohol- oder Drogenmissbrauch.

### 3.4 Studienmedikation

Die Kombination von 1000 mg Testosteronundecanoat (TU) und 200 mg Norethisteronenantat (NETE) in Form von i.m. applizierten Depotpräparaten bietet einen additiven Effekt bei der Suppression der Gonadotropine und Spermatogenese und ermöglicht die zeitliche Gabe beider Medikamente. Beide Medikamente werden in Rizinusöl und Benzylbenzoat gelöst. Während oder nach der Injektion wurden gelegentlich Husten, Atemnot und Schwäche beobachtet. Eine langsame Applikation vermindert deren Auftreten. Die Studienmedikation wurde von der Schering AG, aktuell Bayer Schering Pharma bereitgestellt.

#### 3.4.1 Testosteronundecanoat TU

TU ist ein Testosteronester mit dem chemischen Namen 17 $\beta$ -undecanoyloxy-4-androsten-3-one, dessen chemische Form in Abbildung 10 dargestellt ist. Seine Pharmakokinetik verhindert einen hohen Testosteronspiegel nach der Injektion. Durch Esterasen wird TU zu den aktiven Metaboliten Testosteron T, Östradiol und 5 $\alpha$ -Dihydrotestosterone metabolisiert.

T liegt zum größten Teil gebunden an Albumin und SHGB vor, nur 2 % bleibt ungebunden und biologisch aktiv. In der Leber wird Testosteron zu Androstendion oxidiert und weiter zu Androsteron und das inaktive Etiocholanolon. Die Eliminierung erfolgt größtenteils renal. Mit dem Handelsnamen Nebido<sup>®</sup> oder Reandron<sup>®</sup> wird TU seit ca. 30 Jahren als herkömmliche Therapie für Hypogonadismus verwendet. TU liegt in einer Konzentration von 250 mg/ml vor, entsprechend 157,9 mg T. Die Dosis in dieser Studie beträgt 1000 mg TU in einer 4-ml-Ampulle (14).

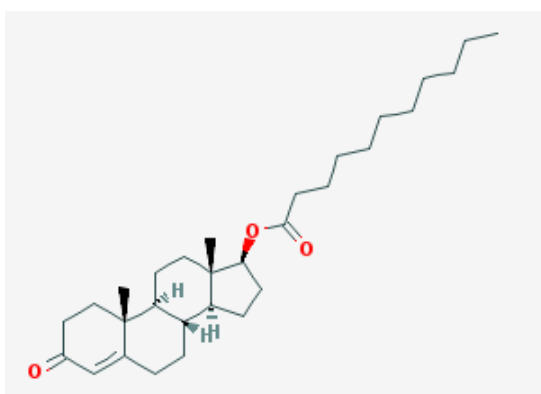


Abbildung 10: Chemische Darstellung von TU (105)

Untersuchungen zeigten, dass TU und dessen aktive Metaboliten keine Einzeldosis-toxizität, Mutagenität oder Teratogenität aufweisen. Die häufigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von TU nach Häufigkeit (14)

<b>Organ/System</b>	<b>Häufig <math>\geq</math> 1:100</b>	<b>Selten &lt; 1:100 bis 1:1000</b>
<i>Blut</i>	<i>Polycythämie</i>	<i>Anstieg von Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozyten</i>
<i>Immunsystem</i>		<i>Hypersensibilisierung</i>
<i>Endokriniem</i>	<i>Gewichtsveränderung</i>	<i>Anstieg von HbA1c, Cholesterin, Triglyceriden; Abnahme der Thyroxin-Bindungsglobulin und HDL; Veränderungen des Östrogen- und Testosteronspiegels; Brustschmerzen, Gynäkomastie</i>
<i>Nervensystem und Psyche</i>		<i>Depression, Stimmungsschwankungen, Schlaflosigkeit, Unruhe, Aggression, Reizbarkeit, Asthenie, Libidoveränderungen, Appetitzunahme Kopfschmerzen, Migräne, Tremor</i>
<i>Gefäßsystem</i>	<i>Hitzewallung</i>	<i>Schwindel, Hypertension, kardiovaskuläre Erkrankung</i>
<i>Atemwege</i>		<i>Bronchitis, Sinusitis, Husten, Schnarchen, Dyspnoe, Dysphonie</i>
<i>Gastrointestinaltrakt</i>		<i>Übelkeit, Diarrhoe, Anstieg der Leberwerte</i>
<i>Haut</i>	<i>Akne</i>	<i>Alopezie, Erythema, Rötung, Trockenheit, Pruritus, Lokale Reaktion an der Injektionsstelle, Hyperhidrosis, Ödem, Seborrhoe</i>
<i>Muskel und Skelett</i>		<i>Arthralgie, Myalgie, Steifheit, Anstieg der Kreatinkinase</i>
<i>Urogenitaltrakt</i>	<i>PSA-Anstieg, BPH</i>	<i>Harnflussstörung, Harnverhalt, Nykturie, Dysurie, Prostataneoplasie, Prostatitis, Hodenschmerzen</i>

Eine Wechselwirkung mit anderen Medikamenten wird bei oralen Antikoagulanzen mit Erhöhung der Antikoagulation, des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) und Kortikosteroiden mit Ödembildung beschrieben.

### 3.4.2 Norethisteronenantat NETE

NETE ist ein langer Kettenester von Norethisteron mit der chemischen Bezeichnung 17 $\alpha$ -ethynyl-17 $\beta$ -heptanoyloxy-4-estren-3-one. Die chemische Darstellung zeigt Abbildung 11. Es kommt in einer Konzentration von 200 mg/ml mit einer HWZ von  $293 \pm 40$  Stunden vor. NETE wird absorbiert und im Blut an Albumin und SHGB gebunden transportiert. Nach der Esterspaltung liegen 145,3 mg wirksames Norethisterone NET und Önanthsäure vor.

NET wird weiter zu Ethinylöstradiol aromatisiert und zu weniger androgenem 5 $\alpha$ -NET umgewandelt. NET hat eine Affinität zum Androgenrezeptor von 45 %, entsprechend 10 % Testosteron (30). Die Eliminierung erfolgt zu 34 % renal und zu 50 % hepatisch. NETE wird unter dem Name Noristerat<sup>®</sup> seit ca. 30 Jahren in der weiblichen Kontrazeption eingesetzt.

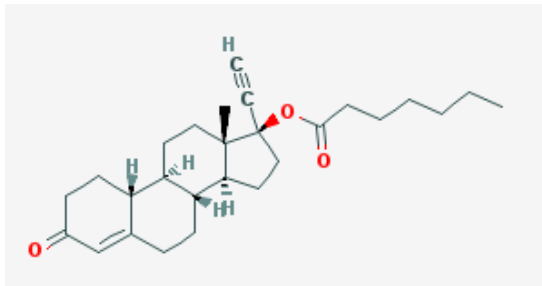


Abbildung 11: Chemische Darstellung von NETE (106)

Das NETE ist für Frauen zugelassen. Die von den Frauen berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen umfassen Blähungen, Brustsensibilität, Kopfschmerzen, Depressionen, Schwindel, Übelkeit und Hautreaktionen an der Injektionsstelle. Das Risiko von Thromboembolien steigt bei prädisponierten Personen mit der Gabe von NETE. Lebertumore wurden vereinzelt beschrieben. Eine Studie mit alleiniger NETE-Gabe ergab Erektionsstörungen, Stimmungsveränderungen und Libidoverlust in Zusammenhang mit einem Testosteronmangel (60). Eine Einzeldosistoxizität tritt ab einer Gabe von mehr als 1g/kg Körpergewicht (KG) in der p.o. oder i.m. Verabreichung und bei mehr als 12,5g/kg KG s.c. auf. Im Menschen wurde keine Mutagenität oder Teratogenität nachgewiesen (13).

Es besteht eine Interaktion mit Antiepileptika, Phenylbutazon, Griseofulvin, Rifampicin, Ampicillin und Bosentan mit verminderter Wirkung von NETE.

Da es sich um Sexualhormone handelt, ist das Risiko des Wachstums von hormonabhängigen Tumoren erhöht. Eine karzinogene Wirkung von NETE beim Menschen konnte nicht

nachgewiesen werden, jedoch sind Fälle von Tumoren in der Hypophyse, Brustdrüsen, Ovarien und der Leber bei einer Behandlung mit Norethisteron bei Mäusen aufgetreten (90).

## 3.5 Medizinische Untersuchungen

### 3.5.1 Anamnese

Bei der ersten Vorstellung wurden allgemeine Probandendaten erhoben und eine ausführliche Anamnese durchgeführt. Die Anamnese schloss auch die andrologische Anamnese, die sich auf Geschlechtskrankheiten, Fehlbildungen, Anomalien oder Krankheiten des Hodens, Verletzungen, Prostata- oder Tumorerkrankungen bezieht, ein. In der gynäkologischen Anamnese wurde nach der Regelmäßigkeit des Menstruationszyklus, nach gynäkologischen Erkrankungen des Uterus und der Ovarien, nach Geschlechtskrankheiten, Schwangerschaften, Geburten, Missgeburten, Aborten und nach Kontraindikationen zur Schwangerschaft gefragt. In der Effizienzphase wurde jedem weiblichen Probanden ein Menstruationskalender ausgehändigt.

An jedem Termin wurden die Probanden nach ihrem psychischen Befinden, nach körperlichen Beschwerden, neu aufgetretenen Ereignissen, Arztbesuchen, Medikamenteneinnahmen, nach ihrer sexuellen Aktivität und nach aktuellen Verhütungsmethoden befragt.

### 3.5.2 Körperliche Untersuchung

Eine allgemeine körperliche Untersuchung wurde in einem Abstand von jeweils 8 Wochen durchgeführt. Die Untersuchung schloss die Inspektion, Palpation und Auskultation von Thorax, Abdomen, Kopf und Hals, Extremitäten, Lymphknoten, Herz und Lunge sowie die Bestimmung der Größe, des Gewicht, des Pulses und des Blutdrucks ein. Die Injektionsstellen wurden auf lokale Reaktionen untersucht.

Die Inspektion der Haut als Teil der körperlichen Untersuchung diente zur Erfassung und Einteilung der aufgetretenen Effloreszenzen. Unter den primären Effloreszenzen sind Makula (Fleck), Bulla (Blase), Vesikula (Bläschen) und Urticaria (Quaddel) bekannt, sowie der Acne vulgaris typische Effloreszenzen: Comedon (Mitessern), Papule (Knötchen, Papel), Pustula (Pustel) und Nodus (Knöten).

Die Acne vulgaris ist eine Erkrankung der Talgdrüsenfollikel. Sie ist die häufigste Hauterkrankung und tritt bei 85 % der Bevölkerung, überwiegend in der Pubertät auf. Die wichtigsten Faktoren sind eine gesteigerte Talgproduktion, folliculäre Hyperkeratose, Propionibakterien und Entzündungsprozesse. Die Talgdrüsen, die sog. Sebozyten, sind androgenempfindlich und proliferieren unter Androgeneneinfluss (88). Ihre Pathogenese ist in Abbildung 12 erläutert.

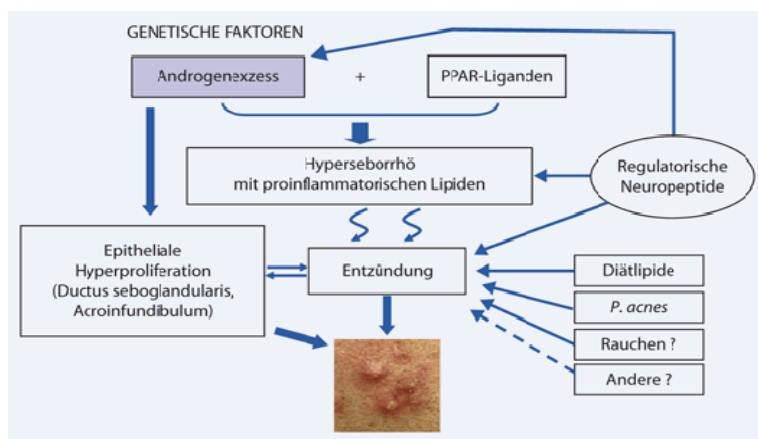


Abbildung 12: Pathophysiologie der Acne vulgaris (138)

Die Acne vulgaris wird je nach Ausprägung in Stadien unterteilt. In dieser Studie werden 4 Stadien unterschieden, die in Abbildung 13 visualisiert sind. Stadium 1 beschreibt das Vorkommen von mindestens einem Comedon, Stadium 2 mindestens eine Papule, Stadium 3 mehr als eine Pustula und Stadium 4 einen Nodus.

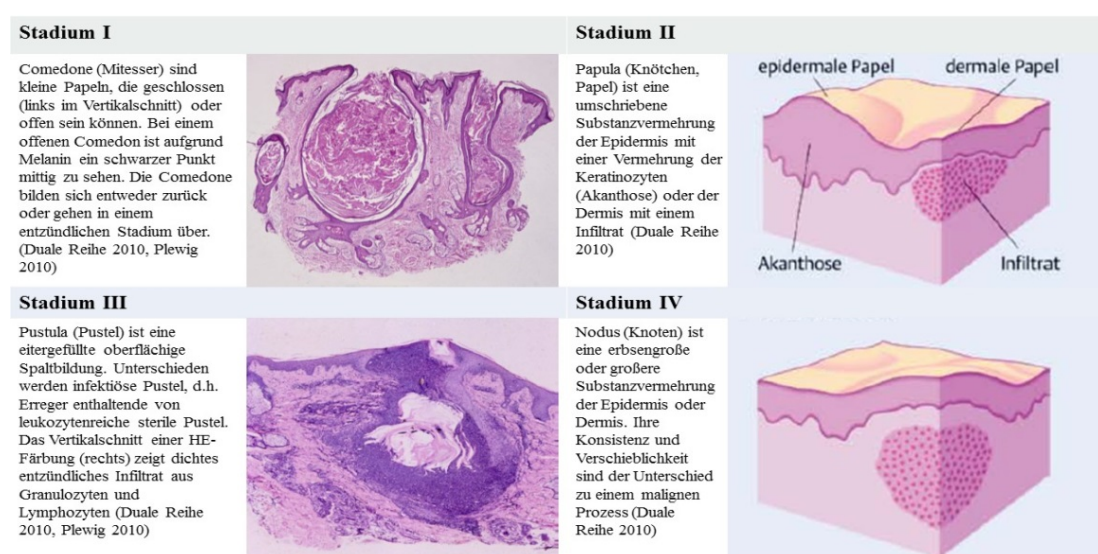


Abbildung 13: Stadien der Akne (88,102)

### 3.5.3 Andrologische Untersuchung

Die andrologische Untersuchung mit der Inspektion und Palpation der äußeren Genitalien, die Messung der Hodengröße nach dem Prader Orchidometer und die Untersuchung auf Varikozelen mit dem Valsava-Manöver wurde jede 8 Wochen durchgeführt. Eine digital rektale Untersuchung wurde beim Screening A und in der letzten Vorstellung zusammen mit der Laborbestimmung von PSA zum Ausschluss eines Prostatatumors durchgeführt. Die Brustdrüse wurde auf Gynäkomastie untersucht.

### 3.5.4 Laboranalysen

Die Blutproben wurden durch eine Venenpunktion vor der Spermaprobegewinnung in zeitlichen Abständen von jeweils 8 Wochen entnommen.

Die hämatologische Untersuchung beinhaltete die Bestimmung von Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozyten. Außerdem wurden Elektrolyte, Lipidwerte (Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride), Nierenretentionsparameter (Harnstoff und Kreatinin), Leberwerte (GOT, GPT und Bilirubin), Glucose, Alkalische Phosphatase und PSA bestimmt.

Die Blutproben zur Hormonanalyse wurden 30 Minuten bei Zimmertemperatur aufbewahrt, anschließend 10 Minuten mit 3000 rpm zentrifugiert. Die Plasmabestandteile wurden bei Temperaturen zwischen -20 °C und -80 °C im Zentrallabor bis zum Zeitpunkt der Hormonanalyse aufbewahrt. Ein Teil dieser Proben wurde unter gleichen Bedingungen als Sicherheitsprobe in den Zentren aufbewahrt. Die Hormonbestimmung erfolgte durch Fluoroimmunassay für LH, FSH und SHBG sowie mit Radioimmunassay für Testosteron und Östradiol im Zentrallabor des Universitätsklinikums Münster. Das freie Testosteron kann anhand von Gleichungen aus Gesamttestosteron berechnet werden.

Eine DNA-Probe wurde mit einer Sondergenehmigung der Probanden am Anfang der Suppressionsphase genommen und für eine retrospektive Studie aufbewahrt.

### 3.5.5 Urindiagnostik

Die Urinanalyse wurde im Screening A, E00, R00 und FV durchgeführt. Die Proben wurden auf die Farbe, die Dichte, den pH-Wert und weitere Bestandteile wie z.B. Glucose, Nitrit,

Urobilinogen und Erythrozyten/Hämoglobin zum Ausschluss bakterieller Infektionen oder entzündlichen Geschehens untersucht.

Ein Schwangerschaftstest mit Bestimmung der HGC-Konzentration wurde in der S00-, E00-, R00-Phase durchgeführt. In Fall einer Verzögerung der Monatsblutung von  $\geq 2$  Wochen während der Studie wurde ein Schwangerschaftstest angeordnet.

### 3.5.6 Ejakulatanalyse

Die Ejakulat- und Spermienanalyse dienen der Beurteilung der männlichen Fertilität. Spermaproben wurden während der Studie regelmäßig nach einem zeitlich festgelegten Plan abgegeben. Pro Proband entspricht dies insgesamt ca. 25 Proben. Die Proben wurden gemäß der 5-ten Edition des WHO-Handbuchs zur Untersuchung und Verarbeitung von menschlichem Sperma bearbeitet.

Die Probengewinnung fand nach einer Abstinenzzeit von 2-7 Tagen in einem privaten Raum im Centrum für Reproduktionsmedizin durch Masturbation statt. Die Spermaprobe wurde in einem weithalsigen Glasgefäß mit Maßstab abgegeben. Nach einer schnellen Gerinnelbildung erfolgte die Liquifizierung oder Verflüssigung der Probe unter der Wirkung von pro-statischen Proteasen in einem Inkubator bei 37 °C in den ersten 20 Minuten. Das Volumen (unterer Grenzwert 1,5 ml) und der pH-Wert (unterer Grenzwert 7,2) wurden bestimmt. Ein normales Aussehen (homogen, grau-opal) und Viskosität wurden erhoben.

Nach gründlichem Durchmischen und Bereitstellung eines Feuchtpräparates mit einer Tiefe von 20  $\mu\text{m}$  als repräsentative Probe wurden mikroskopisch mit einer Vergrößerung von x100, x200 und x400 die Aggregation, Agglutination (Haften motiler Spermien) und zelluläre Elemente (Epithelzellen, Leukozyten, immature Spermien) untersucht. Die Spermienmotilität von 200 Spermien wurde in zwei Proben bestimmt. Im Normalfall sind mindestens 40 % der Spermien motil (untere Referenzwerte) und mindestens 32 % weisen eine progressive Motilität auf. Ein kleinerer Anteil der Spermien ist gekennzeichnet durch eine nichtprogressive Motilität. Die Vitalität wird anhand einer intakten Zellmembran festgelegt. Bei dem in dieser Studie durchgeführten Eosin-Nigrosin-Test dringt die Farbe in tote Spermien ein und lässt sie rot erscheinen. Bei dem alternativen hypoosmotischen Schwelltest schwellen die vitalen Spermien (Aufwicklung der Spermenschwänze) in hypoosmotischer Lösung an. Der festgelegte untere Referenzwert der Vitalität liegt bei 58 %.



Für die Bestimmung der Spermienanzahl werden eine Dilution mit Fixans vorbereitet, ein Aliquot entnommen und die Zählkammer beladen. Das Neubauer-improved-Hämozytometer (Phasenkontrast-Mikroskopie) besitzt 2 separate Zählkammern mit einer Tiefe von 100 µm und einem 3x3mm-Raster, das 9 große Rasterquadrate mit einem Fassungsvermögen von jeweils 100 nl und darin enthaltene kleine Rasterquadrate unterteilt. Abbildung 14 zeigt die nummerierten Rasterquadrate, eine Vergrößerung des mittleren Quadrats und eine weitere Vergrößerung mit den darin enthaltenen Spermien. Je nach Verdünnung werden unterschiedliche Rasterquadrate zur Beurteilung gewählt und innerhalb von 15 Minuten beurteilt. Mindestens 400 Spermien aus zwei Proben von jeweils ca. 200 Spermien werden ausgezählt. Je mehr Spermien gezählt werden, desto kleiner ist der Stichprobenfehler. Bei vermuteter Oligo- oder Azoospermie kann die Probe zentrifugiert werden oder eine niedrige Verdünnung gewählt werden. Eine Azoospermie ist definiert als ein komplettes Fehlen von Spermien, bei einer schweren Oligospermie beträgt die Spermienkonzentration  $\leq 1$  Mio. pro ml. Weniger als 25 Spermien pro Kammer entsprechen einer Konzentration von weniger als 56 000 Spermien pro ml mit einem Stichprobenfehler von ca. 20 %.

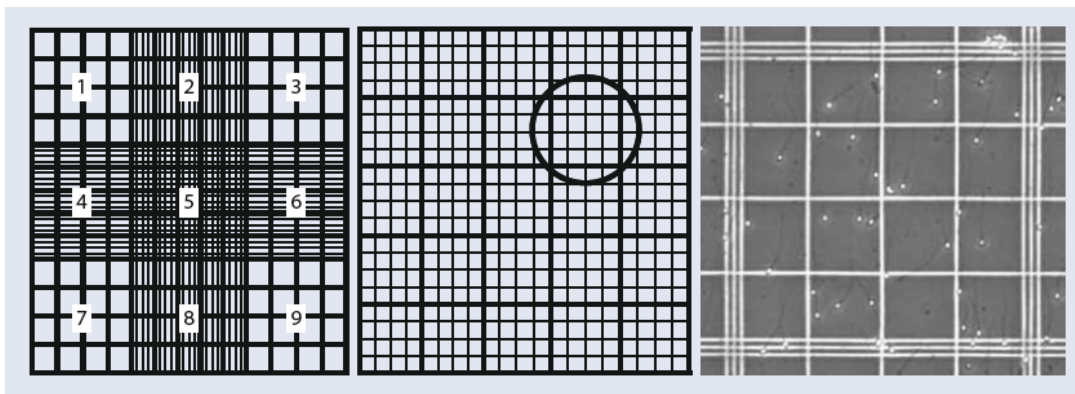


Abbildung 14: Neubauer-improved-Hämozytometer, 5. Rasterquadrat und Vergrößerung (125)

Die Spermienkonzentration ergibt sich aus der Spermienanzahl geteilt durch das Rasterquadratvolumen multipliziert mit dem Verdünnungsfaktor (unterer Referenzwert 15 Mio. Spermien pro ml).

Die Spermiengesamtzahl steht in direktem Zusammenhang mit der Spermienproduktion und einem funktionierenden Leitungssystem. Bei älteren Männern nimmt die Spermienproduktion ab, sodass die Spermiengesamtzahl und das Volumen trotz vergleichbarer Spermienkonzentrationen niedriger sind als bei jüngeren Probanden (91).

Die Spermiengesamtzahl wird durch Multiplikation der Spermienkonzentration mit dem Gesamtvolumen des Ejakulats berechnet (unterer Referenzwert 39 Mio. Spermien/Ejakulat).

Zu berücksichtigen ist, dass die Spermienqualität, nämlich die Spermienkonzentration, die Gesamtzahl und die Motilität niedrigere Werte bei der Probengewinnung in der Klinik gegenüber einer Probengewinnung zu Hause aufweisen (36).

Für die Beurteilung der Spermienmorphologie wird ein luftgetrockneter Abstrich angefertigt. Nach Fixierung und Färbung wird eine Hellfeldoptik mit einer 1000-fachen Vergrößerung mit Ölimmersion eingestellt. Bei geringer Spermienkonzentration (< 2 Mio. pro ml) muss zuvor eine Zentrifugierung, Entfernung des Überstandes und Resuspendieren der Proben erfolgen. Die Spermien werden je nach Morphologie unterschieden in „normal“ oder „abnormal“. Unterschiedliche Defekte sind in der Abbildung 15 schematisch dargestellt.

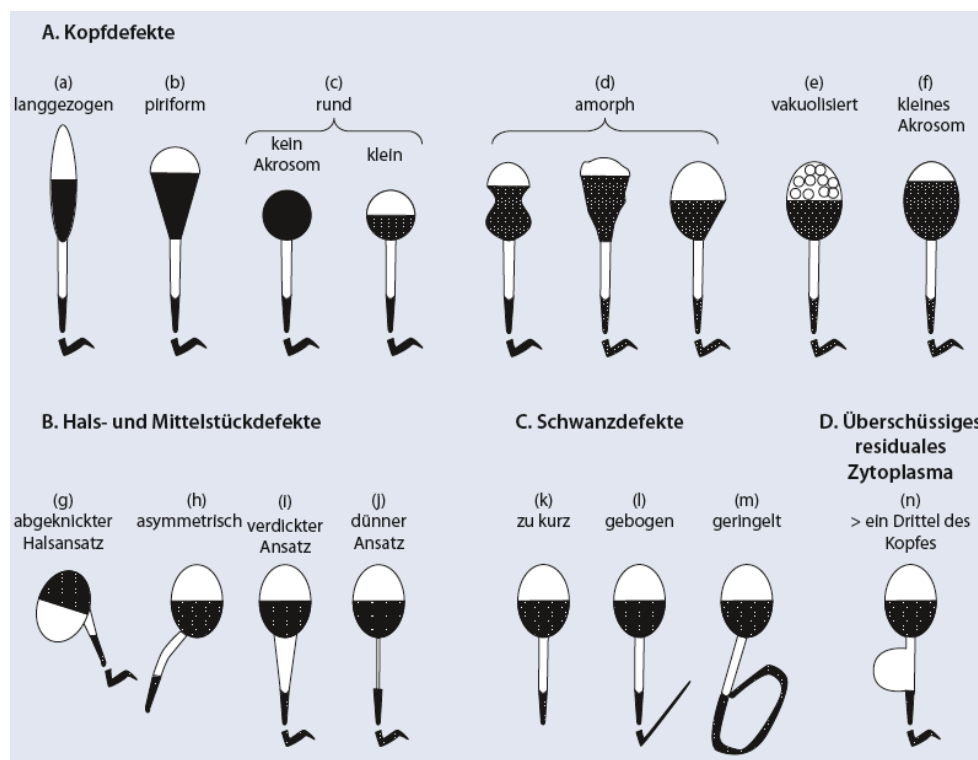


Abbildung 15: Schematische Darstellung von abnormen Spermien (125)

### 3.6 Fragebögen zur Akzeptanz und Stimmungslage

Der Fragebogen zur Akzeptanz wurde an den Untersuchungsterminen S08, E00, R00 und FV in zweifacher Ausführung den Probanden ausgehändigt. Die Abgabe erfolgte am nachfolgenden Termin. Die Probanden mussten auf das Empfinden bei der Injektion, ihre allgemeine Zufriedenheit und die Zufriedenheit ihrer Partnerin mit der Verhütungsmethode, Gründe für die Zufriedenheit bzw. für die Unzufriedenheit, die Anwendungsbereitschaft und -dauer und auf die Zahlungsbereitschaft Bezug nehmen. Zudem sollte abgeschätzt werden, ob bei anderen Männern auch ein Interesse an der Verhütungsmethode besteht. Änderungsvorschläge zum Studiendesign konnten gegeben werden.

Der Fragenbogen zur Stimmungslage wurde in zwei Versionen für jeweils beide Geschlechter angefertigt. Diese Fragen bezüglich des sexuellen und psychischen Befindens des männlichen Probanden richteten sich an den männlichen Probanden für eine Selbsteinschätzung und an die Partnerin für eine Bewertung aus einer anderen Perspektive. Die Fragen des Fragebogens sollten wichtige Hinweise zu den Themen Beziehung und Sexualleben, positive und negative Gefühle während der Studie zur männlichen Kontrazeption geben. Die Auswahl der Fragen erfolgte in Anlehnung an Derogatis et al. (34) und Behnke (16). Fragen zum Thema Beziehung und Sexualleben beinhalteten das Interesse an Sex und Veränderungen diesbezüglich, die Zufriedenheit mit der persönlichen Beziehung und die sexuelle Funktionsfähigkeit des Partners. Außerdem wurde im Speziellen nach den Gefühlen Schwung, Nervosität, Niedergeschlagenheit, Ruhe, Energie, Auslaugung, Glück, Müdigkeit, Reizbarkeit, Konzentrationsfähigkeit, Aggressivität und Wohlfühlen gefragt. Als Antwortmöglichkeiten gab es fünf verschiedene Möglichkeiten: 1) sehr, 2) mäßig, 3) mittelmäßig 4) wenig und 5) gar nicht. Die Fragebögen wurden den Probanden und ihren Partnerinnen an den Terminen E00, R00 und FV ausgehändigt.

### 3.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und grafische Darstellung wurde mittels SPSS 2010, einer Statistik- und Analyse-Software der Firma IBM, Microsoft Excel 2013 und XLSTAT durchgeführt. Anhand deskriptiver statistischer Verfahren wurden Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, die Quartile sowie Häufigkeiten und arithmetische Mittelwerte berechnet. Zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung wurde eine Pivot-Tabelle mit unerwünschten Ereignissen

erstellt. Mithilfe von Kontingenz- und personalisierten Tabellen wurden kausale Zusammenhänge herausgearbeitet. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs und der damit verbundenen Unsicherheit wurde auf eine Analyse mit multivariaten Verfahren verzichtet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ejakulatanalyse

Im Rahmen der Ejakulationsanalyse wurde die Spermienkonzentration der Probanden zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie bestimmt. Die Verteilung der Spermienkonzentration der Probanden zu den Zeitpunkten Screening A, 8 Wochen nach der ersten Gabe der Studienmedikation in der Suppressionsphase (S08), zum Beginn der Effizienzphase (E00), zum Beginn der Erholungsphase (R00) und zum Abschlusstermin (FV) ist in Abbildung 16 dargestellt.

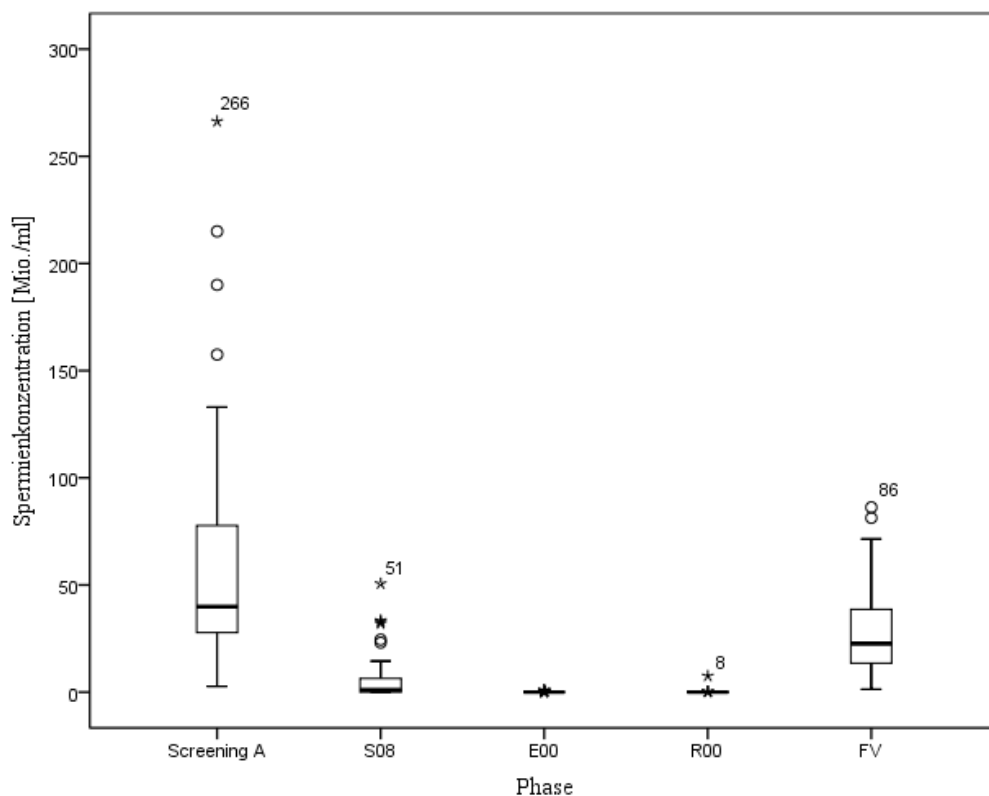


Abbildung 16: SPSS-Bloxyplot der Spermienkonzentration in den Phasen Screening A, S08, E00, R00 und FV; Kreise gleich Ausreißer; Sternchen gleich Maximalwert

Zu erkennen ist, dass vor der Medikation (Screening A) bei den Probanden im Durchschnitt (bereinigter Median) ca. 39 Mio. Spermien pro ml vorlagen, und dass 50 % der Probanden Spermienkonzentrationen zwischen 30-80 Mio. Spermien pro ml aufwiesen. Diese Werte entsprechen normalen Spermienkonzentrationen von > 15 Mio. Spermien pro ml. Wie der Abbildung 16 zu entnehmen ist, reduzierte sich bereits 8 Wochen nach der ersten Injektion (S08) die Spermienkonzentration bei den meisten Probanden. Diese lag in S08 im Durchschnitt (bereinigter Median) bei 1,1 Mio. Spermien pro ml. In der Effizienzphase (E00) bis zum Beginn der Erholungsphase (R00) lag die Spermienkonzentration der Probanden unter 1 Mio. Spermien pro ml. Zum Abschluss der Studie (FV) lagen die Spermienkonzentrationen der Probanden im Durchschnitt (bereinigter Median) bei ca. 23 Mio. Spermien pro ml.

Dahingegen blieb das Ejakulatvolumen über die Phasen hinweg unverändert in Normbereich, wie Abbildung 17 deutlich macht.

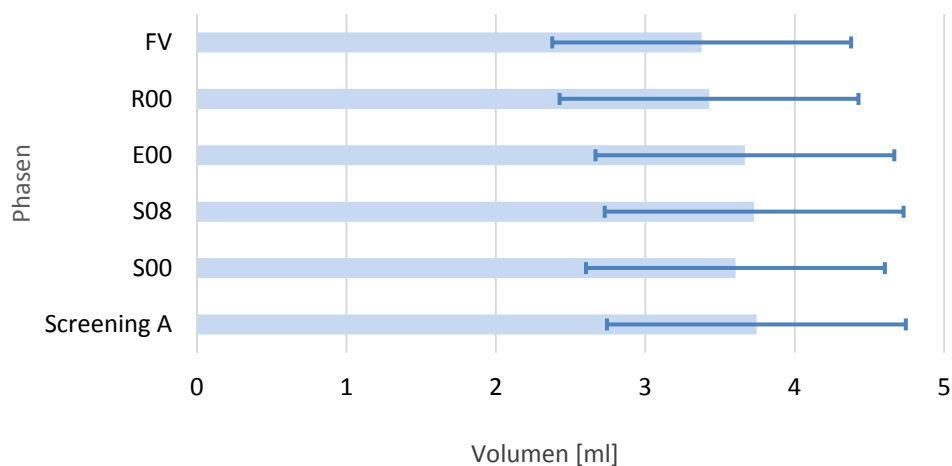


Abbildung 17: Ejakulatvolumen (Median, Standardabweichung)

## 4.2 Effektivität der Verhütungsmethode

53 von 56 Probanden (95 %) traten in die Effizienzphase ein. 42 (75 %) Probanden erreichten in E00 eine Azoospermie, während eine schwere Oligospermie bei 11 (19,6 %) Probanden nachgewiesen wurde. Drei Probanden nahmen nicht an der Effizienzphase teil trotz einer nachgewiesenen Azoospermie in der Suppressionsphase. Somit erreichten 45 (80,4 %) von 56 Probanden eine Azoospermie.

Abbildung 18 zeigt die Dauer der Suppressionsphase in Prozent. 60,7 % der Probanden erreichten eine Azoospermie oder schwere Oligospermie in der 16. Woche, d.h. in der Phase S16. Zu diesem Zeitpunkt hatten ausschließlich zwei therapeutische Maßnahmen mit der Verabreichung der Studienmedikation in der Phase S00 und S08 stattgefunden. Ca. 9 % der Probanden erreichten die Effizienzphase erst in der 24. Behandlungswoche.

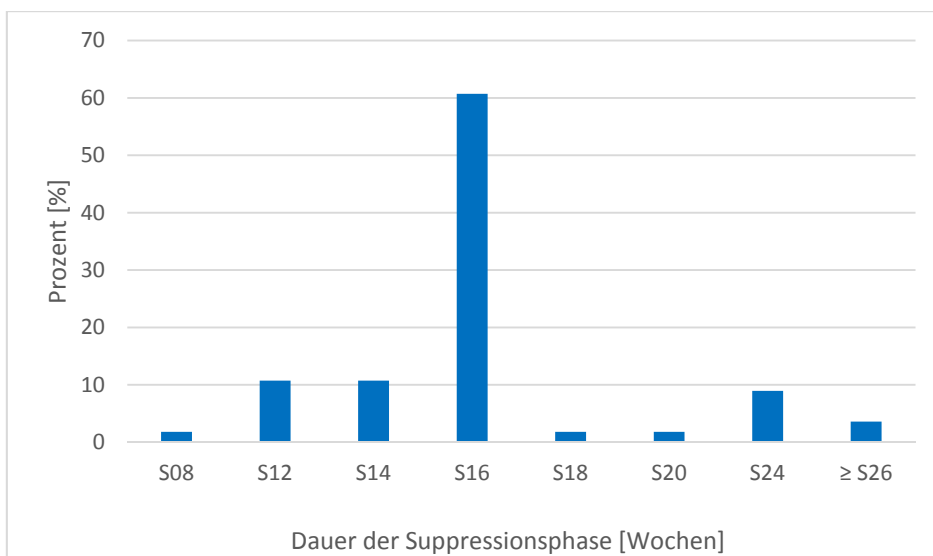


Abbildung 18: Eintritt in die Effizienzphase

Die Effizienzphase beinhaltete 7 Behandlungstermine. Wie Abbildung 19 zeigt, haben mehr als 50 % der Probanden die Effizienzphase vollständig durchgelaufen. Aufgrund des im April 2011 von der WHO beschlossenen Abbruchs der Studie wurde bei acht Probanden die Studienmedikation vor der siebten Gabe (E07) abgesetzt und die Effizienzphase beendet. Weitere Gründe für ein frühzeitiges Abbrechen der Effizienzphase waren das Auftreten von depressiven Verstimmungen wie Stimmungsschwankungen und Libidoverlust bei drei Probanden, zwei Schwangerschaften und vereinzelt das Verpassen eines Behandlungstermins, die Steigerung der Libido und Probleme in der Partnerschaft sowie das Auftreten von Leukozyten im Ejakulat. Neun weitere Probanden brachen die Studie aus anderen Gründen ab, u.a. Trennung von der Partnerin und ein prämenstruelles Syndrom bei der Partnerin eines Probanden nach Absetzen des oralen Kontrazeptivums.

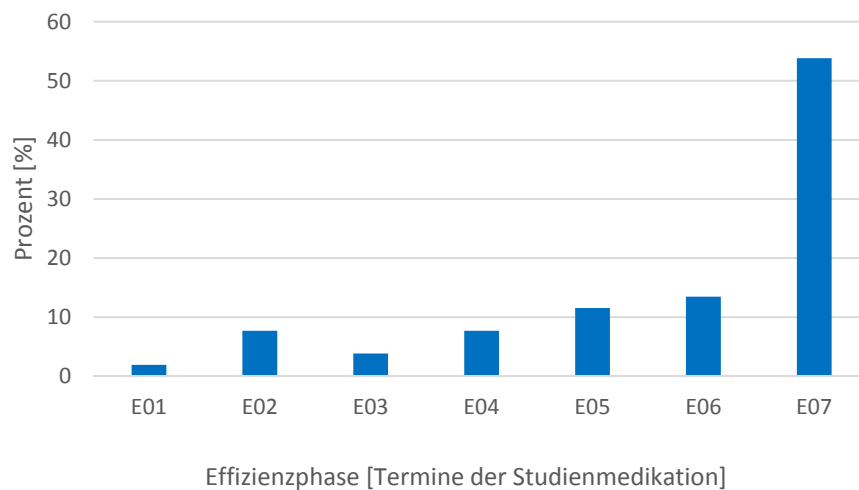


Abbildung 19: Dauer der Effizienzphase

Die Zeit bis zur Wiedererlangung der normalen Spermienkonzentration nach Einleitung der Erholungsphase gibt einen Hinweis auf die Reversibilität der Methode. In einer vergleichbaren Studie betrug die mediane Zeit der Erholung  $27 \pm 1,1$  Wochen bis zum Erreichen von 20 Mio. Spermien pro ml (84).

Der erste Anstieg der Spermienkonzentration in dieser Studie betrug im Durchschnitt 4,12 Mio. Spermien pro ml mit einem Minimum bei 0,2 und einem Maximum bei 49,8 Mio. Wie in Abbildung 20 dargestellt, zeigten ca. ein Drittel der Probanden in der 16. Wochen nach Eintritt in der Erholungsphase den ersten Anstieg der Spermienkonzentration. Insgesamt wiesen 51 % der Probanden diesen Anstieg der Spermienkonzentration innerhalb von 16 Wochen in der Erholungsphase auf, 87 % innerhalb 24 von Wochen.

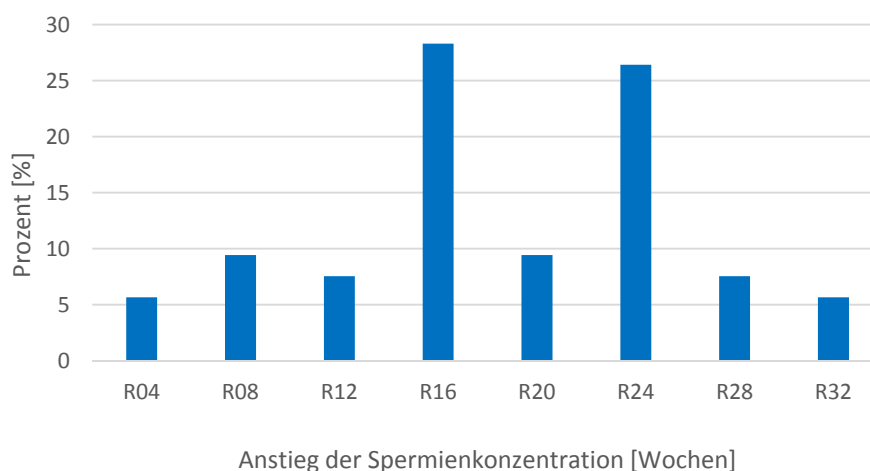


Abbildung 20: Erster Anstieg der Spermienkonzentration

Ziel der Erholungsphase in dieser Studie war das Erreichen einer normalen Spermienkonzentration mit mindestens 15 Mio. Spermien pro ml. Die mediane Zeit bis zum Erreichen einer normalen Spermienkonzentration betrug  $28,6 \pm 11,3$  Wochen bei 34 Probanden. 9 Probanden hatten Spermienkonzentrationen zwischen 10 und 15 Mio. Spermien pro ml in einer medianen Zeit von  $36,7 \pm 6,4$  Wochen. Nur 6 Probanden wiesen im FV eine Spermienkonzentration zwischen ein bis zehn Mio. Spermien pro ml in einer medianen Zeit von  $40,4 \pm 16,4$  Wochen auf. Abbildung 21 zeigt die Dauer der Erholungsphase bis zum letzten Vorstellungstermin, FV. Dieser zur Folge erreichten ca. 22 % der Probanden nach 28 Wochen eine Spermienkonzentrationen von mehr als 15 Mio. Spermien pro ml, insgesamt hatten 42 % der Probanden in den ersten 28 Wochen eine Normospermie erreicht und über 50 % in den ersten 36 Wochen.

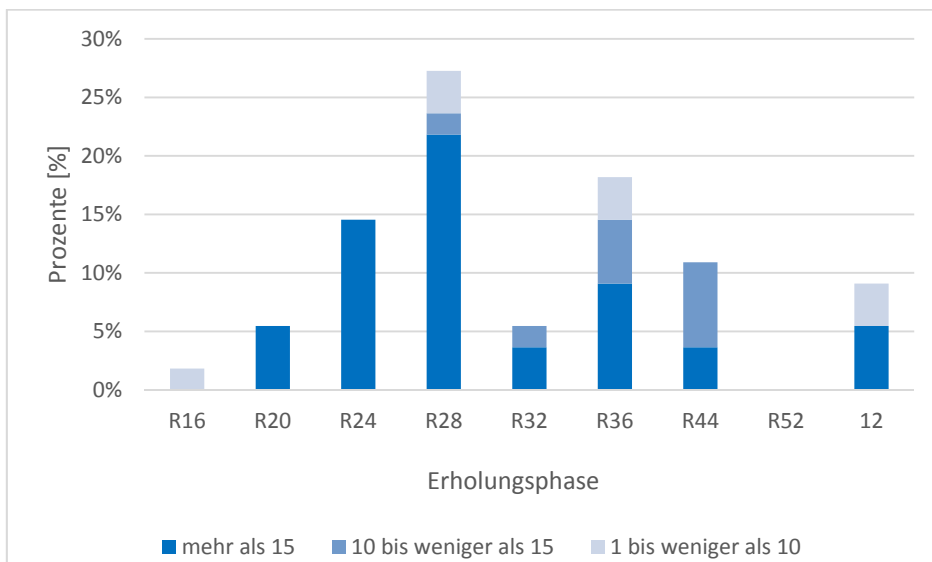


Abbildung 21: Dauer der Erholungsphase

Insgesamt kam es in der Studie zu 2 ungewollten Schwangerschaften während der Effizienzphase. Die erste Schwangerschaft trat 12 Wochen nach Beginn der Effizienzphase auf, die zweite nach 32 Wochen. Der berechnete Pearl-Index für die Effizienzphase kann somit bei 44,3 Partnerjahren mit einem Wert von 4,52 geschätzt werden. Während der Erholungsphase kam es zu 2 weiteren Schwangerschaften.



### 4.3 Akzeptanz der Verhütungsmethode

Im Rahmen der Studie wurde die Studienmedikation in Form von zwei intramuskulären Injektionen verabreicht. Die Akzeptanz der Art der Studienmedikation ist in Abbildung 22 dargestellt. Zu Beginn der Studie (S08) gab die Mehrheit der Männer (52,6 %) an, keine Beeinträchtigung aufgrund der Injektionen zu haben. Dies veränderte sich in den folgenden Phasen, sodass die Mehrheit (E00: 46,2 %, R00: 59,2 % und FV: 53,7 %) geringe Beschwerden (gelber Balken) angaben. Ca. 10 % der Probanden in E00 gaben an, große Beschwerden zu haben, wollten aber weiterhin an der Studie teilnehmen. Ab der E00-Phase gaben weniger als 3 % der Probanden starke Beschwerden (roter Balken) an.

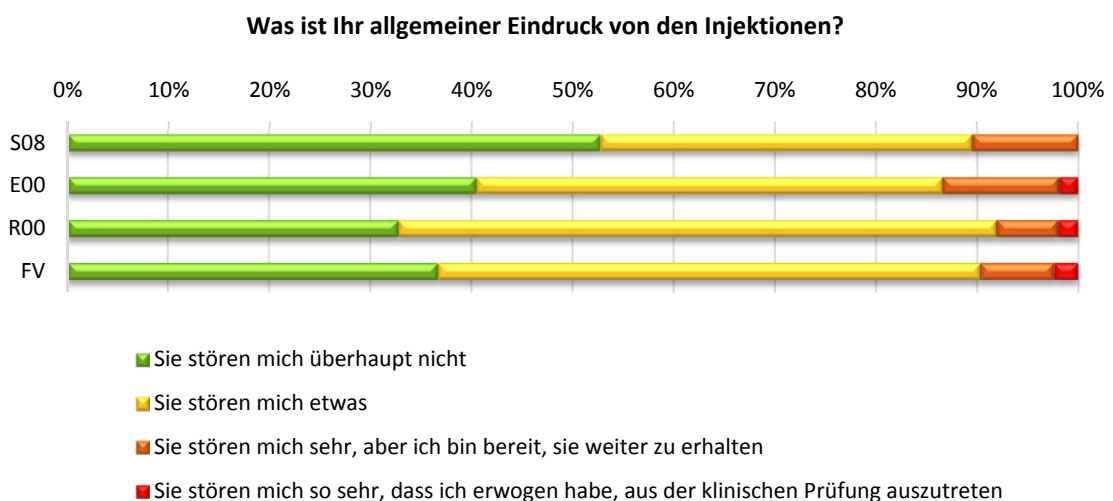


Abbildung 22: Allgemeiner Eindruck der Injektionen bei Männer

Die Zufriedenheit der Männer und Frauen mit dieser Empfängnisverhütungsmethode ist in Abbildung 23 dargestellt. In S08 waren ca. 82 % der Männer zufrieden bis sehr zufrieden mit der Methode. Ca. 18 % der Männer waren diesbezüglich unentschieden. 88,4 % der Männer und 98 % der Frauen waren entweder sehr zufrieden oder zufrieden in E00. Ein geringer Anteil der Männer in E00 (1,9 %) war mit dieser Verhütungsmethode unzufrieden. In R00 war weiterhin die Mehrheit zufrieden bis sehr zufrieden. Hingegen waren 6 % der Frauen zum ersten Mal unzufrieden. Im FV gaben 4,9 % der Männer und 2,5 % der Frauen an, unzufrieden zu sein. Die Einschätzung der Männer zur Zufriedenheit der Partnerin mit der Methode wurde sehr ähnlich bewertet wie aus Sicht der Frauen.

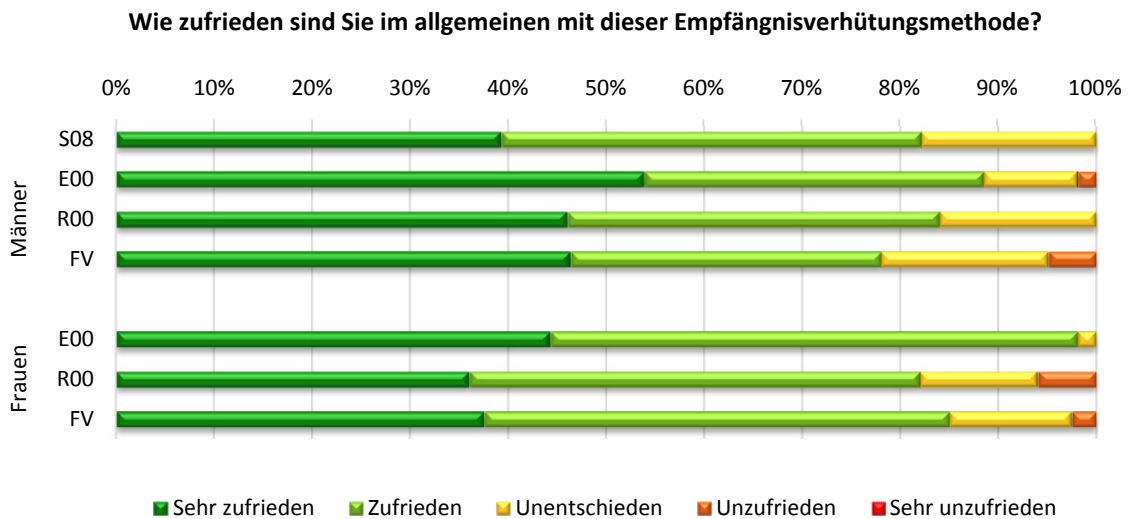


Abbildung 23: Allgemeine Zufriedenheit mit der Empfängnisverhütungsmethode der Studie

Auf die Frage, welche Eigenschaften der Verhütungsmethode positiv gesehen werden, gab ein Großteil der Männer (> 85 %) an, dass sie sich keine Sorge zu machen bräuchten, dass die Partnerin schwanger würde. Auch positiv bewertet wurde in absteigender Reihenfolge,

- dass sie die Verantwortung der Verhütung in der Beziehung tragen (> 64 %),
- dass die Injektionsintervalle 8 Wochen betragen (ca. 60 %),
- dass keine Nebenwirkungen auftraten (S08: 46%; FV: 17 %) und
- dass die Nebenwirkungen nicht störten (ca. 14 %).

Bei den Frauen war das wichtigste Argument, dass sie sich selber nicht um die Empfängnisverhütung kümmern müssten. Die anderen Eigenschaften wurden ähnlich wie von den Männern bewertet. Weitere positive Bemerkungen zur Verhütungsmethode wurden vereinzelt beschrieben, u.a. die Möglichkeit der Familienplanung, die Zuverlässigkeit, die Reversibilität, keine zwingende Verhütungsmethode für die Partnerin, keine Kondombenutzung, positive Nebenwirkung und keine Kosten.

Die nächste Frage beschäftigte sich mit den Eigenschaften, die den Probanden und deren Partnerinnen nicht gefielen. Am Anfang der Studie (S08) wurde von ca. einem Drittel der Männer (37 %) keine Unzufriedenheit angegeben. Ein weiteres Drittel der Männer (35 %) gab ein großes Missfallen an den schmerzhaften Injektionen an. Ab der Effizienzphase (E00) gaben 25% der Männer an, dass die Injektionen unpraktisch seien und äußerten ein Missfallen an ihrer nicht sofortigen Wirksamkeit. In der Erholungsphase (R00) wurden die Nebenwirkungen als größter Unzufriedenheitsgrund (♂ 32 %; ♀ 56 %) angegeben. Sonstige Grün-

de der Unzufriedenheit mit der Verhütungsmethode waren bei Männern und Frauen der erforderlichen Arztbesuch, die Karenzzeit in der Studie, die festen Injektionsintervalle, Nebenwirkungen wie Reizbarkeit, Müdigkeit, Gewichtszunahme, Akne und Hodenverkleinerung. Frauen kritisierten zudem, dass die Verantwortung beim Mann läge, kein Wirkungseintritt, keine Kontrollmöglichkeit und eine Steigerung der Libido des Mannes.

Zudem wurde gefragt, ob diese Methode als primäre Verhütungsmethode benutzt werden würde wenn diese am Markt zur Verfügung stünde. Die Mehrheit der Männer (S08: 91,2 %, E00: 83 %, R00: 70 %; FV: 73,2 %) und der Frauen (E00: 92,2 %, R00: 82 %; FV: 69,2 %) befürworteten dies. Erst in R00 waren 8 % der Männer und 6 % der Frauen und im FV 12,2 % bzw. 10,3 % nicht bereit, diese Methode als primäre Verhütungsmethode zu verwenden.

Mehr als 85 % der Männer und Frauen gaben an, dass sie für die Studienmedikation bezahlen würden, wenn sie zu einem vernünftigen Preis zur Verfügung stünde.

Die meisten Männer (> 62 %) würden diese Methode länger als 3 Jahre anwenden. Mehr als 23 % der Männer würden die Methode zwischen ein und drei Jahre anwenden. Frauen zeigten die gleichen Präferenzen wie die Männer.

Mehr als 85 % der Männer gaben an, dass die Studienmethode Interesse bei anderen Männern wecken würde, wenn sie zur Verfügung stünde. Unter 5 % äußerten eine gegensätzliche Meinung. Zwischen 5-13 % waren unentschieden.

Auf die Frage hin, ob es etwas gäbe, das die Teilnehmer an der Verhütungsmethode ändern würden, verneinten 66 % der Männer in S08 und 66 % der Frauen in E00 diese Frage. Der Wunsch einer Änderung nahm im Verlauf der Studie bei den Männern von 33,9 % auf 46,3 % zu, bei Frauen hingegen leicht von 34 % auf 28,9 % ab. Änderungsvorschläge bezogen sich auf die Applikationsart der Verhütungsmethode, die Entwicklung eines Monopräparats, längere Injektionsintervalle, Dosisänderung, Minderung der Nebenwirkungen, Selbstverabreichung oder eine Verabreichung beim Hausarzt, Wirkung ab der ersten Gabe und auf den Wunsch nach einem Test zum Spermiennachweis.

Zur der Frage, ob eine Karte oder ein Dokument zum Nachweis der planmäßigen Behandlung wichtig sei, gab die Mehrheit der Männer (> 59 %) und Frauen (> 69,8 %) in allen Phasen an, dass dies oft wichtig in einer Beziehung sei. Ca. ein Drittel der Männer antwortete,

dass eine derartige Dokumentationsform nicht wichtig sei. Die Frauen hingegen schätzten die Bedeutung einer Dokumentation höher ein.

Eine allgemeine Bewertung der Frauen zu der Verhütungsmethode zeigt, dass diese Methode von der Mehrzahl der Frauen befürwortet wird. So befürworten 92 % der Frauen in E00, 90 % in R00 und 76 % im FV die Methode. „Hervorragend“ wurde von 32,7 % der Frauen in E00 angegeben, der Anteil nahm aber im Verlauf der Studie ab (R00: 16 % und FV: 18,4 %). Der Anteil der Frauen, die „mäßig“ angaben, nahm im Verlauf zu (E00: 4,1 %, R00: 8 % und FV: 13,2 %). Die Antwort „nur akzeptabel, wenn keine weitere Methoden zur Verfügung stehen würden“ wurde insgesamt wenig gewählt (E00: 4,1 % und FV: 10,5 %). 2 % der Frauen gaben an, diese Methode nicht zu akzeptieren.

## 4.4 Stimmungslage

Jede hormonelle Therapie kann neben den physischen Wirkungen einen Einfluss auf die Stimmungslage und Psyche der Probanden haben. Um diese Auswirkungen genauer zu untersuchen, wurde, wie in Kap. 3.6 erläutert, ein Fragebogen zur Stimmungslage entwickelt. Der Fragebogen beinhaltete 16 Fragen zur Stimmungslage, die von den Männern und deren Partnerinnen am Anfang der Effizienzphase (E00), am Anfang der Erholungsphase (R00) und zum Abschlusstermin (FV) beantwortet wurden. Die Auswertung der Ergebnisse ist im Folgenden unterteilt nach Beziehung und Sexualleben, positive Gefühle und negative Gefühle.

### 4.4.1 Beziehung und Sexualleben

Die Zufriedenheit mit der Beziehung zu dem jeweiligen Partner ist in Abbildung 24 dargestellt. Ca. 80 % der Männer und ca. 70 % der Frauen waren in E00 mit ihrer Beziehung zufrieden bis sehr zufrieden. Der Anteil der zufriedenen und sehr zufriedenen Teilnehmer ging in R00 um 10 % zurück und erhöhte sich im FV bis zum Anfangsniveau. 10-30 % der Teilnehmer gaben an sie seien „mittelmäßig zufrieden“. Der Anteil der Männer, die wenig zufrieden mit ihrer Beziehung waren, stieg im Verlauf der Studie von 0 % in E00 auf 2,8 % in R00 und 5,7 % im FV. Nur 2,9 % der Männer und 2,9 % der Frauen waren im FV „nicht zufrieden“.

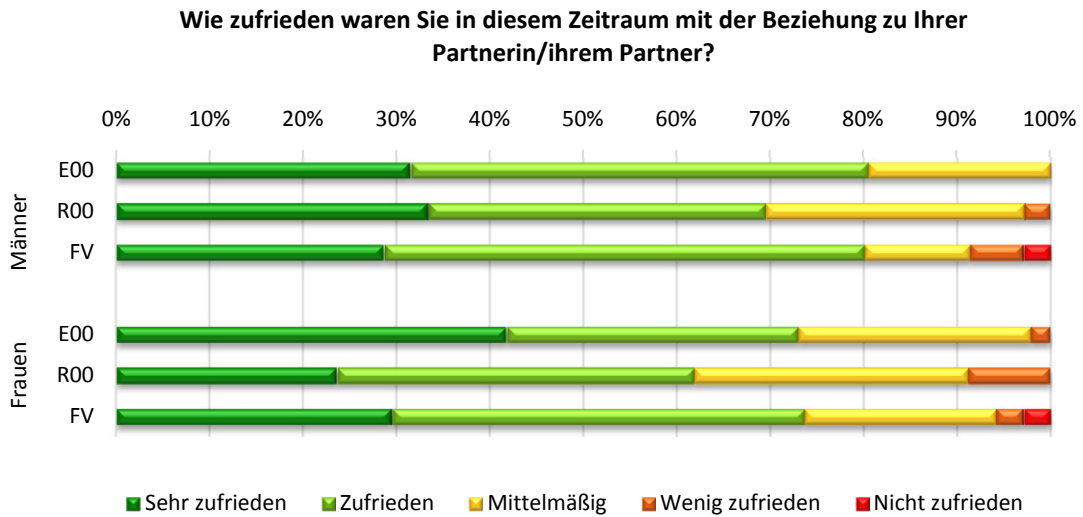


Abbildung 24: Zufriedenheit mit der Beziehung zu ihrer Partnerin/ihrem Partner

Das Interesse der männlichen Probanden an Sex wurde je nach Phase, wie in Abbildung 25 dargestellt, ähnlich von Männern und Frauen bewertet. Ein starkes bis sehr starkes Interesse an Sex wurde von ca. 90 % der Befragten in E00, ca. von 85 % in R00 und ca. von 78 % im FV angegeben. Tendenziell nahm das Interesse an Sex im Verlauf der Studie ab. Ca. 10-20 % der Befragten gaben ein mittelmäßiges Interesse an Sex (gelber Balken) an mit leicht steigender Tendenz in R00 und FV. Weniger als 10 % bzw. 3 % gaben an, „wenig“ bzw. „überhaupt kein“ Interesse an Sex gehabt zu haben.

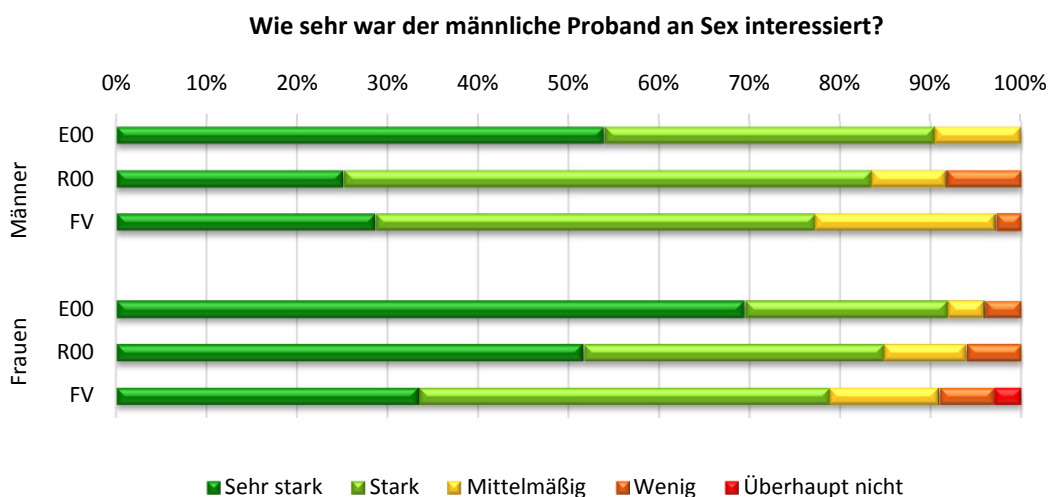


Abbildung 25: Interesse des männlichen Probanden an Sex

Zu der Frage, wie sehr sich das Interesse des männlichen Probanden an Sex verändert habe, gaben 7,5 % der Männer und 4,1 % der Frauen in E00 „sehr stark“ an. Eine leicht steigende

Tendenz bezüglich diese Antwort (dunkelgrüner Balken) ist bei den Frauen (R00: 5,9 % und FV: 8,8 %) in der Abbildung 26 erkennbar. Außerdem gaben 22,6 % der Männer und 28,6 % der Frauen in E00 eine starke Veränderung dieses Interesses an. In R00 waren es mehr als 20 % der Männer und Frauen und in FV lediglich 14,3 % der Männer. Wenige Veränderungen wurden von 18,9 % der Männer in E00, 25 % in R00 und 40 % in FV angegeben. Ca. 30 % gaben in allen Phasen keine Veränderungen des Interesses des männlichen Probanden an Sex an.

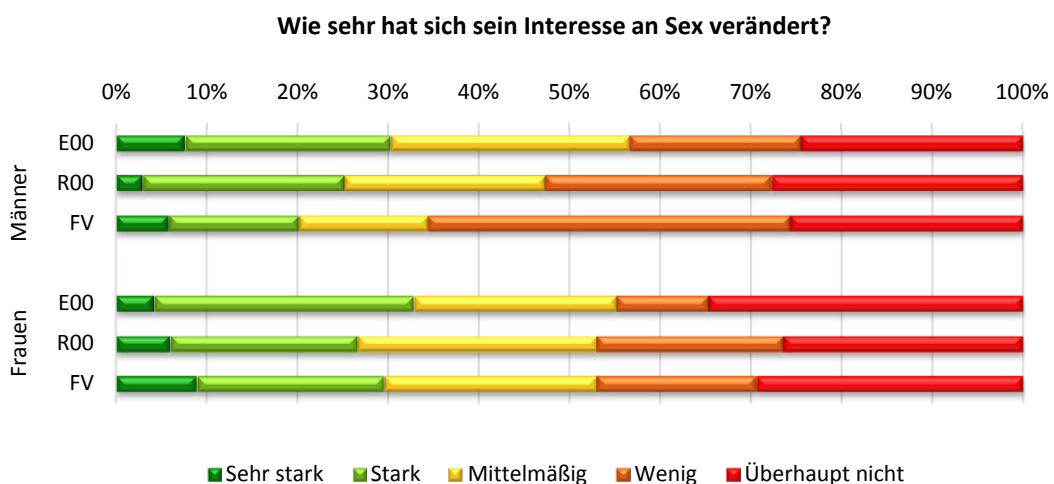


Abbildung 26: Änderung des Interesses des männlichen Probanden an Sex

Die sexuelle Funktionsfähigkeit der Männer wurde mit „sehr gut“ von der Mehrheit der Befragten in E00 (♂ 59,6 %, ♀ 69,4 %) und R00 (♂ 55,6 %, ♀ 50 %) bewertet. Wie in Abbildung 27 dargestellt, gaben im FV nur 37,1 % der Männer diese Antwort an. Zwischen 22,2 % und 45,7 % der Befragten gaben „gut“ über alle Phasen als Antwort an, sodass „sehr gut“ und „gut“ zusammen mehr als 90 % in E00 (♂ 96 %; ♀ 92,3 %) und mehr als 77 % in R00 und FV ergeben. „Mittel“ wurde von 5-20 % der Befragten angegeben. Eine schlechte sexuelle Funktionsfähigkeit wurde von 2 % der Befragten in E00, von 11,1 % der Männer und 2,9 % der Frauen in R00 und von 8,8 % der Frauen in FV angegeben. „Sehr schlecht“ wurde ausschließlich in R00 von 2,8 % der Männer angegeben.

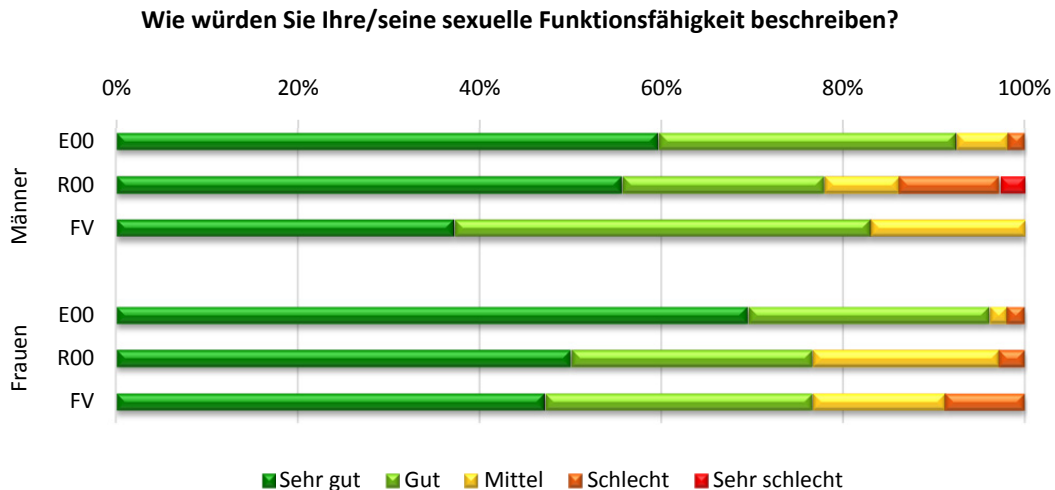


Abbildung 27: Sexuelle Funktionsfähigkeit des männlichen Probanden

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich die Zufriedenheit der Beziehung im Verlauf der Studie nicht stark verändert hat, hingegen das Interesse der Probanden an Sex tendenziell abgenommen hat. Die Abnahme am Interesse an Sex geht einher mit einer tendenziell abnehmenden sexuellen Funktionsfähigkeit der Probanden. Diese Einschätzungen teilen sowohl die Probanden als auch ihre Partnerinnen. Die Zufriedenheit in der Beziehung scheint somit nicht besonders stark vom Sexualleben beeinflusst zu werden.

#### 4.4.2 Positive Gefühle

Die Fragen zu den positiven Gefühlen thematisieren das Gefühl von Energie, Schwung, das Glücksgefühl, das Wohlbefinden, die Ruhe und Ausgeglichenheit sowie die Konzentrationsfähigkeit. Der Zusammenhang mancher Fragen wird anhand von Korrelationsanalysen nach Kendall-Tau-b für nicht parametrische Variablen untersucht.

Die Antworten zu den Fragen zu den Gefühlen „Energie“ und „Schwung“ weisen eine signifikante positive Korrelation von mehr als 0,48 (Sig. 0,0) auf. Abbildung 28 zeigt die Antworten zu der Frage, ob sich der Proband schwungvoll fühle. Zwischen 60 und 70 % der Männer gaben im Verlauf der Studie an, sich stark bis sehr stark energisch/schwungvoll zu fühlen. Frauen schätzten dies um 10-20 % geringer ein. Weniger als 12 % der Männer gaben „wenig“ schwungvoll in allen Phasen an, während mehr als 20 % der Frauen im FV diese Antwort angaben. Lediglich 2,9 % der Männer in R00 und FV und weniger als 3 % der Frauen in E00 und FV gaben an, dass die Männer überhaupt nicht energisch/schwungvoll in diesen Zeiträumen waren.

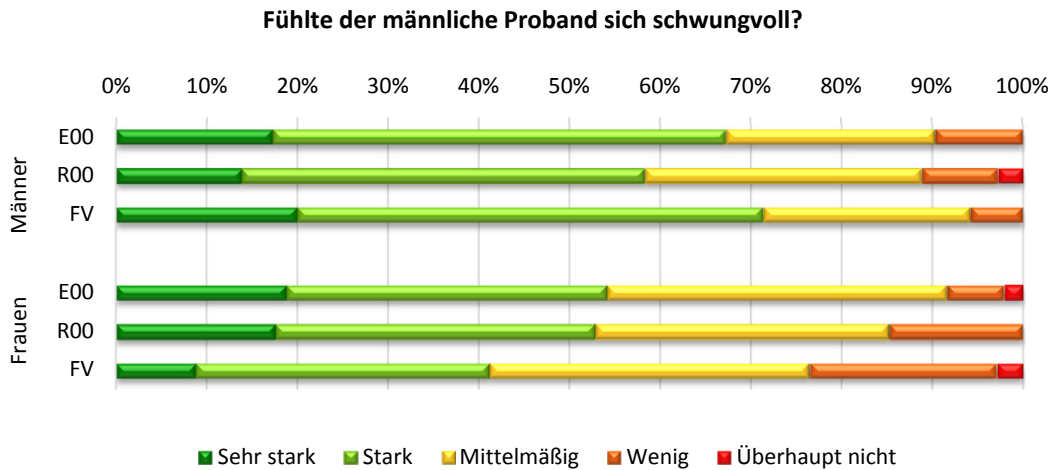


Abbildung 28: Schwung des männlichen Probanden

Die Fragen, inwieweit sich der Proband glücklich bzw. wohlfühle weisen eine signifikante positive Korrelation (0,61, Sig. 0,0) auf. Wie in Abbildung 29 dargestellt, gaben mehr als 65 % der Männer an, ziemlich bis sehr glücklich in allen Phasen zu sein. Zur gleichen Einschätzung kamen die Frauen in E00. Für die Phasen R00 und FV schätzten sie das Glücksgefühl der Probanden geringer ein als die Männer. Wie in Abbildung 30 erkennbar, zeigt der Anteil der Männer, die sich wenig wohlfühlt haben, im Verlauf der Studie eine steigende Tendenz (E00: 1,8 %, R00: 5,6 % und FV 12,5 %). Frauen gaben dies deutlich häufiger in der Phase FV mit 32,2 % an. Überhaupt nicht glücklich fühlten sich laut Befragung weniger als 3 % der Männer in R00 und 6,2 % im FV.

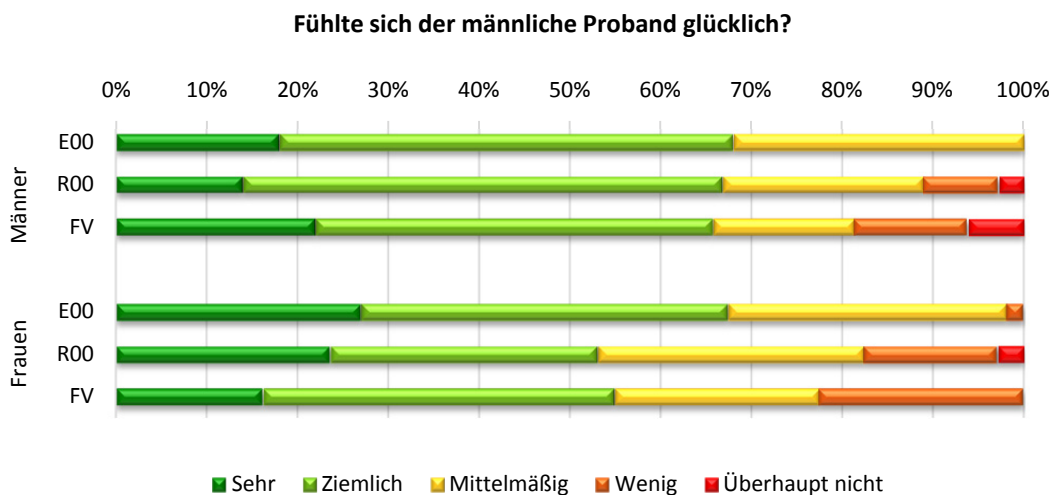


Abbildung 29: Glücksgefühl des männlichen Probanden



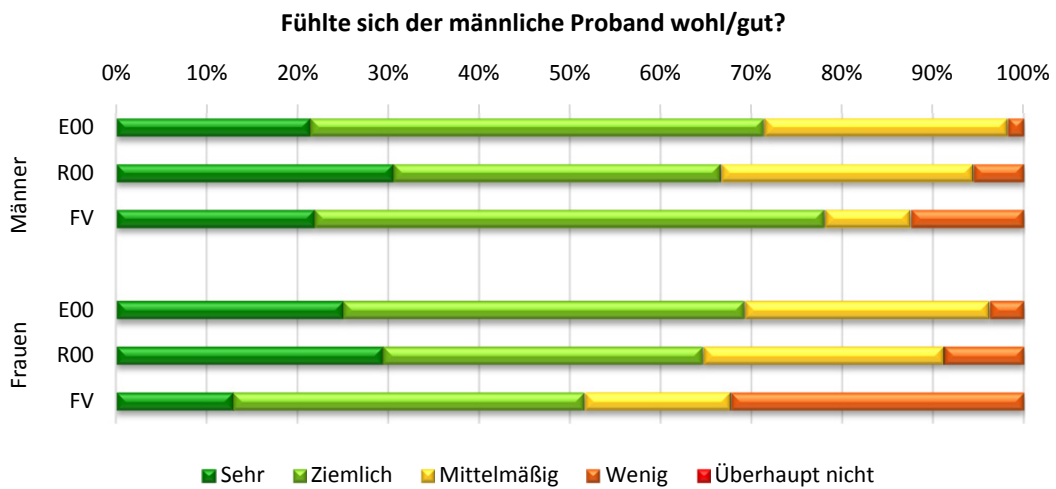


Abbildung 30: Wohlfühlen des männlichen Probanden

Die Einschätzung der Konzentrationsfähigkeit der Männer korreliert positiv (0,54; Sig. 0,0) mit der Einschätzung des Ausmaßes an Ruhe und Ausgeglichenheit. Abbildung 31 zeigt die Antworten der Befragten zur Ruhe und Ausgeglichenheit der Männer. Im Vergleich dazu zeigt die nachfolgende Abbildung 32 die Antworten zur Konzentrationsfähigkeit der Männer. Ca. 15 % der Männer gaben während der Studie an, sich sehr stark ruhig und ausgeglichen zu fühlen sowie sich sehr gut konzentrieren zu können. Ca. ein Drittel der Männer gab an, im gesamten Verlauf der Studie stark ausgeglichen zu sein. Im Vergleich dazu gaben zwischen 44 und 65 % der Männer eine starke Konzentrationsfähigkeit an.

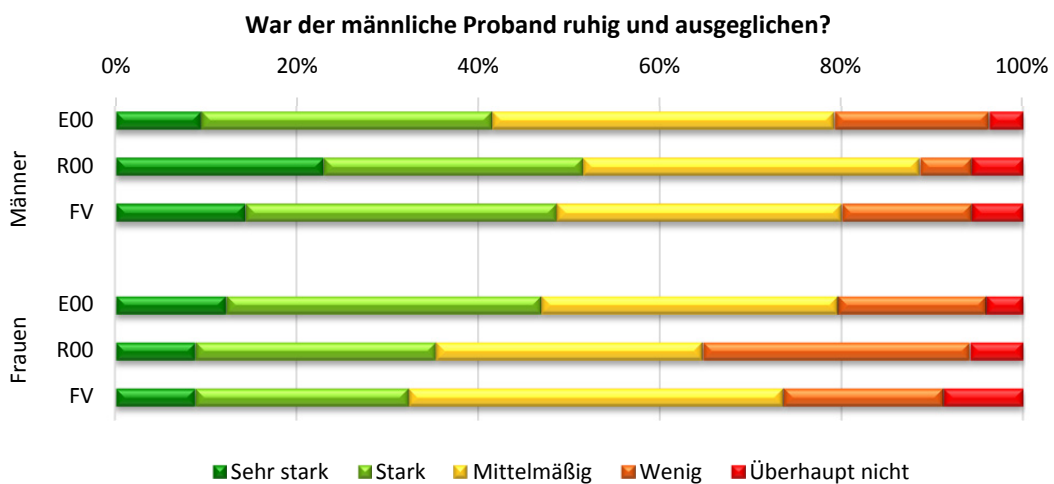


Abbildung 31: Ruhe und Ausgeglichenheit des männlichen Probanden

Weniger als 20 % bzw. 10 % der Männer gaben „wenige“ Ausgeglichenheit bzw. Konzentrationsfähigkeit an. In R00 schätzen 29,4 % der Frauen ihre Partner als wenig ruhig bzw. aus-

geglichen ein, wohingegen im FV 17,6 % der Frauen dies angaben. Hingegen schätzen sich nur 5,7 % der Männer in R00 bzw. 14,3 % der Männer im FV als wenig ausgeglichen ein. Weitere 5,7 % der Männer gaben im gesamten Zeitraum der Studie an, sich nicht ruhig und ausgeglichen zu fühlen, während weniger als 2 % der Männer angaben, sich nicht konzentrieren zu können.

Die Konzentrationsfähigkeit wurde von der Mehrheit der Männer (55 %) und der Frauen (52 %) als stark bis sehr stark in E00 bewertet. In R00 änderte sich die Einschätzung positiv bzw. negativ um ca. 5% ( $\sigma^1$  58 %,  $\sigma^2$  47 %). Im FV kamen Frauen und Männer zu deutlich unterschiedlichen Einschätzungen der Konzentrationsfähigkeit ( $\sigma^1$  75 %,  $\sigma^2$  48,4 %).

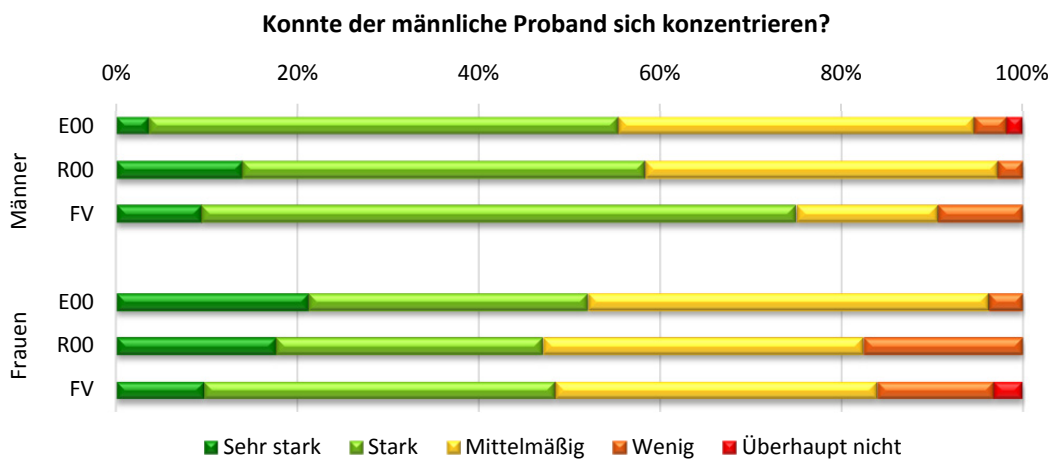


Abbildung 32: Konzentrationsfähigkeit des männlichen Probanden

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die positiven Gefühle von Energie, Schwung, das Glücksgefühl und das Wohlbefinden im gesamten Studienverlauf positiv bewertet werden. Auch die Konzentrationsfähigkeit wird noch vom größeren Teil der Befragten als stark bzw. sehr stark eingeschätzt. Hingegen gaben weniger als die Hälfte der Befragten an, dass der Proband sich ausgeglichen fühle. Tendenziell ist zu erkennen, dass die Frauen eine Abnahme der positiven Gefühle im Studienverlauf angeben, wohingegen sich die Probanden selbst oftmals im Studienverlauf ähnlich einschätzen. Besonders deutlich wird dies bei der Frage, inwieweit sich der Proband ausgeglichen fühle, bei der die Männer zu ähnlichen Einschätzungen in allen Phasen der Studie kommen, wohingegen die Frauen eine klare Abnahme der Ausgeglichenheit im Studienverlauf angeben.

### 4.4.3 Negative Gefühle

Das Auftreten und das Ausmaß der Reizbarkeit, der Aggressivität, der Müdigkeit, der Nervosität und der Gefühle sich „niedergeschlagen“ oder „ausgelaugt“ zu fühlen, wurden in den jeweiligen Phasen der Studie von den Probanden und ebenso von deren Partnerinnen bewertet. Die Ergebnisse der Befragung sind in jeweils einem Diagramm dargestellt.

Abbildung 33 zeigt die Antworten der Befragten, ob die Probanden reizbar wären. In E00 gaben weniger als 10 % der Männer und Frauen eine „sehr stark“ ausgeprägte Reizbarkeit an. Ca. 30 % der Männer und 25 % der Frauen gaben in der gleichen Phase an, dass die Männer „stark“ reizbar wären. Ca. ein Drittel der Befragten gaben zum Zeitpunkt E00 „mittelmäßig“ an, während ein weiteres Drittel „wenig“ bis „überhaupt nicht“ reizbar wählte. In der folgenden Phase schätzen sich die Männer tendenziell als weniger reizbar ein (ca. 75 % der Männer „mittelmäßig“ bis „überhaupt nicht“), wohingegen die Frauen die Probanden tendenziell als stärker reizbar wahrnehmen. Dies zeigt sich dadurch, dass ca. 50 % der Frauen ihre Partner als „sehr stark“ bis „stark“ reizbar einschätzen. In der folgenden Phase FV kommen sowohl die Männer als auch die Frauen zu der Einschätzung, dass die Reizbarkeit abnimmt. So geben im FV nur 20 % der Männer und Frauen eine „starke“ bis „sehr starke“ Reizbarkeit an. Der Anteil der Männer, die eine geringe Reizbarkeit (grüner Balken) im FV angeben liegt dennoch deutlich über dem Anteil der Frauen (♂ 44 %; ♀ 27 %).

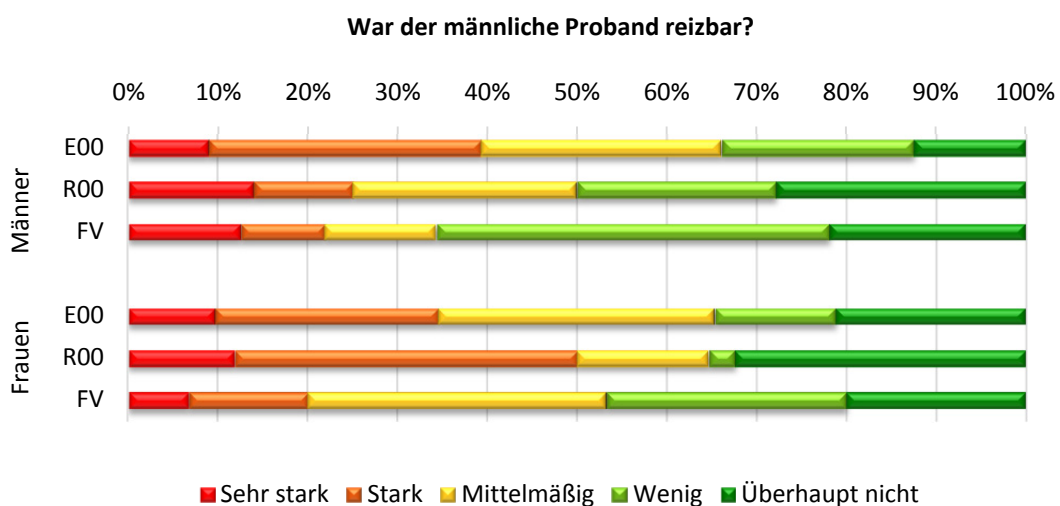


Abbildung 33: Reizbarkeit des männlichen Probanden

Die Antworten zum Ausmaß der Aggressivität bei den Männern ist in Abbildung 34 dargestellt. Die Mehrheit der Männer und Frauen gaben in den Phasen E00 (♂ 33,9 %,

♀ 40,4 %), in R00 (♂ 44,4 %, ♀ 38,2 %) und FV (♂ 43,8 %, ♀ 48,4 %) an, „überhaupt nicht“ aggressiv gewesen zu sein. Tendenziell ist hier wie bereits bei der Frage der Reizbarkeit erkennbar, dass sich die Männer im Verlauf der Studie als zunehmend weniger aggressiv einschätzen. So nimmt der Anteil der befragten Männer, die „sehr stark“ bis „stark“ angeben, im Verlauf der Studie ab (E00 ca. 22 %, R00 ca. 20 %, FV ca. 12 %). Hingegen nimmt der Anteil der Frauen, die ihre Männer als „sehr stark“ bis „stark“ aggressiv bewerten, zunächst deutlich zu und erst in der Phase FV wieder ab (E00 ca. 25 %, R00 ca. 41 %, FV ca. 20 %).

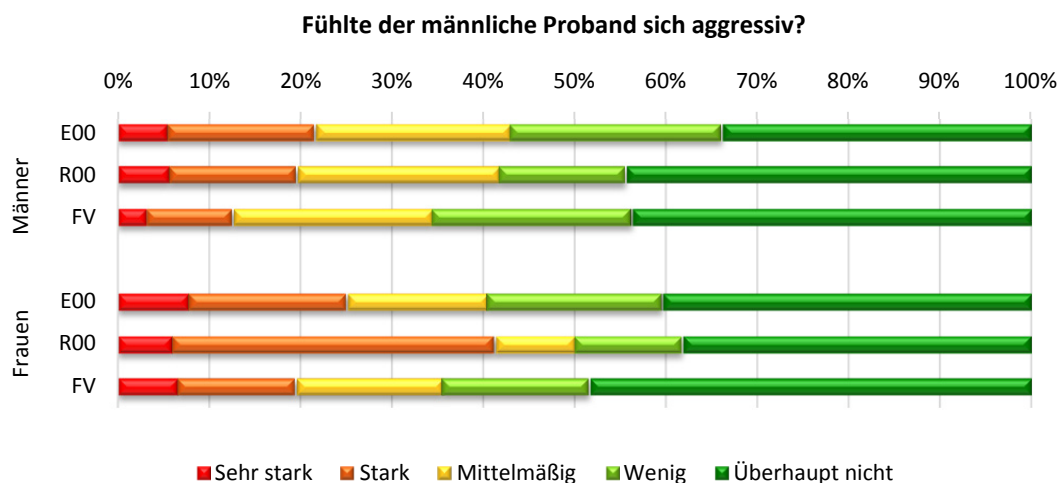


Abbildung 34: Aggressivität des männlichen Probanden

Auf die Frage, ob sich der Proband müde fühle, antwortete die Mehrheit (> 50 %) der männlichen und weiblichen Befragten, dass er „wenig“ oder „überhaupt nicht“ müde sei. Wie Abbildung 35 zeigt, antworteten Männer und Frauen auf diese Frage mit vergleichbaren Anteilen in allen Phasen. Zu erkennen ist aber, dass sich die Männer im Verlauf der Studie tendenziell als weniger müde einschätzen, wohingegen die Frauen ihre Partner im Studienverlauf als zunehmend müde bewerten. So geben in E00 und R00 ca. 12 % der Frauen an, „sehr starke“ und „starke“ Müdigkeit bei ihrem Mann festgestellt zu haben, wohingegen der Anteil der Frauen im FV auf ca. 23 % ansteigt.

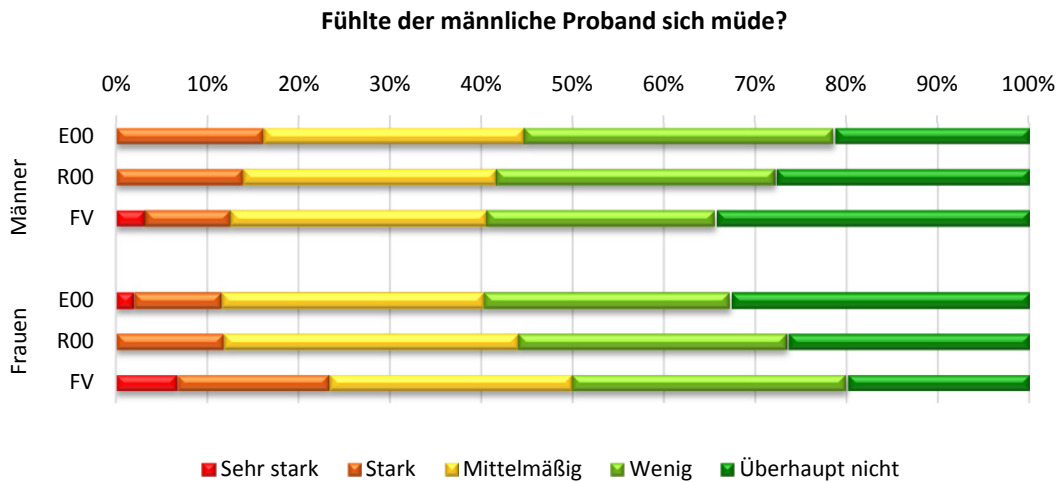


Abbildung 35: Müdigkeit des männlichen Probanden

Wie in Abbildung 36 dargestellt, gaben über 60 % der Männer und Frauen an, dass die Männer „überhaupt nicht“ bzw. „wenig“ nervöser waren als gewohnt. Im Verlauf der Studie nimmt dieser Anteil bei den befragten Männern zu, von 75 % in R00 auf 86 % im FV. Hingegen reduziert sich der Anteil der Frauen auf 56 % in R00 und nimmt dann im FV bis zu ca. 79 % zu. Der Anteil der Männer, die eine „sehr starke“ und „starke“ Zunahme der Nervosität angaben, reduzierte sich im Studienverlauf von 7,5 % in E00, auf 5,6 % in R00 und 2,9 % im FV. Hingegen gaben in allen Phasen ca. 14 % der Frauen an, dass ihr Mann „sehr stark“ bzw. „stark“ nervöser sei als gewohnt.

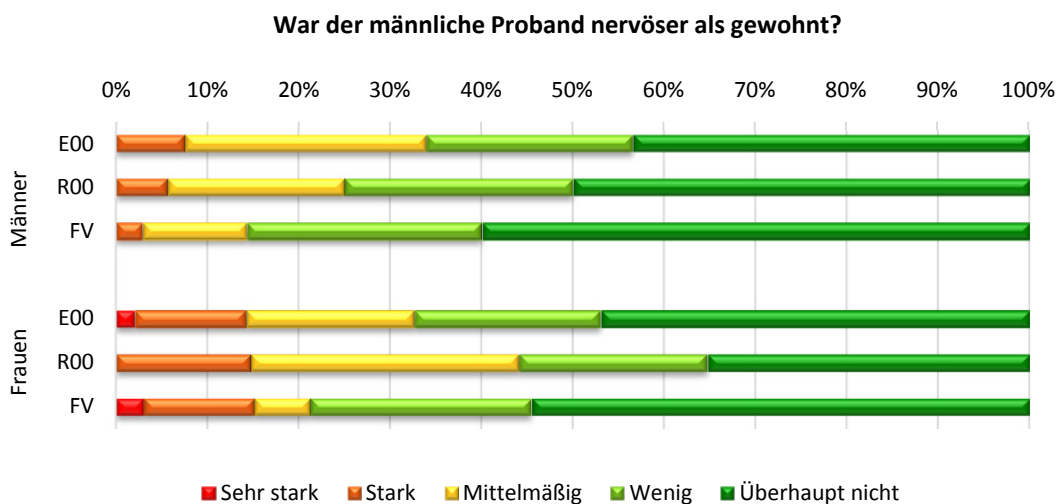


Abbildung 36: Nervosität des männlichen Probanden

Auf die Frage, ob sich der Proband so niedergeschlagen fühle, dass ihn nichts aufheitern könne, gaben im Durchschnitt über 70 % der Männer und Frauen an, dass dies „überhaupt nicht“ bzw. „wenig“ der Fall sei. Wie Abbildung 37 zeigt, nahm der Anteil der Männer, die angaben, „sehr stark“ und „stark“ niedergeschlagen zu sein, von 5 % in E00, auf 8,3 % in R00 und 12 % in FV zu. Zu ähnlichen Einschätzungen kamen die Frauen mit jeweils 6 % in E00 und R00 und 12 % im FV.

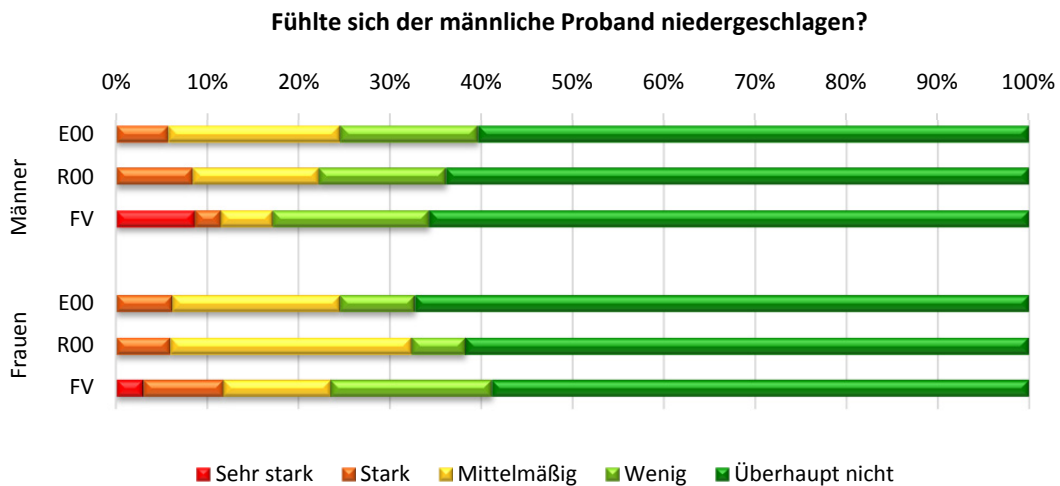


Abbildung 37: Niedergeschlagenheit des männlichen Probanden

Die Antworten zu der Frage, ob sich der Proband ausgelaugt fühle, sind in Abbildung 38 dargestellt. Zu erkennen ist, dass über 65 % der Männer und über 58 % der Frauen angaben, dass sich der Proband „überhaupt nicht“ bzw. „wenig“ ausgelaugt fühlte. Der Anteil der Männer, die angaben, dass sie sich „sehr stark“ bzw. „stark“ ausgelaugt fühlten, stieg im Studienverlauf tendenziell an von ca. 11 % in E00 auf 8 % in R00 und 16 % im FV. Die Frauen schätzen diesen Anteil tendenziell höher ein mit 19 % in E00, 9 % in R00 und 22 % im FV. Auch bei ihnen lag der größte Anteil in der letzten Phase FV.

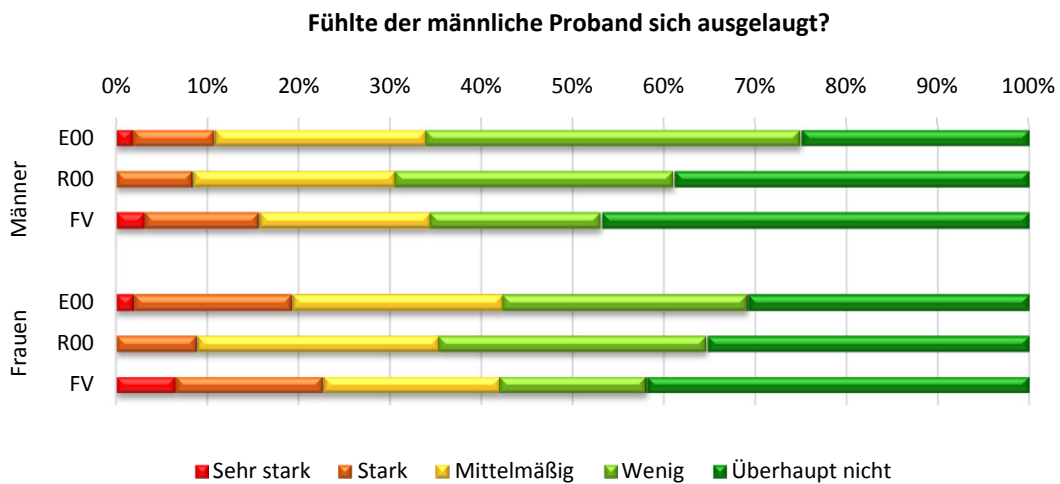


Abbildung 38: Ausgelaugtheit des männlichen Probanden

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Männer den Eindruck haben, dass die negativen Gefühle Reizbarkeit, Aggressivität, Müdigkeit, Nervosität und Niedergeschlagenheit im Verlauf der Studie tendenziell abnahmen. Der Anteil der Frauen, der negative Gefühle bei ihrem Partner erkennt, liegt oft höher im Vergleich zur Selbsteinschätzung des Mannes. Zudem gaben die Frauen an, dass die Reizbarkeit und Aggressivität ihres Mannes vor allem in Phase R00 deutlich zugenommen habe. Diese Einschätzung ist gegenläufig gegenüber der Selbsteinschätzung der Männer. Insbesondere wurden die Gefühle Reizbarkeit und Aggressivität auffallend negativ bewertet. Aber auch die Frage nach der Ausgelaugtheit der Probanden, wurde von bis zu 20 % der Befragten bejaht.

## 4.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Eine hormonelle Behandlung kann, wie in Kap. 3.3 beschrieben, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) mit sich bringen.

Die im Laufe der Studie aufgetretenen körperlichen und psychischen Veränderungen im Sinne von Symptomen und Erkrankungen wurden mittels Anamnese und Untersuchungen durch den behandelnden Arzt erhoben. Eruiert wurden jeweils das Datum des Auftretens, die Dauer, die Stärke und die Notwendigkeit einer medizinischen Behandlung. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation kann nach Beurteilung der Häufigkeiten, der zeitlichen Verteilung und durch Vergleich mit weiteren Studien untersucht werden.

Zur besseren Übersicht sind diese Symptome und Erkrankungen je nach Organ/System unterteilt. Tabelle 2 zeigt die Einteilung nach Gruppen mit den absoluten Häufigkeiten in einer Farbskala. Die rechte Spalte zeigt die Gruppen mit einer Häufigkeit von mehr als 30 Fällen, während die linke Spalte seltenere Gruppen (< 15 Fälle) umfasst.

Tabelle 2: Unerwünschte Ereignisse. Symptome und Erkrankungen je nach Organ/System von 56 Probanden während der gesamten Studie. Absolute Häufigkeit der Fälle farblich hinterlegt

Fälle	Probanden	Prozent		Fälle	Probanden	Prozent	
<b>Haut</b> 65				<b>Brustdrüse</b> 12			
50	34	61%	Akne	7	7	13%	Gynäkomastie I
7	7	13%	Hypersensibilität	2	2	4%	Lipomastie
4	3	5%	Ekzem	1	1	2%	Gynäkomastie II
1	1	2%	Efloreszenzen	1	1	2%	Gynäkomastie III
1	1	2%	Hautpilz	1	1	2%	Schmerzen
1	1	2%	Hyperpigmentierung	<b>Kreislauf</b> 10			
1	1	2%	Neurodermitis	6	5	9%	Tachykardie
<b>HNO</b> 52				3	3	5%	Arterielle Hypertonie
36	24	43%	Erkältung	1	1	2%	Palpitation
10	3	5%	Sinusitis	<b>Gastrointestinaltrakt</b> 9			
3	3	5%	Pharyngitis	3	3	5%	Gastroenteritis
2	2	4%	Tonsillitis	1	1	2%	Appendizitis
1	1	2%	Otitis media	1	1	2%	Diarrhoe
<b>Psyche</b> 42				1	1	2%	Gastritis
9	9	16%	Stimmungsschwankungen	1	1	2%	Obstipation
8	8	14%	Libidoerhöhung	1	1	2%	Pankreatitis
6	4	7%	Aggressivität	1	1	2%	Übelkeit
6	6	11%	Reizbarkeit	<b>Labor</b> 9			
4	4	7%	Antriebslosigkeit	3	3	5%	↑ Cholesterin
3	3	5%	Libidoverlust	1	1	2%	↑ Hämatokrit
3	3	5%	Schlafstörung	1	1	2%	↑ Harnsäure
2	2	4%	Depression	1	1	2%	Leukozyten im Sperma
1	1	2%	Stress	1	1	2%	↑ Prostataspezifisches Antigen
<b>Allgemein</b> 35				1	1	2%	↑ Spermienkonzentration
14	11	20%	Kopfschmerzen	1	1	2%	↑ Transaminasen
4	4	7%	Schwindel	<b>Geschlechtsorgane</b> 5			
3	3	5%	Allergie	2	2	4%	Epididymitis
3	3	5%	Schwitzen	1	1	2%	Erektile Dysfunktion
2	2	4%	Nachtschweiß	1	1	2%	Varikozele II
2	2	4%	Schnarchen	<b>Atmemwege</b> 4			
1	1	2%	Dyspnoe	2	2	4%	Bronchitis
1	1	2%	Gewichtsabnahme	1	1	2%	Asthma
1	1	2%	Gewichtszunahme	1	1	2%	Pneumonie
1	1	2%	Hot flush	<b>Unfall</b> 4			
1	1	2%	Kälteempfindlichkeit	2	2	4%	Prellung
1	1	2%	Muskelaufbau	1	1	2%	Handgelenkfraktur
1	1	2%	Unterschenkelödem	1	1	2%	Innenknöchelfraktur
<b>Schmerzen</b> 34				<b>Niere und Harnwege</b> 1			
15	13	23%	Rückenschmerzen	1	1	2%	Harnwegsinfekt
7	7	13%	Lokale Schmerzen				
4	3	5%	Myalgie				
4	4	7%	Tendinitis				
3	3	5%	Zahnschmerzen				
1	1	2%	Karpaltunnelsyndrom				



Symptome und Erkrankungen wie Akne, Stimmungsschwankungen, Veränderungen der Libido, Gynäkomastie, Epididymitis, erektile Dysfunktion, Varikozelen etc. zählen zu den vermuteten UAW. Die wichtigsten und häufigsten Symptome und Erkrankungen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu den spezifischen UAW gehören, werden in diesem Kapitel detaillierter beschrieben.

#### 4.5.1 Acne vulgaris

Die Acne vulgaris ist multifaktoriell, jedoch spielen die Androgene aufgrund der in den Talgdrüsen und Keratinozyten vorhandenen Androgenrezeptoren in der Akneentstehung eine große Rolle (102, 137, 139). Acne vulgaris ist eine der häufigen UAW einer Behandlung mit Testosteron (14). Diese UAW wurde in vergleichbaren Studien beobachtet (21, 40, 49, 89).

Mit einer Häufigkeit von 50 Fällen bei 34 Patienten (68 %) trat diese UAW am häufigsten in dieser Studie auf. Ihr zeitliches Auftreten nach Erhalten der ersten Studienmedikation in S00 ist in Abbildung 39 dargestellt. Im Durchschnitt trat Acne vulgaris 219,5 Tage (bereinigter Median) nach S00 auf. 50 % der Probanden bekamen Acne vulgaris im Zeitraum zwischen 110 und 340 Tagen nach S00.

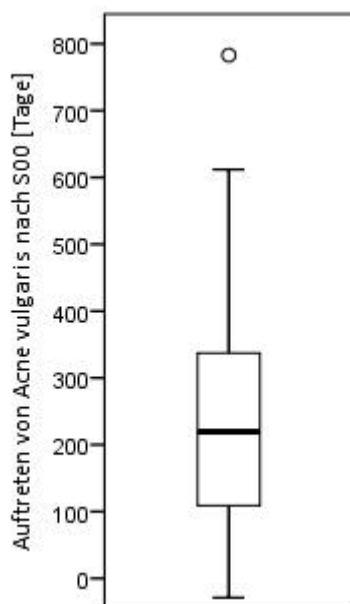


Abbildung 39: Auftreten von Akne nach S00 in Tagen

42 von 50 Fällen traten innerhalb der Suppressions- oder Effizienzphase auf. Weitere 5 Fälle traten am Ende der Effizienzphase bzw. am Anfang der Erholungsphase auf. Die zeitli-

che Verteilung des Auftretens dieser UAW innerhalb der Suppressions- und Effizienzphase ist in Abbildung 40 dargestellt. Am zweiten Behandlungstermin wurden neun Fälle von Acne vulgaris neu diagnostiziert. Dies deutet auf einen Zusammenhang mit der Studienmedikation hin. Nachfolgend reduziert sich die Anzahl der neuen Fälle. Die deutliche Abnahme der Fälle am Ende der Behandlungsphase wird beeinflusst von der abnehmenden Anzahl an Probanden.

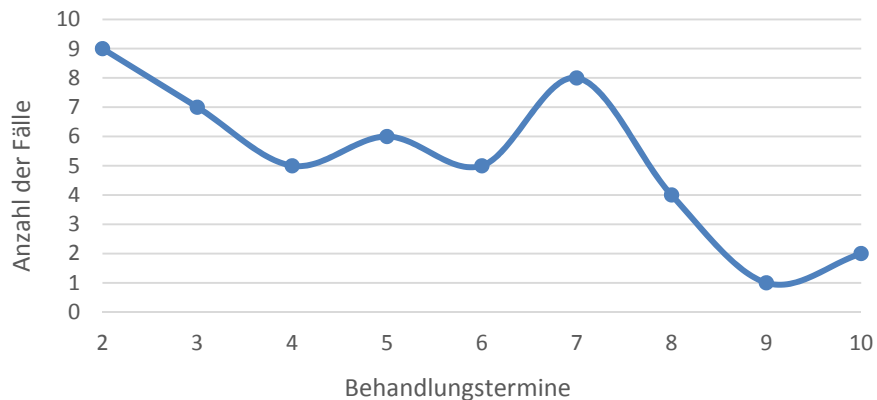


Abbildung 40: Auftreten von Akne im zeitlichen Verlauf (je nach Injektionsanzahl)

Wie im Kap. 3.5.2 beschrieben, wird die Acne vulgaris in 4 Stadien je nach Schweregrad unterteilt. Diese Stadien der Akne traten während der Studie in unterschiedlicher Häufigkeit auf. Abbildung 41 zeigt, dass Stadium II (44 %) und Stadium III (27 %) am häufigsten auftraten, gefolgt von Stadium I (21 %) und Stadium IV (8 %).

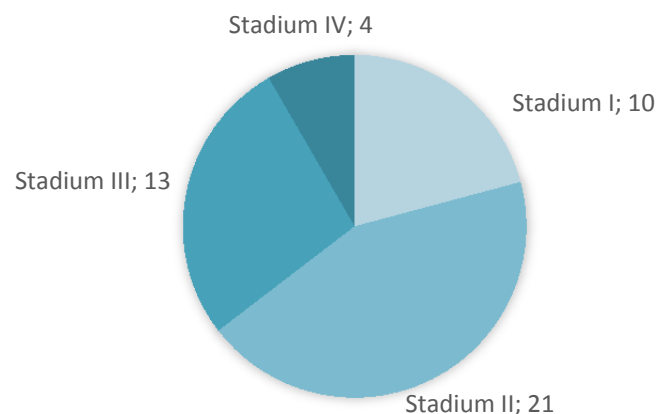


Abbildung 41: Stadienverteilung der Akne in einem Kreisdiagramm mit absoluter Häufigkeit. St. I > 1 Comedon (10), St. II > 1 Papule (21), St. III > 1 Pustula (13), St. IV > 1 Nodus (4)

Die Dauer der Akne wurde in 36 Fällen erhoben und das jeweilige Stadium diagnostiziert. Die durchschnittliche Dauer (bereinigter Median) der Akne in Stadium I betrug 140,5 Tage, in Stadium II 164 Tage, in Stadium III 63,5 Tage und in Stadium IV 420 Tage. Abbildung 42 zeigt die Verteilung der Dauer je nach Phase und macht deutlich, dass Stadium I und II eine ähnliche Verteilung aufweisen, während Stadium III eine große Streuung und Stadium IV eine geringe Streuung aufweist.

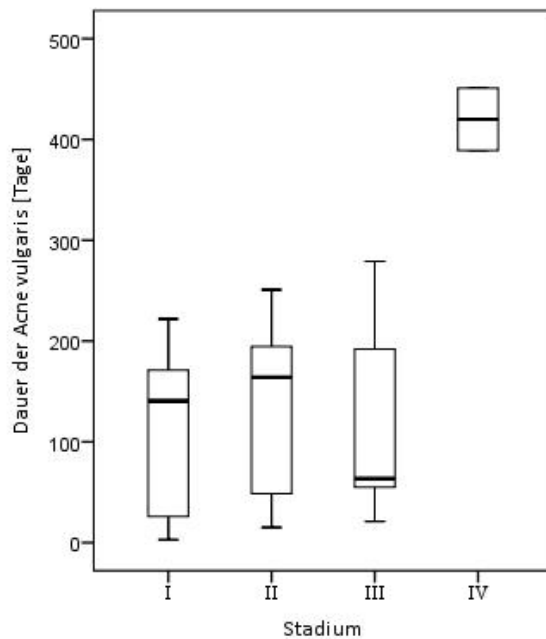


Abbildung 42: Dauer der Aknestadien in Tage nach S00.

Meistens trat Akne auf dem Rücken (82 %) und im Brustbereich (50 %) auf. Weitere Lokalisationen mit geringerer Häufigkeit sind in Abbildung 43 dargestellt.

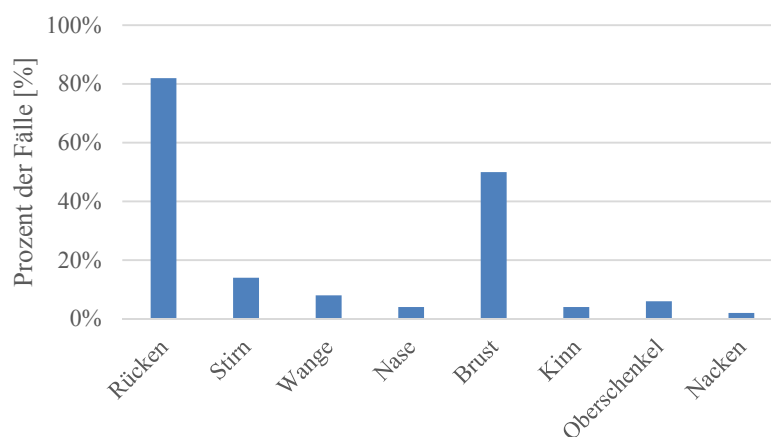


Abbildung 43: Lokalisation der Akne in Prozente

#### 4.5.2 Stimmungsschwankungen und Veränderungen der Libido

Psychische Symptome traten, wie in Tabelle 2 gezeigt, am dritthäufigsten auf. Insgesamt traten 42 Fälle bei 25 Patienten auf, davon 37 Fälle während der Suppressions- oder Effizienzphase. Stimmungsschwankungen, eine Steigerung der Libido sowie Aggressivität und Reizbarkeit kamen am häufigsten innerhalb der Gruppe „Psyche“ vor. Der durchschnittliche Zeitpunkt des Auftretens eines psychischen Symptomes war 187 Tage (bereinigter Median) nach der ersten Injektion. 50 % der Fälle traten zwischen 135 (25. Perzentil) und 335 Tage (75. Perzentil) nach S00 auf. Abbildung 44 zeigt, dass die meisten psychischen Beschwerden mit Ausnahme der Steigerung der Libido innerhalb der o.g. Zeiträume auftraten.

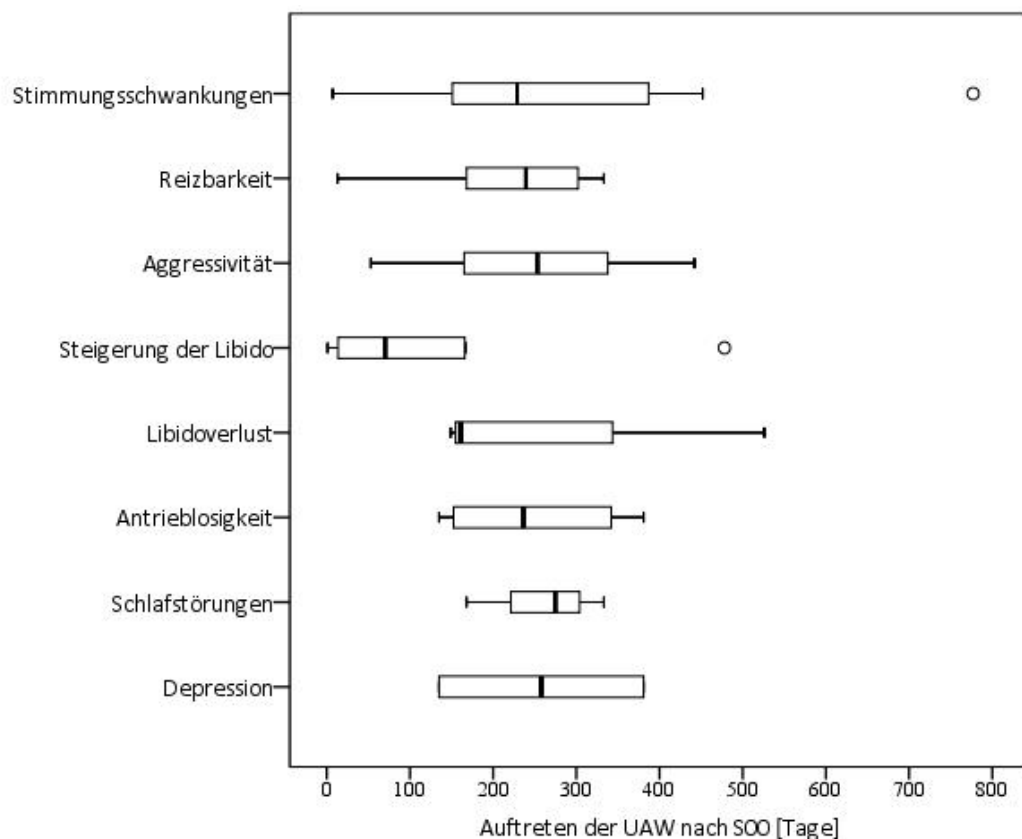


Abbildung 44: Auftreten der psychischen UAW nach S00 in Tagen

Insgesamt kam es zu einer doppelt so häufigen Steigerung der Libido (8 Fälle) im Vergleich zu einem Libidoverlust (4 Fälle). Eine Steigerung der Libido wurde zwischen dem ersten bis vierten Termin zur Verabreichung der Studienmedikation berichtet. Ein Libidoverlust trat erst nach dem vierten Behandlungstermin bei 2 Probanden auf. Dies kann in Zusammenhang stehen mit dem allgemeinen hohen Interesse an Sex am Anfang der Suppressionspha-

se laut den Angaben in den Fragebögen zur Stimmungslagen. Auch eine abnehmende Tendenz des Interesses an Sex wird in den nachfolgenden Phasen angegeben.

#### 4.5.1 Gynäkomastie

Die Gynäkomastie beschreibt eine benigne Proliferation der männlichen Brustdrüse (57). Ihre Entstehung basiert meist auf einem Ungleichgewicht der Konzentrationen der freien Sexualhormone im Blut. Bei einer Zunahme der Östrogene und/oder Abnahme der Androgene kann es zu einer Hypertrophie und einer Hyperplasie der Brustdrüse kommen (31). Die Gründe dieses Ungleichgewichts können eine vermehrte Sekretion, verminderte Metabolisierung oder externe Zufuhr von Östrogenen, eine extragonadale (außerhalb der Hoden z.B. im Fettgewebe) Aromatisierung der Androgene zu Östrogenen, eine Zunahme der Bindung von Androgenen an SHBG und eine verminderte Sekretion oder vermehrte Metabolisierung der freien Androgene sein. Außerdem kommen ein Defekt des Androgenrezeptors oder eine erhöhte Sensibilisierung der Brustdrüse gegenüber Östrogenen in Frage (22). Die externe Zufuhr von Testosteron hängt wahrscheinlich mit der Entwicklung einer Gynäkomastie zusammen und ist unter den seltenen UAW bereits in Kap 3.4.1 beschrieben (33).

Unterschieden wird eine echte Gynäkomastie von einer Pseudogynäkomastie, die eine Vermehrung des Fettgewebes, sog. Lipomastie oder ein benigner Tumor sein kann. Eine echte Gynäkomastie wird je nach Schweregrad eingeteilt. Die Einteilung Hall (1959) umfasst 3 Grade:

- Grad I: Klinisch nur palpatorisch feststellbare Vergrößerung des Drüsenkörpers
- Grad II: Bereits inspektorisch feststellbare Vergrößerung
- Grad III: Entspricht weiblicher Brust

Insgesamt traten während der Studie neun Fälle von Gynäkomastie auf, davon waren sieben eine Gynäkomastie ersten Grades, und jeweils ein Fall von Gynäkomastie zweiten und dritten Grades. Mehr als 50 % der Fälle traten nach den dritten und vierten Behandlungsterminen auf, während die restlichen Fälle nach dem siebten Behandlungstermin auftraten. Diese Nebenwirkungen waren nicht behandlungsbedürftig und bildeten sich spontan zurück. Die Dauer der Gynäkomastie war im Durchschnitt  $161 \pm 92$  Tage (Median).

Schmerzen in der Brust wurden nur von einem Proband angegeben, zwei Monate später entwickelte er eine Gynäkomastie ersten Grades. Bei einem weiteren Probanden trat nach

der zweiten Gabe der Studienmedikation eine Lipomastie auf, die sich 4 Monate später zu einer Gynäkomastie dritten Grades entwickelte. Eine Hypersensibilität in Bereich der Brust wurde von drei Probanden beschrieben. Diese entwickelten keine Gynäkomastie.

#### 4.5.2 Epididymitis, Erektile Dysfunktion und Varikozele

Insgesamt traten zwei Fälle von Epididymitis auf. Einer nach dem dritten Behandlungstermin und einer in fortgeschrittener Erholungsphase. Beide wurden mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Antibiotika behandelt und hatten eine Dauer von ca. 10 Tagen.

Ein Fall von erektiler Dysfunktion (ED) trat vier Wochen nach Absetzen der Studienmedikation auf und hielt 112 Tage an.

Ein Proband entwickelte eine Varikozele zweiten Grades, d.h. eine ohne Provokation oder Valsava-Manöver tastbare Varikozele. Diese trat nach der fünften Gabe der Studienmedikation auf.

#### 4.5.3 Hypercholesterinämie

Eine seltene, jedoch bekannte Nebenwirkung einer Therapie mit Testosteronundecanoat ist das Auftreten von erhöhten Cholesterinwerten im Blut (14). In dieser Studie entwickelten drei Probanden eine solche Hypercholesterinämie. Ein Proband, der sich in der Suppressionsphase befand, wurde mit Fenofibrat behandelt. Die anderen beiden Fälle traten in einer fortgeschrittenen Erholungsphase auf und bedurften keiner medikamentösen Therapie.

#### 4.5.4 Gewicht und BMI

Veränderungen des Body Mass Index (BMI) wurden in vielen vergleichbaren Studien beobachtet (62,107). Obwohl in dieser Studie eine Gewichtszunahme und –abnahme von nur zwei Probanden explizit als aufgetretenes Symptom angemerkt wurde, ist eine weitere Analyse des BMIs anhand des gemessenen Gewichts möglich. In dieser Studie blieb der BMI im Durchschnitt acht Wochen nach der ersten hormonellen Behandlung in S08 nahezu unverändert bei  $99,6 \% \pm 3$  (bereinigter Median). Jedoch wurde eine Abnahme des Gewichts bei 24 Probanden (Minimum 93 %) und eine Zunahme bei 26 Probanden (Maximum 108 %) beobachtet. Wie Abbildung 45 zeigt, stieg der Mittelwert um  $0,6 \% \pm 4,5 \%$  in E00, hier zeigt

ten 21 Probanden eine Gewichtsabnahme und 26 Probanden eine Gewichtszunahme. In R00 lag der Mittelwert um  $1,9\% \pm 5,8\%$  in R00. 16 Probanden nahmen ab und 5 erlangten das Ausgangsgewicht, während 33 weiterhin zunahmen.

Bei einer Monotherapie mit TE und ebenso bei einer weiteren Studie mit TU und NETE wurde die Gewichtszunahme auf eine Erhöhung der Muskelmasse zurückgeführt (38, 101).

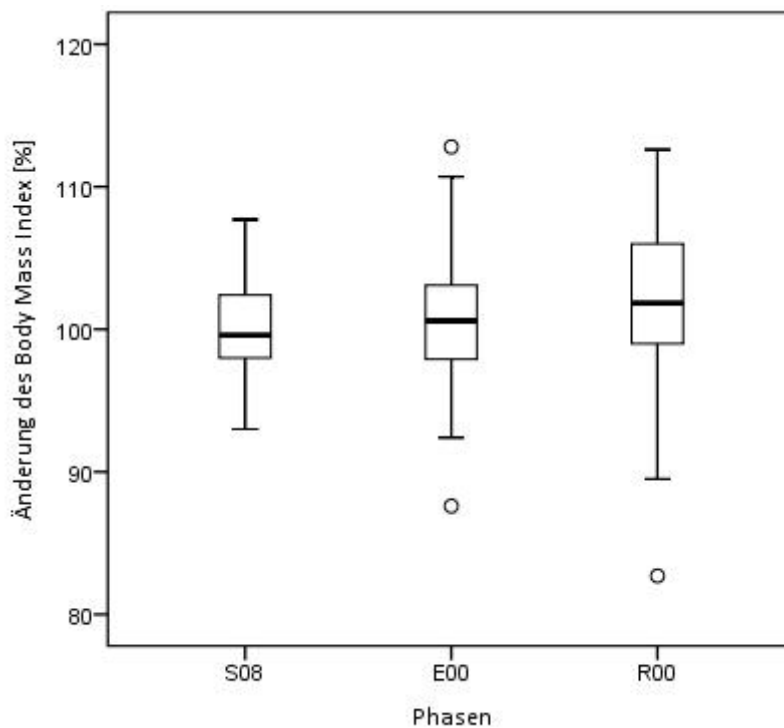


Abbildung 45: Änderung des BMI in Prozent

#### 4.5.5 Veränderung des Hodenvolumens

Das Hodenvolumen änderte sich verstärkt im Verlauf der Studie, wie Abbildung 46 zeigt. Bereits acht Wochen nach der ersten Behandlung verringerte sich das Hodenvolumen im Durchschnitt (bereinigter Median) auf 83,3 %. Beim Eintritt in die Effizienzphase, E00, lag es im Durchschnitt bei 60 % des Ausgangswertes und am Anfang der Erholungsphase bei 48 %. Eine signifikante Abnahme des Hodenvolumens wurde ebenso bei Meriggiola (84) beobachtet, diese wurde sogar 18 Wochen nach dem Absetzen der hormonellen Therapie erfasst, die Kontrolle nach einem Jahr zeigte jedoch Werte im Normbereich (84). Eine Hypersensibilität der Hoden wurde in zwei Fällen beschrieben.

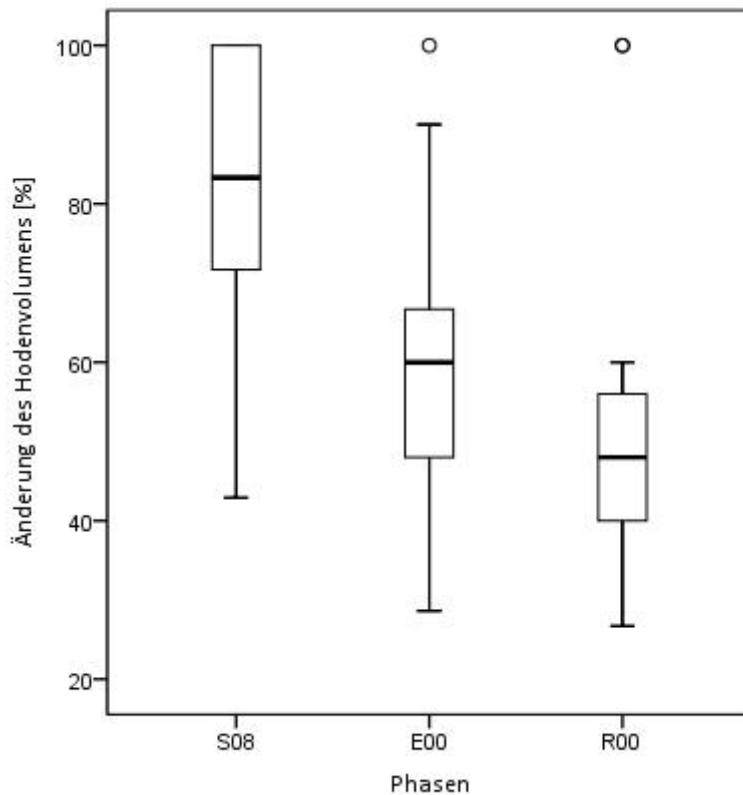


Abbildung 46: Änderung des Hodenvolumens in Prozent

#### 4.5.6 Andere unerwünschte Ereignisse

Sieben Probanden beschwerten sich nach der ersten und zweiten intramuskulären Applikation der Studienmedikation über lokale Schmerzen an der Injektionsstelle. Diese Wirkung wurde in vergleichbaren Studien ebenso beobachtet (107). Jeweils einmal traten in diesem Zusammenhang ein Ekzem, eine Hypersensibilisierung und eine Hyperpigmentation an der Injektionsstelle auf.

Eine seltene Nebenwirkung, die bereits in anderen Studien nachgewiesen wurde (62,107), ist eine Erhöhung des Hämoglobins, Hämatokrits und der Erythrozyten. Im Rahmen der Studie entwickelte ein Proband eine leichte Erhöhung des Hämatokrits 24 Tage nach der zweiten Injektion während der Suppressionsphase. Diese normalisierte sich nach oraler Volumensubstitution.

Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Testosteronundecanoat werden selten bei weniger als 1 % der Patienten Sinusitiden, Kopfschmerzen und Myalgie beschrieben (14).



In dieser Studie traten zehn Fälle von Sinusitis durchschnittlich nach  $246 \pm 87$  Tagen nach S00 auf. Die meisten waren akute Sinusitiden, zwei davon chronische Sinusitiden. Rückenschmerzen wurden von elf Probanden angegeben. Diese traten in neun Fällen während der Effizienzphase auf und wurden mit NASR, Paracetamol und Muskelrelaxantien behandelt. Rückenschmerzen treten in Deutschland je nach Region mit einer Prävalenz von 32 % und 49 % auf (111). Weder Rückenschmerzen noch Sinusitiden traten in vergleichbaren Studien (63, 84, 107) auf. Da diese Krankheitsbilder in der Bevölkerung sehr häufig auftreten, ist ein Zusammenhang mit der Studienmedikation fraglich.

Kopfschmerzen können als Begleitsymptom vieler Erkrankungen auftreten, sie werden auch im Rahmen einer viralen Infektion der oberen Atemwege beobachtet. In dieser Studie traten Kopfschmerzen in 14 Fällen bei 11 Probanden auf. Neun Fälle wurden medikamentös behandelt. Sie traten durchschnittlich nach  $370 \pm 38$  Tagen nach der ersten Injektion auf, vermehrt in der Erholungsphase. Das Zuschreiben dieses Symptoms der Studienmedikation ist somit unwahrscheinlich.

Eine Erkältung („common cold“) trat am zweihäufigsten (36 Fälle) innerhalb dieser Studie auf. Im Durchschnitt trat die Erkältung  $318 \pm 231$  Tage nach der ersten Behandlung auf. Ein gehäuftes Auftreten je nach Phase wurde nicht beobachtet. Dieses Krankheitsbild zählt zu den häufigen Volkserkrankungen mit einem Vorkommen von zwei bis fünf Fällen pro Jahr pro Person (8). Deshalb wird dieses Symptom nicht zu den UAW der Studienmedikation gezählt.

Während der Studie kam es zu einem unklaren Todesfall eines Probanden, am ehesten durch einen autoerotischen Unfall verursacht.

## 5 Diskussion und Interpretation

### 5.1 Effektivität der Kontrazeptionsmethode

Ziel der Studie war es zu untersuchen, wie effektiv die in der Studie angewendete Kontrazeptionsmethode ist. Im Rahmen dieser Studie wurde untersucht, inwieweit das Verabreichen von Norethisteronenantat und Testosteronundecanoat dazu führt, dass die Spermatogenese unterdrückt wird und eine Kontrazeption durch das Fehlen von Spermien gewährleistet wird. Die Effektivität der Kontrazeptionsmethode wurde im Rahmen dieser Studie gemessen zum einen anhand des Rückgangs der Spermienkonzentration und Eintritt einer Azoospermie oder sehr schwerer Oligospermie und zum anderen anhand der Häufigkeit einer Schwangerschaft.

Wie die Untersuchungen des Ejakulats gezeigt haben, erreichten 100 % der 56 Probanden eine Spermien-suppression, davon 80,4 % eine Azoospermie und 19,6 % eine schwere Oligospermie unter 1 Mio. Spermien pro ml. Eine vergleichbare Studie mit der gleichen Studienmedikation in Abstand von 8 Wochen zeigte ebenfalls die gewünschte Spermien-suppression bei allen Probanden (84). Bereits 2001 zeigte Kamischke (62), dass eine Behandlung der Probanden mit TU und NETE zu einer deutlich höheren Spermien-suppression führt im Vergleich zu einer Monotherapie mit TU. Mit TU erreichten 7 von 14 Probanden eine Azoospermie (50 %), wohingegen mit TU und NETE 13 von 14 Probanden (93 %) eine Azoospermie erreichten (62). Diese effiziente Spermien-suppression wurde im Rahmen dieser Studie mit einer größeren Probandenzahl bestätigt.

Wie in Abbildung 18 in Kapitel 4.2 gezeigt wurde, erreichten innerhalb von 16 Wochen im Zeitraum von zwei Behandlungen, 84 % der Probanden eine Azoospermie oder schwere Oligospermie (< 1 Mio. Spermien pro ml). Bei Meriggiola (84) erreichten 50 % der Probanden eine Azoospermie bzw. schwere Oligospermie im Zeitraum von  $16 \pm 3$  Wochen bzw.  $8 \pm 2$  Wochen. In dieser Studie lag somit der Anteil der Probanden mit der gewünschten Spermien-suppression nach 16 Wochen über der in Meriggiola (84). In Kamischke (62) erreichten mehr als 80 % der Probanden eine Azoospermie oder schwere Oligospermie nach zwei Injektionen in der 12. Woche. Zwar trat die Wirkung aufgrund der kürzen Behandlungsabstände von sechs Wochen in Kamischke (62) im Vergleich zu acht Wochen in dieser Studie

schneller ein, aber langfristig betrachtet führt die Behandlung in achtwöchigen Abständen zu ähnlich hohen Erfolgsquoten.

In dieser Studie erreichten alle Probanden in der 26. Woche nach Behandlungsbeginn eine Spermien-suppression von  $\leq 1$  Mio. Spermien pro ml. Ähnliche Studien mit achtwöchigem Behandlungsintervall bestätigen eine Spermien-suppression nach ca. 26 Wochen. In Qoubaitary (107) erreichten 100 % der Probanden eine Spermien-suppression in der 24. Behandlungswoche und in Kamischke (62) 93 % in der 28. Behandlungswoche. Ein Behandlungsschema mit TU und NETE mittels achtwöchiger Injektionsintervalle erzielt somit in mehreren Studien die gewünschte Spermien-suppression. Dies ist aus Sicht der Akzeptanz der Methode von Vorteil, da 75 bzw. 84 % der Probanden sich längere Injektionsintervalle von 8 bzw. 12 Wochen wünschen (86). Andererseits führen Injektionsintervalle von 12 Wochen, wie in Meriggiola (84) gezeigt, zu einer nicht hinreichenden Spermien-suppression. Bei Meriggiola (84) erreichten nur 37,5 % der Probanden eine Azoospermie. Somit ist die in dieser Studie gewählte Behandlung mit TU und NETE im Abstand von 8 Wochen aus Sicht der Effektivität und Akzeptanz vorteilhaft.

Neben der Spermien-suppression lässt sich die Wirksamkeit der Methode anhand der Häufigkeit der Schwangerschaften messen. Insgesamt wurden wenige Studien mit männlichen und weiblichen Probanden in einer stabilen Beziehung durchgeführt, die eine Messung der Schwangerschaftsrate erlauben. In dieser Studie kam es wie im Kap. 4.2 beschrieben zu insgesamt zwei Schwangerschaften in der Effizienzphase. Daraus ergibt sich bei zugrunde gelegten 44,3 Partnerjahren eine Schwangerschaftsrate von 4,52 pro 100 Partnerjahre. Dieser Wert liegt viel höher als der Referenzwert, der einer WHO-Studie mit 200 mg TE pro Woche entnommen ist. Dieser beträgt 2,68 pro 100 Partnerjahre und berechnet sich aus der Schwangerschaftsrate plus des zugehörigen Konfidenzintervalls (124). Eine weitere multizentrische Studie der WHO (122) mit 200 mg TE wöchentlich zeigte einen Pearl-Index von 0,8 pro 100 Partnerjahre. Nachteile dieser Studien waren die häufigen Injektionen und eine unregelmäßige Azoospermie.

Eine der zwei in dieser Studie festgestellten Schwangerschaften trat kurz vor dem vierten Behandlungstermin in der Effizienzphase auf. Die Spermienkonzentration betrug zu diesem Zeitpunkt 0,2 Mio. Spermien pro ml. Der Proband hatte eine anhaltende Azoospermie zu Beginn der Effizienzphase. Die andere Schwangerschaft wurde nach dem zweiten Behandlungstermin in der Effizienzphase festgestellt. Hier lagen die unmittelbar gemessenen

Spermienkonzentrationen unter der Nachweisgrenze. Die Entstehung einer Schwangerschaft ist bei solchen niedrigen Spermienkonzentrationen nicht wahrscheinlich. Wie in Abbildung 9 dargestellt, beträgt die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit 0 + 1,7 % bei Azoospermie (124). Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein anderer Mann für die Schwangerschaften verantwortlich ist. Weiterhin ist die Stichprobe so klein, dass eine zusätzliche Schwangerschaft zu einer deutlich erhöhten Schwangerschaftsrate führt. Im Fall nur einer Schwangerschaft läge die Schwangerschaftsrate bei 2,26 pro 100 Partnerjahre und somit unter dem Referenzwert von 2,68. Die berechnete Schwangerschaftsrate ist daher mit einer hohen Unsicherheit verbunden und kritisch zu hinterfragen.

Die gesamte kontrazeptive Wirksamkeit (GKW) wird mit folgender Formel berechnet.

$$GKW = 1 - \frac{(NS + SS)}{n}$$

Wobei *NS* die Anzahl der Nicht-Suppression (> 1 Mio. Spermien pro ml), *SS* die Anzahl der Schwangerschaften und *n* die Anzahl der Probanden ist. Die GKW liegt angegeben in Prozentpunkten bei dieser Studie bei 96,4 %. Im Vergleich zu Studien mit anderer Studienmedikation wird eine ähnliche hohe kontrazeptive Wirksamkeit erzielt. Wie Tabelle 3 zeigt, liegt die kontrazeptive Wirksamkeit in einer Studie mit einer Monotherapie mit TE bei 94,7 % (124). Im Gegensatz zu dieser Studie wurden Behandlungsintervalle von einer Woche gewählt und eine Oligospermie als eine Spermienkonzentration von weniger als 3-5 Mio. Spermien pro ml definiert. Die Schwangerschaften traten ausschließlich bei Oligospermie auf. Die in dieser Studie verwendete Studienmedikation benötigt weniger Injektionen bei etwas höherer gesamter kontrazeptiver Wirksamkeit. Auch bei einer Monotherapie mit TU wurde eine ähnlich hohe Wirksamkeit von 96,7 % erreicht, allerdings bei Asiaten, für die eine bessere Ansprechrate für Testosteron als bei Kaukasiern nachgewiesen wurde (123). In der Studie von Turner (116) wurde DMPA i.m. jede 3 Monate und Testosteron-implantate jede 4 bis 6 Monate verabreicht. Die mit dieser Medikation erzielte hohe kontrazeptive Wirksamkeit von 96,2 % geht einher mit der Notwendigkeit einer Implantation mit Lokalanästhesie. Ebenso zeigte die Behandlung mit LNG-Implantaten mit einem Testosterondepot eine starke Spermisuppression, jedoch traten Implantatextrusionen bei 15 % der Probanden auf (121). Studien mit DSG-Implantaten und TU zeigten ebenso eine hohe Spermisuppression, jedoch wie bei Wang et al. (121) wurden die Partnerinnen nicht berücksichtigt, sodass keine Aussage über die kontrazeptive Wirkung möglich war (89).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die in dieser Studie verwendete Behandlung mit TU und NETE eine ähnlich hohe Wirksamkeit aufweist. Diese kann auch mit anderen Präparaten erzielt werden, die in der Regel aber häufiger verabreicht werden müssen, oder mit anderen Unannehmlichkeiten wie Implantation verbunden sind.

Tabelle 3: Gesamte kontrazeptive Wirksamkeit im Vergleich, in Anlehnung an Amory (1)

Studie	Medikation	Intervall [Wochen]	Paare	Azoospermie	Oligospermie	Nicht-Suppression	Schwangerschaften	Nicht-Suppression und Schwangerschaften	Gesamte kontrazeptive Wirksamkeit
<b>Maga (2016)</b>	1000 mg TU + 200 g NETE	8	56	80,4 %	19,6 %	0 %	3,6 %	3,6 %	96,4 %
<b>WHO (1996)</b>	200 mg TE	1	357	75,1 %	22,7 %	2 %	3,1 %	5,3 %	94,7 %
<b>Gu et al. (2003)</b>	500 mg TU	4	305	42,6 %	54,4 %	3 %	0,3 %	3,3 %	96,7 %
<b>Turner et al. (2003)</b>	300 mg DMPA + 800 mg T	12	53	92,5 %	3,8 %	4 %	0,0 %	3,8 %	96,2 %
<b>Behnke (2005)</b>	204 g ENG + 400 mg TD	4	8*	100 %	0 %	0 %	0,0 %	0,0 %	100,0 %

\* Nur 2 Paare durchliefen die Effizienzphase

TU: Testosteronundecanoat, TE: Testosteronenanthat, NETE: Norethisteronenantat, DMPA: Depot-medroxyprogesteronacetat, ENG: Etonogestrel

Die Reversibilität der Spermien-suppression ist ein wichtiger Punkt der hormonellen Kontrazeption, die einen großen Vorteil gegenüber der Vasektomie darstellt. In dieser Studie wurde bereits nach 16 Wochen ein Anstieg der Spermienkonzentration bei mehr als 50 % der Probanden beobachtet. Wie im Kap. 4.2 beschrieben, betrug die mediane Zeit bis zur Wiedererlangung einer Spermienkonzentration von mindestens 15 Mio. Spermien pro ml  $28,6 \pm 11,3$  Wochen. Diese Zeitspanne ist vergleichbar mit der medianen Zeit von  $27 \pm 1,1$  Wochen bis zum Erreichen von 20 Mio. Spermien pro ml in Meriggiola (84). Außerdem wurde am Ende der Erholungsphase eine Spermienkonzentration zwischen 1 und 10 Mio. Spermien pro ml bei sechs Probanden, und zwischen 10 und 15 Mio. Spermien pro ml bei neun Pro-

banden mit längeren medianen Zeiten beobachtet. Wie in der Studie von Liu (71) gezeigt wurde, wird eine schnellere Wiedererlangung der Spermienkonzentration erreicht je älter der Proband, je kürzer die Behandlungsdauer, je schneller die Spermiensuppression und je niedriger die LH-Konzentration im Blut ist. Nichtsdestotrotz erreichen alle Probanden laut Liu (71) spätestens 24 Monate nach Absetzen einer männlichen hormonellen Therapie normale Spermienkonzentrationen.

In der Erholungsphase traten zwei weitere Schwangerschaften auf. Während dieser Phase wurden die Probanden aufgefordert, eine andere Verhütungsmethode zu benutzen. Die Schwangerschaften liefern einen direkten Beweis für die Reversibilität dieser hormonellen Kontrazeption.

## 5.2 Akzeptanz in der Partnerschaft

Für die Einführung eines Kontrazeptivums in den Markt spielt neben der Wirksamkeit die Akzeptanz eine entscheidende Rolle. Wie im Kap. 49 beschrieben, wurde die Akzeptanz mittels eines Fragebogens erfasst.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die allgemeine Zufriedenheit mit dieser Verhütungsmethode mit über 75 % Zustimmung hoch ist. Eine leichte Abnahme der Akzeptanz im Studienverlauf wurde festgestellt. Betrug der Anteil der Zufriedenen bis sehr Zufriedenen am Anfang noch 88,5 %, reduzierte sich der Anteil auf 77 % in der letzten Befragung (FV). Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der Befragung der Frauen. Bewerteten am Anfang der Studie mehr als 90 % der Frauen die Methode als gut bis hervorragend, waren es am Ende nur noch 75 %. Die Abnahme der Akzeptanz könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Probanden und deren Partnerinnen mit zunehmender Erfahrung Nachteile der Methode erkannten.

Die hohe Akzeptanz dieser Verhütungsmethode wurde auch bei Meriggiola et al. (85) gezeigt, wo 84 % der Probanden die hormonelle Verhütungsmethode als akzeptabel bis hervorragend bewerteten. Eine Veränderung im Verlauf wurde nicht ermittelt, sondern es handelte sich um eine Momentaufnahme zum Ende der Studie.

Wenn diese Methode auf dem Markt zur Verfügung stünde, würde die Mehrheit der Probanden und deren Partnerinnen diese Methode als primäre Verhütungsmethode verwen-

den. Kritisch anzumerken ist, dass die anfänglich hohe Bereitschaft von 91,2 % im Verlauf der Studie um 20 % abnahm. Ähnliche Verhältnisse wurden bei Meriggiola (85) beobachtet, wo sich die anfängliche Bereitschaft von 75 % auf 66 % der Probanden am Ende der Studie reduzierte. Diese Tendenz geht einher mit der Abnahme der zunächst diskutierten allgemeinen Zufriedenheit. Mit zunehmender Erfahrung mit der Behandlungsmethode sinkt auch hier die Akzeptanz.

In dieser Studie wurde als ein wesentlicher Grund der Akzeptanz die Wirksamkeit der Methode gesehen. Mehr als 85 % der Probanden gaben dies an. Einen weiteren Vorteil sah die Mehrheit der männlichen Probanden in der Verantwortung des Mannes für die Kontrazeption, dahingegen bewerteten nur 50 % der Frauen dies als vorteilhaft. Diese Einschätzung wurde von ca. nur einem Viertel der Probanden in Meriggiola (85) geteilt. Gleichzeitig befürworteten 92 % der Probanden ein gemeinsames Tragen der Verantwortung (85). Gründe dafür könnten unterschiedliche kulturelle Hintergründe sein. Die Studie von Meriggiola (85) wurde in Italien durchgeführt. Es ist anzunehmen, dass dort das konservative Bild von Mann und Frau stärker ausgeprägt ist als in Deutschland.

Nachteile der Verhütungsmethode sahen 47 % der Probanden in der Anfangsphase in den Injektionen. Dieser Anteil der Probanden stieg im Studienverlauf auf 67 % an. Die schmerzhaften Injektionen wurden in einer weiteren Frage als größtes Missfallen von ca. einem Drittel der Probanden angegeben. Auch in vergleichbare Studien missfielen 32 % der Probanden die Injektionen (85). Eine weitere Studie zeigte, dass die Mehrheit der Männer eine orale hormonelle Methode gegenüber einer intramuskulären Applikation bevorzugten (75). Daher stellt die intramuskuläre Verabreichung der hormonellen Medikation ein wesentliches Akzeptanzproblem dar. Leider führten die Studien mit transdermalem oder oralem Testosteron nicht zu einer ausreichenden Spermiensuppression (25, 40, 94). Auch eine Kombinationstherapie mit oraler LNG wies keinen Vorteil gegenüber einer Spermiensuppression mit intramuskulärem Testosteron auf (60). Orales DSG, CPA und NETA zeigten zu starke Nebenwirkungen aufgrund der hohen oralen Dosen (49, 63, 82). Die transdermale Applikation von Nestorone und Testosteron zeigte in einer neulichen Studie eine Spermiensuppression bei 88,5 % der Probanden (54). Letzteres könnte eine Verbesserung der Akzeptanz ermöglichen und eine gute Alternative zu Injektionen und Implantaten bieten.

Die in der Studie angewendeten Injektionsintervalle von acht Wochen wurden von 60 % der Probanden als positiv empfunden. In einer vergleichbaren Studie gaben dies sogar 75 % an

(85). Längere Intervalle von 10 bis 12 Wochen werden zwar bevorzugt, zeigen aber bei der verwendeten Kombinationstherapie mit TU und NETE keine ausreichende Spermien-suppression (84, 85). Eine Verbesserung der Akzeptanz durch längere Intervalle ist daher bei der verwendeten Medikation nicht möglich. Denkbar wäre die Entwicklung eines neuen Präparats, welches sowohl wirksam ist als auch längere Intervalle zulässt.

Weitere Nachteile der Methode sind die Nebenwirkungen, die während der Studie aufgetreten sind. Dieser Nachteil wurde erst am Ende der Effizienzphase von der Mehrheit der Probanden angegeben. Bei längerer Behandlungsdauer ist davon auszugehen, dass auch diese ein wesentliches Akzeptanzproblem darstellen.

In einer ähnlichen Studie wurde der nicht existierende Schutz gegenüber sexuell übertragenen Erkrankungen als Nachteil der Methode angegeben (85). Auch wenn dieses Argument von keinem Probanden in dieser Studie geäußert wurde, stellt dies gegenüber dem Kondom einen Nachteil dar. Im Vergleich mit den oralen Kontrazeptiva für Frauen bestehen diesbezüglich keine Unterschiede.

Weitere Bedenken, die die Akzeptanz der Methode beeinträchtigen können, sind der Wunsch nach einem schnelleren Wirkungseintritt, die Möglichkeit der Selbstverabreichung bzw. durch den Hausarzt und die Möglichkeit eines selbstdurchgeführten Nachweises der Spermien-suppression. Diese Wünsche lassen sich zurzeit nicht erfüllen.

### 5.3 Wirkung auf die Stimmungslage

Die Wirkung von exogen zugeführten Sexualhormonen auf die Stimmungslage steht im Zusammenhang mit der Testosteronkonzentration im Blut. So führt z. B. ein niedriger Testosteronspiegel zu Antriebslosigkeit, depressiver Verstimmung und Libidoverlust (96). Im Gegensatz dazu wurde eine Erhöhung der Vitalität, des Antriebs und der Kognition bei einer Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Patienten beobachtet (132,133). Bei einem supraphysiologischen Testosteronspiegel wurden Steigerung der Libido, Aggressivität bis hin zu Psychosen und Kriminalität beobachtet (126). Bei einer Behandlung mit TU und NETE, wie in Meriggiola (84) beschrieben, wurde eine zuerst abnehmende und dann ansteigende Tendenz des Gesamttestosterons beobachtet. Allerdings lagen diese Werte stets innerhalb des Normbereiches.



Die Untersuchung der Stimmungslage bezieht sich ausschließlich auf die Phase der Medikation sowie auf die Phase nach Absetzen der Medikation. Vor Beginn der Behandlungsphasen wurde keine Untersuchung der Stimmungslage durchgeführt. Daher können keine Aussagen bezüglich der Änderung aufgrund der Therapie mit TU und NETE getroffen werden. Dennoch können Veränderungen im Studienverlauf herausgearbeitet werden.

In dieser Studie wurden Symptome einer depressiven Verstimmung von der Minderheit der Probanden angegeben. Wie in Abbildung 37 gezeigt, fühlten sich weniger als 10 % der Probanden in den Behandlungsphasen niedergeschlagen. Erst am Ende der Erholungsphase stieg dieser Anteil über 10 %. Gleiche Verhältnisse werden bei der Frage, ob die Probanden sich ausgelaugt fühlen, beobachtet. Dazu gaben ca. 20 % der Frauen an, dass ihre Männer auch am Anfang der Behandlungsphasen ausgelaugt waren. Dies kann im Zusammenhang mit einer Abnahme des Gesamttestosterons am Anfang der Therapie und in der Erholungsphase nach Absetzen der Medikation stehen, wie in Meriggiola (84) gezeigt wurde. Studien mit anderen Präparaten wie bei Behnke (16) stellten zwar keine signifikanten Veränderungen der Stimmungslage fest, dennoch kam es auch hier zu zwei Fällen von depressiver Verstimmung bis hin zu suizidalen Gedanken.

Die Mehrheit der männlichen Probanden gab an, im Studienverlauf tendenziell weniger müde zu sein, während die Frauen eine leicht zunehmende Müdigkeit ihrer Männer angaben. Nach Absetzen der Medikation stellten mehr als 20 % der Frauen eine starke bis sehr starke Müdigkeit ihrer Partner fest. Dies könnte mit einer wie bei Meriggiola (84) festgestellten Abnahme des Testosteronspiegels nach Absetzen der Medikation zusammenhängen. Wie bereits in Nieschlag (96) beschrieben, kann ein Testosteronmangel zu verstärkter Müdigkeit führen.

Wie die Befragung der Probanden zur Reizbarkeit und Aggressivität gezeigt hat, fühlten sich ca. 40 % bzw. 20 % in E00 stark bis sehr stark reizbar bzw. aggressiv. Dies könnte im Zusammenhang stehen mit einem kurzzeitigen Anstieg der Testosteronkonzentration nach der hormonellen Behandlung. Nach längerer Behandlungsdauer nahm der Anteil der Probanden ab, die sich reizbar und aggressiv fühlten. Diese Einschätzung ist gegensätzlich zur Einschätzung der Partnerinnen, die eine starke Zunahme der Reizbarkeit und Aggressivität in R00 angaben. Das heißt, die eigene Wahrnehmung der Probanden scheint sich mit zunehmender Behandlungsdauer zu schwächen. Ein Grund dafür könnte das Durchlaufen eines Gewöhnungsprozesses sein. In einer anderen Studie mit gleicher Studienmedikation

wurde keine signifikante Veränderung der Stimmungslage festgestellt (62). In dieser Studie wurden die Partnerinnen nicht befragt, so dass dies zu einer Fehleinschätzung geführt haben könnte. Eine Folgestudie von Kamischke (63) hat festgestellt, dass einer von 14 Probanden aggressives Verhalten zeigte. Dies deutet darauf hin, dass tatsächlich ein kausaler Zusammenhang besteht. Studien mit anderer Medikation berichteten vereinzelt von Reizbarkeit der Probanden (11, 38). In Giorgi (38) wurde zudem eine Zunahme der Aggressivität festgestellt. Nach Absetzen der Therapie wurde in dieser Studie die Aggressivität und Reizbarkeit der Männer deutlich niedriger als in den Behandlungsphasen eingeschätzt, was einen Zusammenhang der Reizbarkeit bzw. der Aggressivität mit der Medikation unterstreicht.

Im Hinblick auf Nervosität, Ruhe, Konzentrationsfähigkeit und Ausgeglichenheit wurden keine deutlichen Veränderungen im Studienverlauf festgestellt. Tendenziell gaben die Probanden an, im Verlauf der Studie konzentrationsfähiger, ausgeglichener sowie weniger nervös zu sein. Diese Einschätzung wurde nicht von den Frauen geteilt, so dass keine eindeutigen Aussagen getroffen werden können. In anderen Studien mit der gleichen Medikation wurden hinsichtlich dieser Frage keine Aussagen getroffen (63, 85, 107).

Die Bewertung der Fragen zu „Schwung“ und „Energie“ wurde von den Männern besser als von den Frauen eingeschätzt. Insbesondere nach Absetzen der Medikation im FV, wie Abbildung 28 zeigt, fühlten sich ca. 70 % der Männer schwungvoll, dahingegen teilten nur 40 % der Frauen diese Ansicht. In Zhang (130) gaben 60 % der Probanden eine Zunahme der Vitalität bei einer Behandlung mit TU an. Inwieweit es tatsächlich zu einer Zunahme der Vitalität kommt ist fraglich, zumal die Partnerinnen keine bis tendenziell eine Abnahme der Vitalität nach Absetzen der Medikation angaben, wohingegen die Männer eine Zunahme angaben. Eine eindeutige Aussage kann daher nicht getroffen werden.

Die Mehrzahl der Probanden und Partnerinnen gaben an, während des gesamten Studienverlaufs glücklich zu sein. Tendenziell kommt es aus der Sicht der Probanden und der Partnerinnen nach Absetzen der Medikation zu einer Abnahme des Glücksgefühls. Es könnte daher sein, dass es sich um eine Wirkung des exogenen Testosterons auf das Glücksgefühl, wie in Su (112) beschrieben, handelt. Die Aussage wird dadurch relativiert, dass bereits in R00 tendenziell eine Abnahme des Glücksgefühls zu sehen ist.

Im Hinblick auf die sexuelle Funktionsfähigkeit ist erkennbar, dass diese am Anfang der Effizienzphase mit über 95 % besonders hoch ist. Im Verlauf nimmt diese um ca. 15 % ab.

Das anfänglich ebenfalls hohe Interesse an Sex zeigt einen Rückgang von 15 % im Verlauf der Studie. Zudem sind erstmals in R00 8 % der Probanden nicht an Sex interessiert. Auch das Absetzen der Medikation führt nicht zu einer Erhöhung des Interesses an Sex. Die potenzielle stimulierende Wirkung der Therapie auf die Libido ist somit nur kurz anhaltend. In Giorgi (38) wurde eine Steigerung der Libido innerhalb der ersten 2 Wochen der Therapie festgestellt, diese normalisierte sich in den folgenden Behandlungswochen. In Zhang (130) wurde eher eine Zunahme (60 %) als eine Abnahme bezüglich der Libido und Interesse an Sex festgestellt. In anderen Studien wurde zwar eine ausgeprägte Stimulation sexueller Reize bei einer exogenen Testosterongabe im Vergleich zu Placebo festgestellt, jedoch keine Veränderung des sexuellen Interesses nachgewiesen (5, 11).

## 5.4 Analyse von unerwünschten Ereignissen

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Testosteronundecanoat auf die verschiedenen Organe und Systeme im Körper sind weitgehend bekannt (14). Wie im Kap. 3.4.1 beschrieben wurde, treten Polycythämie, Gewichtsveränderungen, Hitzewallungen, Akne, ein PSA-Anstieg sowie eine benigne Prostatahyperplasie häufig ( $\geq 1:100$ ) auf. Andere zugeschriebene Wirkungen auf das Immunsystem, Endokriniem, Nervensystem und Psyche, Gefäßsystem, Atmungssystem, Gastrointestinaltrakt, Muskeln und Skelett und Urogenitaltrakt wurden wesentlich seltener beobachtet. Diese Nebenwirkungen wurden bei Männern während der Behandlung von Hypogonadismus beobachtet und sind deshalb nicht auf Patienten mit einer hormonellen kontrazeptiven Behandlung direkt übertragbar. Nichtsdestotrotz geben sie einen wichtigen Hinweis für die Erforschung der Nebenwirkungen.

Bei NETE sind ebenso UAW bekannt, die bei hormonellen Behandlungen von Frauen festgestellt wurden (13). Diese beinhalten Blähungen, Brustsensibilität, Kopfschmerzen, Depression, Schwindel, Übelkeit und Hautreaktionen an der Injektionsstelle. Aufgrund des Geschlechtsunterschieds und der erhöhten Affinität zum Androgenrezeptor von NETE ist eine direkte Übertragung der UAW auf eine hormonelle Therapie bei Männern nicht möglich.

In dieser Studie wurden besonders häufig eine Verkleinerung des Hodens (96 %), sowie Gewichtszunahme (max. 59 % in R00) und -abnahme (max. 46 % in S08) beobachtet. Diese

UAW wurde in weiteren Studien mit TU und NETE ebenso häufig beobachtet (62, 63, 84, 85). Es ist daher wahrscheinlich, dass es sich um eine Nebenwirkung der hormonellen Therapie handelt.

Neben der Verkleinerung des Hodens und einer Gewichtszunahme wurde in Rahmen dieser Studie häufig (61 %) Akne in unterschiedlichen Stadien beobachtet. Diese Beobachtung wurde in vergleichbaren Studien wie Kamischke (62) oder Quobaitaty (107) nicht gemacht. In Kamischke (62) trat ausschließlich milde Akne auf und bei Quobaitaty (107) ausschließlich Seborrhoe. Inwieweit Akne eine UAW der hormonellen Therapie mit TU und NETE ist, und ob die UAW abhängig ist von der Menge der Medikationsgabe, sollte daher in Folgestudien näher analysiert werden.

Eine Veränderung der Psyche mit verstärkten Stimmungsschwankungen, Zu- und Abnahme der Libido und Reizbarkeit u.a. wurde von jeweils ca. 15 % der Probanden beschrieben. In vergleichbaren Studien wurden keine signifikanten Veränderungen der Stimmungslage und des sexuellen Verhaltens nachgewiesen, obwohl eine Zunahme der Aggression (62, 63) und ein Libidoverlust (84) vereinzelt beschrieben wurden. Ein Effekt einer Behandlung mit NETE ergab ebenso eine Abnahme der Libido (60). Eine quantifizierbare Aussage ist daher nicht möglich.

Eine Gynäkomastie ersten bis dritten Grades trat im Studienverlauf relativ häufig (16 %) auf. Keine der vorherigen Studien mit TU und NETE diagnostizierten eine Gynäkomastie.

Seltener kam es in diesen Studien zu einer Erhöhung des Hämoglobins, des PSA und des Cholesterins. Eine signifikante Erhöhung des Hämoglobins und Gesamtcholesterins wurde in weiteren Studien beobachtet (63, 107), dahingegen wurde eine nicht signifikante Erhöhung des PSA bei Meriggiola (84) beobachtet.

Vereinzelt trat in dieser Studie eine kurzfristige erektile Dysfunktion auf, diese Diagnose trat ebenfalls bei Kamischke (63) auf.

Erkältungen (43 %), Rückenschmerzen (23 %), Kopfschmerzen (20 %), Tachykardie (9 %), arterielle Hypertonie (5 %) und Sinusitis (5 %) sind während der gesamten Studie aufgetreten. Hinweise darauf, dass diese UAW im Zusammenhang stehen mit der Studienmedikation liegen nicht vor.

Studien zur männlichen Kontrazeption mit alleinigem Testosteronundecanoat stellten ebenso eine Gewichtszunahme während der Behandlung, Schmerzen an der Injektionsstelle sowie eine Verkleinerung der Hoden und vermehrtes Interesse an Sex fest (42, 43, 129). Außerdem trat bei Zhang (129) gelegentlich vermehrter Appetit und bei Gu (43) Akne auf. Weitere UAW bei Gu (42) waren Hautausschlag, Hypertonie und Änderung der Stimmungslage. Diese während der Behandlung aufgetretenen Symptome wurden bei diesen Studien als nebensächlich betrachtet und nicht detailliert beschrieben. Studien mit TE haben außerdem eine Erhöhung des Blutdrucks um 10 % sowie eine leichte Zunahme der Alopezie festgestellt (38).

Studien zur Gonadotropinsuppression mit NETE zeigten eine Abnahme von Spontanerektionen, sexuellen Fantasien und der Libido (60) sowie einen proinflammatorischen Effekt (136). Dies wurde im Rahmen dieser Studie nicht beobachtet.

Eine weitere ausschließlich in vergleichbaren Studien aufgetretene UAW von TU und NETE, ist eine Abnahme der alkalischen Phosphatase (62).

Aufgrund der häufig (1-10 %) bis sehr häufig (> 10 %) aufgetretenen UAW beschloss die WHO den Abbruch der Studie. Im Studienverlauf traten keine schwerwiegende lebensbedrohliche UAW auf.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

In der der Dissertation zugrunde liegenden WHO-Studie wurden männliche gesunde Probanden in einer Partnerschaft in achtwöchigen Intervallen mit 1000 mg TU und 200 mg NETE intramuskulär behandelt.

Ziele dieser Dissertation waren die Untersuchung der Effektivität dieser Behandlungsmethode und deren Akzeptanz in der Partnerschaft. Weitere Ziele waren die Analyse der Wirkung auf die Stimmung des Probanden und weiterer aufgetretener Nebenwirkungen.

Die Studie beinhaltet eine kurze Screening-Phase, gefolgt von einer maximal 26 Wochen langen Suppressionsphase. In der Suppressionsphase wurde die Kombinationstherapie erstmalig verabreicht und eine Ejakulatanalyse zuerst jede vier Wochen, dann jede zwei Wochen bis zum Erreichen einer Azoospermie oder schwere Oligospermie ( $\leq 1$  Mio. Spermien pro ml) durchgeführt.

Bereits 8 Wochen nach der ersten Behandlung lag die mediane Spermienkonzentration bei 1,1 Mio. pro ml. In der 16. Woche erreichten 84 % der Probanden eine Azoospermie oder schwere Oligospermie. Insgesamt erreichten während der Suppressionsphase 80,4 % der Probanden eine Azoospermie und 19,6 % eine schwere Oligospermie. Diese effektive Spermien-suppression bei Behandlung mit TU und NETE wurde auch in anderen Studien wie bei Kamischke (62), Meriggiola (84) und Qoubaitary (107) nachgewiesen. Eine ähnlich hohe Wirksamkeit kann auch mit anderen Präparaten wie DMPA (44), LNG (121), DSG (89) oder CPA (82) in Kombination mit Testosteron erzielt werden, die in der Regel aber häufiger verabreicht werden müssen, oder mit anderen Unannehmlichkeiten wie Implantation verbunden sind.

Nach zwei Ejakulatsproben mit  $\leq 1$  Mio. Spermien pro ml wurde die Effizienzphase eingeleitet. Für den Eintritt in die Effizienzphase waren ein Absetzen der bisher benutzten Verhütungsmethoden und die Bereitschaft, die Studienmedikation als alleinige Verhütungsmethode zu benutzen, erforderlich. Drei Probanden nahmen an der Effizienzphase nicht teil, einer davon wies zudem Schwankungen der Spermien-suppression auf. In der Effizienzphase kam es innerhalb von 44,3 Partnerjahren zu zwei Schwangerschaften. Das ergibt eine Schwangerschaftsrate von 4,52 pro 100 Partnerjahre. Im Vergleich zu einer Schwangerschaftsrate von 2,68 (95 % Konfidenzintervall) in der WHO-Studie (1996) mit TE liegt dieser Wert außerhalb dieses Referenzwertes. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Schwangerschaften nicht auf die Probanden zurückzuführen sind, zumal die Probanden Spermienkonzentrationen  $< 1$  Mio. Spermien pro ml aufwiesen. Die gesamte kontrazeptive Wirksamkeit berücksichtigt die Rate an „Nicht-Suppression“ und Schwangerschaften und beträgt in dieser Studie 96,4 %. Dieser Wert liegt verglichen mit Studien mit anderen Präparaten auf einem ähnlichen hohen Niveau von  $> 94$  % (1). Die mediane Zeit bis zur Wiedererlangung einer Spermienkonzentration von mindestens 15 Mio. Spermien pro ml betrug in dieser Studie, ähnlich wie bei Meriggiola (84),  $28,6 \pm 11,3$  Wochen.

Neben der Effektivität der Methode wurde auch ihre Akzeptanz untersucht. Die Ergebnisse der Akzeptanzanalyse zeigen, dass über 75 % der Probanden und Partnerinnen mit der Methode im Allgemein zufrieden sind und diese Methode als gut bis hervorragend bewerten. Falls diese Methode auf dem Markt zur Verfügung stünde, würden laut Befragung über 70 % der Probanden diese Methode als primäre Verhütungsmethode anwenden. Eine wesentliche Ursache der Akzeptanz war die Wirksamkeit der Methode. Weitere Gründe waren

das Tragen der Verantwortung durch die Männer und die langen Injektionsintervalle von 8 Wochen. Nachteile der Verhütungsmethode sahen mehr als die Hälfte der Probanden in den Injektionen und den auftretenden Nebenwirkungen, wie Akne, Stimmungsschwankungen oder Libidoveränderungen. Weitere Wünsche der Probanden sind ein schnellerer Wirkungseintritt, die Möglichkeit der Selbstverabreichung bzw. durch den Hausarzt und die Möglichkeit eines selbst durchgeführten Nachweises der Spermiensuppression. Tendenziell war eine Abnahme der Akzeptanz im Studienverlauf erkennbar, die auf zunehmende Erfahrung mit der Behandlungsmethode zurückzuführen ist.

Die Auswirkung dieser hormonellen kontrazeptiven Methode auf die Stimmungslage der Probanden wurde mittels Fragebögen untersucht. Als negative Gefühle wurden Reizbarkeit und Aggressivität häufig (40 % bzw. 20 %) angegeben, jedoch nahmen diese laut den Angaben der Männer im Studienverlauf ab. Kontrovers sind die Angaben der Frauen, die weiterhin ihre Männer als zunehmend aggressiv und reizbar bewerteten. Symptome einer depressiven Verstimmung, u.a. sich „niedergeschlagen“ oder „ausgelaugt“ zu fühlen, wurden von einer Minderheit der Probanden angegeben. Eine leicht zunehmende Tendenz nach Absetzen der Studienmedikation wurde beobachtet. Als positives Gefühl gab die Mehrheit (ca. 65 %) an, sich während der gesamten Studie schwungvoll und glücklich zu fühlen. Tendenziell kommt es aus der Sicht der Probanden und der Partnerinnen nach Absetzen der Medikation zu einer Abnahme des Glücksgefühls. Bezüglich des sexuellen Lebens in der Partnerschaft wurde eine Abnahme der zuerst hoch eingeschätzten sexuellen Funktionsfähigkeit der Männer und ihres Interesses an Sex angegeben. Die Zufriedenheit mit der Beziehung wurde mit ca. 75 % während der gesamten Studie als hoch eingeschätzt.

In dieser Studie waren sehr häufig auftretende unerwünschte Symptome eine Verkleinerung der Hoden (96 %), eine Gewichtszunahme (max. 59 % in R00) und -abnahme (max. 46 % in S08), und das Auftreten von Akne (61 %). Häufig, bei ca. 15 %, traten auch Stimmungsschwankungen, Zu- und Abnahme der Libido und Reizbarkeit auf. Außerdem entwickelten 16 % der Probanden eine Gynäkomastie. Seltener (< 5 %) kam es zu einer Erhöhung des Hämoglobins, des PSA und des Cholesterins. Vereinzelt trat eine kurzfristige erektile Dysfunktion auf. Andere unerwünschte Ereignisse wie z.B. Erkältungen, Rücken- und Kopfschmerzen treten ebenso bei gesunden Menschen auf und scheinen nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang zu stehen. In früheren Studien mit TU und NETE wird ähnlich häufig das Auftretens von unerwünschten Ereignissen wie eine Hodenverkleinerung,

Gewichtsveränderungen und Akne beschrieben, sodass eine kausale Zuordnung zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen dieser hormonellen Methode in Erwägung zu ziehen ist (63, 84, 86, 107). Die anderen in dieser Studie aufgetretenen Ereignisse traten in anderen Studien deutlich seltener auf oder wurden nicht beschrieben. Zukünftige Studien mit der Studienmedikation sollten neben einer größeren Stichprobe eine Placebogruppe zur Randomisierung berücksichtigen. So kann eine objektive Einordnung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Vergleich mit einer Kontrollgruppe erfolgen.

In der Doktorarbeit konnte gezeigt werden, dass diese hormonelle kontrazeptive Methode für Männer im Vergleich zu anderen Präparaten eine gute gesamte kontrazeptive Wirkung hat. Auch wenn die Akzeptanz der Methode als gut eingeschätzt wurde, ließe sich durch eine Weiterentwicklung der Methode, wie z.B. die Entwicklung einer einzigen Injektion mit beiden Präparaten im gleichen Lösungsmittel, eine höhere Akzeptanz erzielen. Dies wird dadurch deutlich, dass aus Sicht der Probanden die Injektionen der größte Nachteil der Methode sind. Die Wirkung der Medikation auf die Stimmungslage sollte näher untersucht werden. Hierfür sind eine Baseline und eine Kontrollgruppe empfehlenswert. Die unerwünschten Ereignisse traten im Vergleich zu anderen Verhütungsmethoden zu häufig auf und waren aus Sicht der WHO ein Grund für den Abbruch der Studie. Auch aus Sicht der Patienten waren diese im Studienverlauf der zweitwichtigste Nachteil der Behandlungsmethode. Eine weitere Entwicklung von hormonellen Behandlungsmethoden zur Kontrazeption beim Mann sollte daher ausgerichtet sein auf eine Änderung der Dosis, Applikation oder der Präparate. Hoffnung macht die kürzliche Entwicklung von transdermalen Präparaten, deren Wirksamkeit nachgewiesen wurde und welche ein Potenzial zur Erhöhung der Akzeptanz aufweisen (54). Auch nicht hormonelle Therapieansätze für eine männliche Kontrazeption, wie z.B. die Behandlung mit Ionidaminen und Retinoideninhibitoren, zeigten bereits bei Tierversuchen erfolgversprechende Ergebnisse (97).



## 7 Literaturverzeichnis

- (1) Amory JK, Page ST, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ (2007) Acceptability of a combination testosterone gel and depomedroxyprogesterone acetate male contraceptive regimen. *Contraception* 75 (3): 218-223
- (2) Amory JK, Leonard TW, Page ST, O'Toole E, McKenna MJ, Bremner WJ (2009) Oral administration of the GnRH antagonist acyline, in a GIPET-enhanced tablet form, acutely suppresses serum testosterone in normal men: single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Cancer Chemother.Pharmacol.* 64 (3): 641-645
- (3) Anawalt BD, Bebb RA, Bremner WJ, Matsumoto AM (1999) A lower dosage levonorgestrel and testosterone combination effectively suppresses spermatogenesis and circulating gonadotropin levels with fewer metabolic effects than higher dosage combinations. *J.Androl.* 20 (3): 407-414
- (4) Anawalt BD, Herbst KL, Matsumoto AM, Mulders TM, Coelingh-Bennink H, Bremner WJ (2000) Desogestrel plus testosterone effectively suppresses spermatogenesis but also causes modest weight gain and high-density lipoprotein suppression. *Fertil.Steril.* 74 (4): 707-714
- (5) Anderson RA, Bancroft J, Wu FC (1992) The effects of exogenous testosterone on sexuality and mood of normal men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 75 (6): 1503-1507
- (6) Anderson RA, Kinniburgh D, Baird DT (2002) Suppression of spermatogenesis by etonogestrel implants with depot testosterone: potential for long-acting male contraception. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 87 (8): 3640-3649
- (7) Arsyad KM (1993) Sperm function in Indonesian men treated with testosterone enanthate. *Int.J.Androl.* 16 (6): 355-361
- (8) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2010) S2K Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. Rhinosinusitis. Online im Internet: URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-049l\\_S2k\\_Rhinosinusitis\\_2011-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-049l_S2k_Rhinosinusitis_2011-07.pdf) [Abrufdatum: 31.03.2014]
- (9) Bagatell CJ, Matsumoto AM, Christensen RB, Rivier JE, Bremner WJ (1993) Comparison of a gonadotropin releasing-hormone antagonist plus testosterone (T) versus T alone as potential male contraceptive regimens. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 77 (2): 427-432
- (10) Bagatell CJ, Heiman JR, Matsumoto AM, Rivier JE, Bremner WJ (1994) Metabolic and behavioral effects of high-dose, exogenous testosterone in healthy men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 79 (2): 561-567
- (11) Bagatell CJ, Heiman JR, Rivier JE, Bremner WJ (1994) Effects of endogenous testosterone and estradiol on sexual behavior in normal young men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 78 (3): 711-716

- (12) Bahat A, Eisenbach M (2006) Sperm thermotaxis. *Mol.Cell.Endocrinol.* 252 (1-2): 115-119
- (13) Bayer Schering Pharma (2004) Noristerat®: Summary of product characteristics.
- (14) Bayer Schering Pharma (2008) Nebido®: Summary of product characteristics.
- (15) Bebb RA, Anawalt BD, Christensen RB, Paulsen CA, Bremner WJ, Matsumoto AM (1996) Combined administration of levonorgestrel and testosterone induces more rapid and effective suppression of spermatogenesis than testosterone alone: a promising male contraceptive approach. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 81 (2): 757-762
- (16) Behnke N (2005) Multizentrische, randomisierte Phase IIb Studie zur Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von subkutanen Etonogestrel-Implantaten in Kombination mit intramuskulären Testosterondecanoat Injektionen zur hormonellen männlichen Kontrazeption. Münster, Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Dr. med.
- (17) Behre HM, Nashan D, Hubert W, Nieschlag E (1992) Depot gonadotropin-releasing hormone agonist blunts the androgen-induced suppression of spermatogenesis in a clinical trial of male contraception. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 74 (1): 84-90
- (18) Behre HM, Abshagen K, Oettel M, Hubler D, Nieschlag E (1999) Intramuscular injection of testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism: phase I studies. *Eur.J.Endocrinol.* 140 (5): 414-419
- (19) Birg H (2001) Die demographische Zeitenwende. Der Bevölkerungsrückgang in Deutschland und Europa. Verlag C.H. Beck, München
- (20) Bitzer J (2010) Kontrazeption - von den Grundlagen zur Praxis. Thieme, Stuttgart, Bd. 2014, 1. Aufl.
- (21) Brady BM, Amory JK, Perheentupa A, Zitzmann M, Hay CJ, Apter D et al. (2006) A multi-centre study investigating subcutaneous etonogestrel implants with injectable testosterone decanoate as a potential long-acting male contraceptive. *Hum Reprod* 21 (1): 285-94
- (22) Braunstein GD (2007) Gynecomastia. *N.Engl.J.Med.* 357 (12): 1229-1237
- (23) Breitbart H, Cohen G, Rubinstein S (2005) Role of actin cytoskeleton in mammalian sperm capacitation and the acrosome reaction. *Reproduction* 129 (3): 263-268
- (24) Brewis IA, Moore HD, Fraser LR, Holt WV, Baldi E, Luconi M et al. (2005) Molecular mechanisms during sperm capacitation. *Hum.Fertil.(Camb)* 8 (4): 253-261
- (25) Buchter D, von Eckardstein S, von Eckardstein A, Kamischke A, Simoni M, Behre HM et al. (1999) Clinical trial of transdermal testosterone and oral levonorgestrel for male contraception. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 84 (4): 1244-1249
- (26) BZgA (2011) Verhütungsverhalten Erwachsener - Ergebnisse der Repräsentativbefragung 2011. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung

- (27) Central Intelligence Agency (2014) The World Factbook, Country Comparison: Total fertility rate. Online im Internet: URL: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/rankorder/2127rank.html> [Abrufdatum: 15.05.2014]
- (28) Claassen H, Monig H, Sel S, Werner JA, Paulsen F (2006) Androgen receptors and gender-specific distribution of alkaline phosphatase in human thyroid cartilage. *Histochem.Cell Biol.* 126 (3): 381-388
- (29) Cooper TG (2000) Die Reifung humaner Spermien in Nebenhoden.
- (30) Couzinet B, Young J, Brailly S, Chanson P, Thomas JL, Schaison G (1996) The antigonadotropic activity of progestins (19-nortestosterone and 19-norprogesterone derivatives) is not mediated through the androgen receptor. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 81 (12): 4218-4223
- (31) Cuhaci N, Polat SB, Evranos B, Ersoy R, Cakir B (2014) Gynecomastia: Clinical evaluation and management. *Indian.J.Endocrinol.Metab.* 18 (2): 150-158
- (32) Dandekar P, Aggeler J, Talbot P (1992) Structure, distribution and composition of the extracellular matrix of human oocytes and cumulus masses. *Hum.Reprod.* 7 (3): 391-398
- (33) Deepinder F, Braunstein GD (2012) Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. *Expert Opin.Drug Saf.* 11 (5): 779-795
- (34) Derogatis LR, Melisaratos N (1979) The DSFI: A multidimensional measure of sexual functioning. *J.Sex Marital Ther.* 5 (3): 244-281
- (35) Ehmcke J, Wistuba J, Schlatt S (2006) Spermatogonial stem cells: questions, models and perspectives. *Hum Reprod Update* 12 (3): 275-82
- (36) Elzanaty S, Malm J (2008) Comparison of semen parameters in samples collected by masturbation at a clinic and at home. *Fertil.Steril.* 89 (6): 1718-1722
- (37) Finer L, Darroch J, Frost J (2003) Services for Men at Publicly Funded Family Planning Agencies, 1998-1999. *Perspectives on Sexual and Reproductive Health* 35 (5): 202-207
- (38) Giorgi A, Weatherby RP, Murphy PW (1999) Muscular strength, body composition and health responses to the use of testosterone enanthate: a double blind study. *J.Sci.Med.Sport* 2 (4): 341-355
- (39) Glasier AF, Anakwe R, Everington D, Martin CW, van der Spuy Z, Cheng L et al. (2000) Would women trust their partners to use a male pill? *Hum Reprod* 15 (3): 646-9
- (40) Gonzalo IT, Swerdloff RS, Nelson AL, Clevenger B, Garcia R, Berman N et al. (2002) Levonorgestrel implants (Norplant II) for male contraception clinical trials: combination with transdermal and injectable testosterone. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 87 (8): 3562-3572
- (41) Green DP (1997) Three-dimensional structure of the zona pellucida. *Rev.Reprod.* 2 (3): 147-156

- (42) Gu Y, Liang X, Wu W, Liu M, Song S, Cheng L et al. (2009) Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 94 (6): 1910-1915
- (43) Gu YQ, Wang XH, Xu D, Peng L, Cheng LF, Huang MK et al. (2003) A multicenter contraceptive efficacy study of injectable testosterone undecanoate in healthy Chinese men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 88 (2): 562-568
- (44) Gu YQ, Tong JS, Ma DZ, Wang XH, Yuan D, Tang WH et al. (2004) Male hormonal contraception: effects of injections of testosterone undecanoate and depot medroxyprogesterone acetate at eight-week intervals in chinese men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 89 (5): 2254-2262
- (45) Gui YL, He CH, Amory JK, Bremner WJ, Zheng EX, Yang J, et al. (2004) Male hormonal contraception: suppression of spermatogenesis by injectable testosterone undecanoate alone or with levonorgestrel implants in chinese men. *J.Androl.* 25 (5): 720-727
- (46) Handelsman DJ, Conway AJ, Howe CJ, Turner L, Mackey MA (1996) Establishing the minimum effective dose and additive effects of depot progestin in suppression of human spermatogenesis by a testosterone depot. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 81 (11): 4113-4121
- (47) Harrison RA, Gadella BM (2005) Bicarbonate-induced membrane processing in sperm capacitation. *Theriogenology* 63 (2): 342-351
- (48) Hautmann R (2010) *Urologie*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 4. Aufl.
- (49) Hay CJ, Brady BM, Zitzmann M, Osmanagaoglu K, Pollanen P, Apter D et al. (2005) A multicenter phase IIb study of a novel combination of intramuscular androgen (testosterone decanoate) and oral progestogen (etonogestrel) for male hormonal contraception. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 90 (4): 2042-2049
- (50) Heckel NJ (1939) Production of Oligospermia in a Man by the Use of Testosterone Propionate. *Exp.Biol.Med.* 40 (4): 658-659
- (51) Heinemann K, Saad F, Wiesemes M, White S, Heinemann L (2005) Attitudes toward male fertility control: results of a multinational survey on four continents. *Hum Reprod* 20 (2): 549-56
- (52) Herbst KL, Coviello AD, Page S, Amory JK, Anawalt BD, Bremner WJ (2004) A single dose of the potent gonadotropin-releasing hormone antagonist acyline suppresses gonadotropins and testosterone for 2 weeks in healthy young men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 89 (12): 5959-5965
- (53) Holstein AF, Schulze W, Davidoff M (2003) Understanding spermatogenesis is a prerequisite for treatment. *Reprod.Biol.Endocrinol.* 1: 107
- (54) Ilani N, Roth MY, Amory JK, Swerdloff RS, Dart C, Page ST et al. (2012) A new combination of testosterone and nesterone transdermal gels for male hormonal contraception. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 97 (10): 3476-3486

- (55) Jenerowicz D, Polanska A, Olek-Hrab K, Silny W (2012) Skin hypersensitivity reactions to transdermal therapeutic systems--still an important clinical problem. *Ginekol.Pol.* 83 (1): 46-50
- (56) Jimenez-Gonzalez C, Michelangeli F, Harper CV, Barratt CL, Publicover SJ (2006) Calcium signalling in human spermatozoa: a specialized 'toolkit' of channels, transporters and stores. *Hum.Reprod.Update* 12 (3): 253-267
- (57) Johnson RE, Murad MH (2009) Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clin.Proc.* 84 (11): 1010-1015
- (58) Jones R (1997) *Human Reproductive Biology*. Academic Press, Colorado, 2. Aufl.
- (59) Jones R, James PS, Howes L, Bruckbauer A, Klenerman D (2007) Supramolecular organization of the sperm plasma membrane during maturation and capacitation. *Asian J.Androl.* 9 (4): 438-444
- (60) Kamischke A, Diebacker J, Nieschlag E (2000) Potential of norethisterone enanthate for male contraception: pharmacokinetics and suppression of pituitary and gonadal function. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 53 (3): 351-358
- (61) Kamischke A, Ploger D, Venherm S, von Eckardstein S, von Eckardstein A, Nieschlag E (2000) Intramuscular testosterone undecanoate with or without oral levonorgestrel: a randomized placebo-controlled feasibility study for male contraception. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 53 (1): 43-52
- (62) Kamischke A, Venherm S, Plöger D, Eckardstein S, Nieschlag E (2001) Intramuscular testosterone undecanoate and norethisterone enanthate in a clinical trial for male contraception. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 86 (1): 303-309
- (63) Kamischke A, Heuermann T, Krüger K, Eckardstein S, Schellschmidt I, Rübiger A et al. (2002) An effective hormonal male contraceptive using testosterone undecanoate with oral or injectable norethisterone preparations. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 87 (2): 530-539
- (64) Kelleher S, Turner L, Howe C, Conway AJ, Handelsman DJ (1999) Extrusion of testosterone pellets: a randomized controlled clinical study. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 51 (4): 469-471
- (65) Kinniburgh D, Zhu H, Cheng L, Kicman AT, Baird DT, Anderson RA (2002) Oral desogestrel with testosterone pellets induces consistent suppression of spermatogenesis to azoospermia in both Caucasian and Chinese men. *Hum.Reprod.* 17 (6): 1490-1501
- (66) Knuth U, Behre H, Belkien L, Bents H, Nieschlag E (1985) Clinical trial of 19-nortestosterone-hexoxyphenylpropionate (Anadur) for male fertility regulation. *Fertil Steril.* 44(6) (814-21)
- (67) Kuhl H, Jung-Hoffmann C (1996) Kontrazeption. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 52

- (68) Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB (1987) Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J.Clin.Invest.* 80 (2): 281-285
- (69) Lilja H, Abrahamsson PA, Lundwall A (1989) Semenogelin, the predominant protein in human semen. Primary structure and identification of closely related proteins in the male accessory sex glands and on the spermatozoa. *J.Biol.Chem.* 264 (3): 1894-1900
- (70) Liu DY, Liu ML, Clarke GN, Baker HW (2007) Hyperactivation of capacitated human sperm correlates with the zona pellucida-induced acrosome reaction of zona pellucida-bound sperm. *Hum.Reprod.* 22 (10): 2632-2638
- (71) Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C (2006) Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet* 367 (9520): 1412-1420
- (72) Liu PY, Swerdloff RS, Anawalt BD, Anderson RA, Bremner WJ, Elliesen J et al. (2008) Determinants of the rate and extent of spermatogenic suppression during hormonal male contraception: an integrated analysis. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 93 (5): 1774-1783
- (73) Maffei L, Murata Y, Rochira V, Tubert G, Aranda C, Vazquez M et al. (2004) Dysmetabolic syndrome in a man with a novel mutation of the aromatase gene: effects of testosterone, alendronate, and estradiol treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (1): 61-70
- (74) Marshall GR, Ramaswamy S, Plant TM (2005) Gonadotropin-independent proliferation of the pale type A spermatogonia in the adult rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Biol.Reprod.* 73 (2): 222-229
- (75) Martin CW, Anderson RA, Cheng L, Ho PC, van der Spuy Z, Smith KB et al. (2000) Potential impact of hormonal male contraception: cross-cultural implications for development of novel preparations. *Hum.Reprod.* 15 (3): 637-645
- (76) Matsumoto AM (1990) Effects of chronic testosterone administration in normal men: safety and efficacy of high dosage testosterone and parallel dose-dependent suppression of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and sperm production. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 70 (1): 282-287
- (77) Mauvais-Jarvis P, Kuttenn F, Baudot N (1973) Inhibition of Testosterone Conversion to Dihydrotestosterone in Men Treated Percutaneously by Progesterone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol 38 (No 1)
- (78) Meriggiola MC, Marcovina S, Paulsen CA, Bremner WJ (1995) Testosterone enanthate at a dose of 200 mg/week decreases HDL-cholesterol levels in healthy men. *Int.J.Androl.* 18 (5): 237-242
- (79) Meriggiola MC, Bremner WJ, Paulsen CA, Valdiserri A, Incorvaia L, Motta R et al. (1996) A combined regimen of cyproterone acetate and testosterone enanthate as a potentially highly effective male contraceptive. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 81 (8): 3018-3023

- (80) Meriggiola MC, Bremner WJ, Costantino A, Pavani A, Capelli M, Flamigni C (1997) An oral regimen of cyproterone acetate and testosterone undecanoate for spermatogenic suppression in men. *Fertil.Steril.* 68 (5): 844-850
- (81) Meriggiola MC, Bremner WJ, Costantino A, Di Cintio G, Flamigni C (1998) Low dose of cyproterone acetate and testosterone enanthate for contraception in men. *Hum.Reprod.* 13 (5): 1225-1229
- (82) Meriggiola MC, Costantino A, Cerpolini S, Bremner WJ, Huebler D, Morselli-Labate A et al. (2003) Testosterone undecanoate maintains spermatogenic suppression induced by cyproterone acetate plus testosterone undecanoate in normal men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 88 (12): 5818-5826
- (83) Meriggiola MC, Farley TMM, Mbizvo MT (2003) A review of androgen-progestin regimens for male contraception. *J.Androl.* 24 (4): 466-483
- (84) Meriggiola MC, Costantino A, Saad F, D'Emidio L, Morselli Labate AM, Bertaccini A et al. (2005) Norethisterone enanthate plus testosterone undecanoate for male contraception: effects of various injection intervals on spermatogenesis, reproductive hormones, testis, and prostate. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 90 (4): 2005-2014
- (85) Meriggiola MC, Cerpolini S, Bremner WJ, Mbizvo MT, Vogelsong KM, Martorana G et al. (2006) Acceptability of an injectable male contraceptive regimen of norethisterone enanthate and testosterone undecanoate for men. *Hum Reprod* 21 (8): 2033-40
- (86) Meriggiola MC, Pelusi G (2006) Advances in male hormonal contraception. *Expert Opin.Investig.Drugs* 15 (4): 389-397
- (87) Medizinische Hochschule Hannover (2011) Hoden. Online im Internet: URL: <http://www.mh-hannover.de/19201.html> [Abrufdatum: 04.07.2011]
- (88) Moll I (2010) Acne vulgaris. In: *Acne vulgaris. Duale Reihe Dermatologie.* Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 7. Aufl., S. 427-432
- (89) Mommers E, Kersemaekers WM, Elliesen J, Kepers M, Apter D, Behre HM et al. (2008) Male hormonal contraception: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 93 (7): 2572-80
- (90) National Toxicology Program (2011) 12th Report on Carcinogens (RoC). Online im Internet: URL: <http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=03C9AF75-E1BF-FF40-DBA9EC0928DF8B15> [Abrufdatum: 06.05.2014]
- (91) Ng KK, Donat R, Chan L, Lalak A, Di Pierro I, Handelsman DJ (2004) Sperm output of older men. *Hum.Reprod.* 19 (8): 1811-1815
- (92) Nieschlag E (2005) Entwicklungsstand der hormonellen männlichen Kontrazeption (16.12.2005). *Deutsches Ärzteblatt* 102 (50)

- (93) Nieschlag E, Mauss J, Coert A, Kicovic P (1975) Plasma androgen levels in men after oral administration of testosterone or testosterone undecanoate. *Acta Endocrinol.(Copenh)* 79 (2): 366-374
- (94) Nieschlag E (1978) The endocrine function of the human testis in regard to sexuality. *Ciba Found.Symp.* (62): 183-208
- (95) Nieschlag E, Hoogen H, Bölk M, Schuster H, Wickings EJ (1978) Clinical trial with testosterone undecanoate for male fertility control. *Contraception* 18 (6): 607-614
- (96) Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (2009) *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes.* Springer Medizin Verlag Heidelberg, Münster und Halle, 3. Aufl.
- (97) Nya-Ngatchou JJ, Amory JK (2013) New approaches to male non-hormonal contraception. *Contraception* 87 (3): 296-299
- (98) O'Connor DB, Archer J, Hair WM, Wu FC (2002) Exogenous testosterone, aggression, and mood in eugonadal and hypogonadal men. *Physiol.Behav.* 75 (4): 557-566
- (99) O'Connor DB, Archer J, Wu FC (2004) Effects of testosterone on mood, aggression, and sexual behavior in young men: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 89 (6): 2837-2845
- (100) Page ST, Amory JK, Anawalt BD, Irwig MS, Brockenbrough AT, Matsumoto AM et al. (2006) Testosterone gel combined with depot medroxyprogesterone acetate is an effective male hormonal contraceptive regimen and is not enhanced by the addition of a GnRH antagonist. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 91 (11): 4374-4380
- (101) Pelusi C, Costantino A, Cerpolini S, Pelusi G, Meriggiola MC, Pasquali R (2010) A placebo-controlled, randomized clinical trial using testosterone undecanoate with injectable norethisterone enanthate: effect on anthropometric, metabolic and biochemical parameters. *Int.J.Androl.* 34 (6pt1): 548-555
- (102) Plewig G (2010) Wie entsteht Acne vulgaris? *Der Hautarzt* 61 (2): 99-106
- (103) Ploeger D (2003) Intramuskuläre Applikation von Testosteronundecanoat mit oraler Gabe von Levonorgestrel oder Placebo zur männlichen Kontrazeption: Eine Phase- II- Studie. Münster, Institut für Reproduktionsmedizin - Universitätsklinikum Münster
- (104) Popa SM, Clifton DK, Steiner RA (2008) The role of kisspeptins and GPR54 in the neuroendocrine regulation of reproduction. *Annu.Rev.Physiol.* 70: 213-238
- (105) PubChem NCBI (2014) Testosterone Undecanoate. Online im Internet: URL: [http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=65157&loc=ec\\_rcs](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=65157&loc=ec_rcs) [Abrufdatum: 06.04.2014]



- (106) PubChem NCBI (2014) Norethisterone Enanthate. Online im Internet: URL: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=229295> [Abrufdatum: 06.04.2014]
- (107) Qoubaitary A, Meriggiola C, Ng CM, Lumberras L, Cerpolini S, Pelusi G et al. (2006) Pharmacokinetics of testosterone undecanoate injected alone or in combination with norethisterone enanthate in healthy men. *J.Androl.* 27 (6): 853-867
- (108) Radermacher FJ, Beyers B (2011) *Welt mit Zukunft*. Murmann Verlag, Bd. 2014, 7. aktualisierte Aufl. Aufl.
- (109) Randall VA (2008) Androgens and hair growth. *Dermatol.Ther.* 21 (5): 314-328
- (110) Ruwanpura SM, McLachlan RI, Matthiesson KL, Meachem SJ (2008) Gonadotrophins regulate germ cell survival, not proliferation, in normal adult men. *Hum.Reprod.* 23 (2): 403-411
- (111) Schmidt CO, Raspe H, Pfingsten M, Hasenbring M, Basler HD, Eich W et al. (2007) Back pain in the German adult population: prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey. *Spine (Phila Pa.1976)* 32 (18): 2005-2011
- (112) Su TP, Pagliaro M, Schmidt PJ, Pickar D, Wolkowitz O, Rubinow DR (1993) Neuropsychiatric effects of anabolic steroids in male normal volunteers. *JAMA* 269 (21): 2760-2764
- (113) Sun F, Bahat A, Gakamsky A, Girsh E, Katz N, Giojalas LC et al. (2005) Human sperm chemotaxis: both the oocyte and its surrounding cumulus cells secrete sperm chemoattractants. *Hum.Reprod.* 20 (3): 761-767
- (114) Sundaram K, Kumar N, Bardin CW (1993) 7 alpha-methyl-nortestosterone (MENT): the optimal androgen for male contraception. *Ann.Med.* 25 (2): 199-205
- (115) Takeda K, Toda K, Saibara T, Nakagawa M, Saika K, Onishi T et al. (2003) Progressive development of insulin resistance phenotype in male mice with complete aromatase (CYP19) deficiency. *J Endocrinol* 176 (2): 237-46
- (116) Turner L, Conway AJ, Jimenez M, Liu PY, Forbes E, McLachlan RI et al. (2003) Contraceptive efficacy of a depot progestin and androgen combination in men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 88 (10): 4659-4667
- (117) Turner TT (2008) De Graaf's thread: the human epididymis. *J.Androl.* 29 (3): 237-250
- (118) United Nations (2011) *World Contraceptive Use 2011*. Online im Internet: URL: <http://www.un.org/esa/population/publications/contraceptive2011/contraceptive2011.htm> [Abrufdatum: 24.03.2014]
- (119) United Nations (2012) *World Contraceptive Use 2012*. Online im Internet: URL: <http://www.un.org/esa/population/publications/WCU2012/MainFrame.html> [Abrufdatum: 20.05.2013]

- (120) von Eckardstein S, Noe G, Brache V, Nieschlag E, Croxatto H, Alvarez F et al. (2003) A clinical trial of 7 alpha-methyl-19-nortestosterone implants for possible use as a long-acting contraceptive for men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 88 (11): 5232-5239
- (121) Wang C, Wang XH, Nelson AL, Lee KK, Cui YG, Tong JS et al. (2006) Levonorgestrel implants enhanced the suppression of spermatogenesis by testosterone implants: comparison between Chinese and non-Chinese men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 91 (2): 460-470
- (122) WHO (1990) Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. World Health Organization Task Force on methods for the regulation of male fertility. *Lancet* 336 (8721): 955-959
- (123) WHO (1995) Rates of testosterone-induced suppression to severe oligozoospermia or azoospermia in two multinational clinical studies. World Health Organization Task force on Methods for The Regulations of Male Fertility. *Int J Androl.* Jun;18(3):157-65
- (124) WHO (1996) Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil.Steril.* 65 (4): 821-829
- (125) WHO (2010) WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. World Health Organization, Schweiz, 5. Aufl.
- (126) Wu FC (1997) Endocrine aspects of anabolic steroids. *Clin.Chem.* 43 (7): 1289-1292
- (127) Wu FC, Balasubramanian R, Mulders TM, Coelingh-Bennink H (1999) Oral progestogen combined with testosterone as a potential male contraceptive: additive effects between desogestrel and testosterone enanthate in suppression of spermatogenesis, pituitary-testicular axis, and lipid metabolism. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 84 (1): 112-122
- (128) Yoshida K, Kawano N, Yoshiike M, Yoshida M, Iwamoto T, Morisawa M (2008) Physiological roles of semenogelin I and zinc in sperm motility and semen coagulation on ejaculation in humans. *Mol.Hum.Reprod.* 14 (3): 151-156
- (129) Zhang GY, Gu YQ, Wang XH, Cui YG, Bremner WJ (1999) A clinical trial of injectable testosterone undecanoate as a potential male contraceptive in normal Chinese men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 84 (10): 3642-3647
- (130) Zhang L, Shah IH, Liu Y, Vogelsong KM, Zhang L (2006) The acceptability of an injectable, once-a-month male contraceptive in China. *Contraception* 73 (5): 548-553
- (131) Zhengwei Y, Wreford NG, Royce P, de Kretser DM, McLachlan RI (1998) Stereological evaluation of human spermatogenesis after suppression by testosterone treatment: heterogeneous pattern of spermatogenic impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 83 (4): 1284-91
- (132) Zitzmann M, Weckesser M, Schober O, Nieschlag E (2001) Changes in cerebral glucose metabolism and visuospatial capability in hypogonadal males under testosterone substitution therapy. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 109 (5): 302-304
- (133) Zitzmann M (2006) Testosterone and the brain. *Aging Male* 9 (4): 195-199

(134) Zitzmann M (2010) Hormonal contraception for men: still a current issue. *Urologe A* 49 (1): 16-9

(135) Zitzmann M, Junker R, Kamischke A, Nieschlag E (2002) Contraceptive steroids influence the hemostatic activation state in healthy men. *J.Androl.* 23 (4): 503-511

(136) Zitzmann M, Erren M, Kamischke A, Simoni M, Nieschlag E (2005) Endogenous progesterone and the exogenous progestin norethisterone enanthate are associated with a proinflammatory profile in healthy men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 90 (12): 6603-6608

(137) Zouboulis CC (2004) The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones (Athens)* 3 (1): 9-26

(138) Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, Goldsmith LA, Orfanos C, Cunliffe WC, et al. (2005) What is the pathogenesis of acne? *Exp.Dermatol.* 14 (2): 143-143

(139) Zouboulis CC (2010) Acne vulgaris. *Der Hautarzt* 61 (2): 107-114

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Schnitt durch einen Samenkanälchen. LS: Elongierte Spermatozoen; ES: runde Spermatozoen; P Spermatozoen; RB: Residualkörper ; Ad, Ap, B-Spermatozoen; SC: Sertoli-Zellen; PT: Peritubuläre Zellen (96)	5
Abbildung 2: Schematischer Querschnitt durch ein Tubuli seminiferus; Sertoli-Zellen, die einen Basalkompartiment und einen adluminalen Kompartiment bilden. Die Pfeile stellen die möglichen Transportwege dar (53)	6
Abbildung 3: Leydig-Zellen (87)	7
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Keimzelltypen je nach Phase. Ad: A-dark-Spermatozoen (testikuläre Stammzellen), Ap: A-pale-Spermatozoen, B: B-Spermatozoen, PL: präleptotene Spermatozoen, L: Leptotäne Spermatozoen, Z: zygotäne Spermatozoen, EP: frühe pachytäne Spermatozoen, MP: mittlere pachytäne Spermatozoen, LP: späte pachytäne Spermatozoen, II: 2. meiotische Teilung, RB: Residualkörper, Sa1–Sd2: Spermatozoenreifungsstadien (96)	7
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Ausreifung des Spermatozoens. Unreifes Spermatozoid mit runden Zellkern, die Akrosomvesikel hat Nucleuskontakt. (1). Die Akrosomvesikel streckt sich über dem Nucleus. Die Flagellumvesikel hat Kontakt mit dem Zellkern (2). Ausbildung des Akrosoms, Kondensation des Zellkernes und weitere Differenzierung des Flagellums (3–8) (53)	9
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden-Achse. Stimulation (+) und Hemmung (-). GnRH: Gonadotropin-releasing-Hormon; LH: Luteinisierendes Hormon ; FSH: Follikel-stimulierendes Hormon ; T: Testosteron	11
Abbildung 7: Prävalenz der Verhütungsmethoden im Vergleich	20
Abbildung 9: Schematische Darstellung der hormonellen männlichen Kontrazeption mittels exogenem Testosteron und Gestagenen. GnRH: Gonadotropin-releasing-Hormon; DHT: Dihydrotestosteron; LH. luteinisierendes Hormon; FSH; Follikelstimulierendes Hormon	22
Abbildung 10: Schwangerschaftsrate pro 100 Mann-Jahre (92, 124)	23
Abbildung 11: Chemische Darstellung von TU (105)	34
Abbildung 12: Chemische Darstellung von NETE (106)	36

Abbildung 13: Pathophysiologie der Acne vulgaris (138)	38
Abbildung 14: Stadien der Akne (88,102)	38
Abbildung 15: Neubauer-improved-Hämozytometer, 5. Rasterquadrat und Vergrößerung (125)	41
Abbildung 16: Schematische Darstellung von abnormen Spermien (125)	42
Abbildung 17: SPSS-Bloxplot der Spermienkonzentration in den Phasen Screening A, S08, E00, R00 und FV; Kreise gleich Ausreißer; Sternchen gleich Maximalwert	44
Abbildung 18: Ejakulatvolumen (Median, Standardabweichung)	45
Abbildung 19: Eintritt in die Effizienzphase	46
Abbildung 20: Dauer der Effizienzphase	47
Abbildung 21: Erster Anstieg der Spermienkonzentration	47
Abbildung 22: Dauer der Erholungsphase	48
Abbildung 23: Allgemeiner Eindruck der Injektionen bei Männer	49
Abbildung 24: Allgemeine Zufriedenheit mit der Empfängnisverhütungsmethode der Studie	50
Abbildung 25: Zufriedenheit mit der Beziehung zu ihrer Partnerin/ihrem Partner	53
Abbildung 26: Interesse des männlichen Probanden an Sex	53
Abbildung 27: Änderung des Interesses des männlichen Probanden an Sex	54
Abbildung 28: Sexuelle Funktionsfähigkeit des männlichen Probanden	55
Abbildung 29: Schwung des männlichen Probanden	56
Abbildung 30: Glücksgefühl des männlichen Probanden	56
Abbildung 31: Wohlfühlen des männlichen Probanden	57
Abbildung 32: Ruhe und Ausgeglichenheit des männlichen Probanden	57
Abbildung 33: Konzentrationsfähigkeit des männlichen Probanden	58
Abbildung 34: Reizbarkeit des männlichen Probanden	59
Abbildung 35: Aggressivität des männlichen Probanden	60

Abbildung 36: Müdigkeit des männlichen Probanden	61
Abbildung 37: Nervosität des männlichen Probanden	61
Abbildung 38: Niedergeschlagenheit des männlichen Probanden	62
Abbildung 39: Ausgelaugtheit des männlichen Probanden	63
Abbildung 40: Auftreten von Akne nach S00 in Tagen	65
Abbildung 41: Auftreten von Akne im zeitlichen Verlauf (je nach Injektionsanzahl)	66
Abbildung 42: Stadienverteilung der Akne in einem Kreisdiagramm mit absoluter Häufigkeit. St. I > 1 Comedon (10), St. II > 1 Papule (21), St. III > 1 Pustula (13), St. IV > 1 Nodus (4)	66
Abbildung 43: Dauer der Aknestadien in Tage nach S00.	67
Abbildung 44: Lokalisation der Akne in Prozente	67
Abbildung 45: Auftreten der psychischen UAW nach S00 in Tagen	68
Abbildung 46: Änderung des BMI in Prozent	71
Abbildung 47: Änderung des Hodenvolumens in Prozent	72

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von TU nach Häufigkeit (14)	35
Tabelle 2: Unerwünschte Ereignisse. Symptome und Erkrankungen je nach Organ/System von 56 Probanden während der gesamten Studie. Absolute Häufigkeit der Fälle farblich hinterlegt	64
Tabelle 3: Gesamte kontrazeptive Wirksamkeit im Vergleich, in Anlehnung an Amory (1)	77

# 10 Symbol- und Abkürzungsverzeichnis

Symbol	Bedeutung
♀	Frauen
♂	Männer
AP	Alkalische Phosphatase
AR	Androgen-Rezeptor
BMI	Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CPA	Cyproteronacetat
DHT	Dihydrotestosteron
DMPA	Depotmedroxyprogesteronacetat
E	Effizienzphase
ED	Erektile Dysfunktion
ENG	Etonogestrel
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FV	Final Visit oder Abschlusstermin
GKW	Gesamte kontrazeptive Wirksamkeit
GnRH	Gonadotropin-releasing-Hormon
HDL	High-density-Lipoprotein

i.m.	intramuskulär
LDL	Low-density-Lipoprotein
LNG	Levonorgestrel
NES	Nestorone
NETA	Norethisteronacetat
NETE	Norethisteronenantat
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
p.o.	peroral
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
R	Recovery- oder Erholungsphase
S	Suppressionsphase
s.c.	subcutan
SHBG	Sexualhormon bindendes Globulin
T	Testosteron
TE	Testosteronenantat
TU	Testosteronundecanoat
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem



# 11 Anhang

## Sperm Suppression and Contraceptive Protection Provided by Norethisterone Enantate (NET-EN) Combined with Testosterone Undecanoate (TU) in Healthy Men, #A25165

TABLE 1A: Schema of Study Procedures, Screening, Suppression and Efficacy Phases

Visit codes	Screening Phase (up to 8 weeks)			Suppression Phase (up to 26 weeks)										Efficacy Phase (up to 56 weeks)								
	VTA	VTB	ITC	S00	S02	S08	S12	S14	S16	S18	S20	S22	S24	S26	E00	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7
Screening/consent	X																					
Enrollment																						
Medical history	X			X																		
Semen sample	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Urine sample	X														X							
Blood sample	X			X & DNA		X			X				X		X	X	X	X	X	X	X	X
Physical and andrological exam	X			X		X			X				X			X	X	X	X	X	X	X
Phone interview				X	X																	
Acceptability questionnaire						X									X & partner							
Digital rectal exam (prostate)	X			X																		
Injections						X			X				X			X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy test for partner	X			X											X							
Use of back-up contraception	X	X	X	72	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(stop)							

## Sperm Suppression and Contraceptive Protection Provided by Norethisterone Enantate (NET-EN) Combined with Testosterone Undecanoate (TU) in Healthy Men, #A25165

TABLE 1B: Schema of Study Procedures, Recovery Phase

Visit codes	Recovery Phase												FINAL by R36
	R00	R04	R08	R12	R16	R20	R24	R28	R32	R36	R44	R52	
Semen sample	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Urine sample	X												X
Blood sample	X		X		X								X
Physical and andrological exam	X		X		X								
Acceptability questionnaire	X & partner												X & partner
Digital rectal exam (prostate)													X
Pregnancy test	X												
Use of back-up contraception	X, if desired →												

**Fragebogen zur Stimmungslage**

Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum nachdem Sie die Therapie angefangen haben. Bitte antworten Sie bei jeder Frage mit der Antwort, die am ehesten wiedergibt, wie Sie sich in diesem Zeitraum gefühlt haben. Die Skala enthält 5 Stufen und reicht von sehr, ziemlich, mäßig, wenig bis zu überhaupt nicht zutreffend.

	Sehr (sehr gut)		Überhaupt nicht (sehr schlecht)		
Wie sehr waren Sie in diesem Zeitraum an Sex interessiert?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wie sehr hat sich ihr Interesse an Sex verändert?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wie zufrieden waren Sie in diesem Zeitraum mit der persönlichen Beziehung zu Ihrer Partnerin?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wie würden Sie Ihre sexuelle Funktionsfähigkeit zur Zeit beschreiben?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fühlten Sie sich schwungvoll?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Waren Sie nervöser als sonst?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fühlten Sie sich so niedergeschlagen, dass nichts Sie aufheitern konnte?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Waren Sie ruhig und ausgeglichen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hatten Sie viel Energie?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fühlten Sie sich ausgelaugt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fühlten Sie sich glücklich?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fühlten Sie sich müde?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Waren Sie reizbar?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Konnten Sie sich gut konzentrieren?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fühlten Sie sich aggressiv?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fühlten Sie sich wohl/gut?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**Fragebogen zur Stimmungslage**

Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum nachdem Ihr Partner die Therapie angefangen hat. Bitte antworten Sie bei jeder Frage mit der Antwort, die am ehesten wiedergibt, wie Sie ihren Partner in dieser Zeit empfunden haben. Die Skala enthält 5 Stufen und reicht von sehr, ziemlich, mäßig, wenig bis zu überhaupt nicht zutreffend.

	Sehr (sehr gut)		Überhaupt nicht (sehr schlecht)		
Wie sehr war ihr Partner während des Zeitraums an Sex interessiert?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wie sehr hat sich sein Interesse an Sex verändert?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wie zufrieden waren Sie in diesem Zeitraum mit der persönlichen Beziehung zu Ihrem Partner?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wie würden Sie seine sexuelle Funktionsfähigkeit zur Zeit beschreiben?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fühlte er sich schwungvoll?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
War er nervöser als sonst?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fühlte er sich so niedergeschlagen, dass nichts ihn aufheitern konnte?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
War er ruhig und ausgeglichen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hatte er viel Energie?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fühlt er sich ausgelaugt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wirkte er glücklich?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wirkte er verstärkt müde?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
War er reizbar?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Konnte er sich gut konzentrieren?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
War er aggressiver?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fühlte er sich wohl/gut?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>