

Aus dem Institut für Reproduktionsmedizin
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. Nieschlag

Klinische Prüfung der Kinetik von perkutan
resorbiertem Testosteron nach mehrfachem,
direktem Auftragen von Gel und nach Kontakt mit
Gel-haltiger Haut einer anderen Versuchsperson

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Sebastian Marc Kemper
aus Ahlen
2004

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. E. Nieschlag

2. Berichterstatter: Fr. PD Dr. med. S. Kliesch

Tag der mündlichen Prüfung: 08.09.2004

Aus dem Institut für Reproduktionsmedizin der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Eberhard Nieschlag
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Eberhard Nieschlag
Koreferent: Fr. PD Dr. med. S. Kliesch

Zusammenfassung

Klinische Prüfung der Kinetik von perkutan resorbiertem Testosteron nach mehrfachem, direktem Auftragen von Gel und nach Kontakt mit Gel-haltiger Haut einer anderen Versuchsperson

Sebastian Kemper

Vom August 2000 bis Februar 2001 wurde im Institut für Reproduktionsmedizin eine klinische Studie zur Analyse der perkutanen Pharmakokinetik u.-dynamik eines Testosteron-haltigen Gels, das die Firma Wolff-Arzneimittel Bielefeld hergestellt hatte, durchgeführt.

In dieser Phase-II-Studie sollte der Einfluß einer exogenen, perkutanen, 10-tägigen Testosteronzufuhr auf das Serumtestosteron überprüft werden. Ferner galt es eine mögliche Dosisreduktion von 5 g Testosterongel (= 125 mg Testosteron) auf 2,5 g (= 62,5 mg Testosteron) mit der Frage ausreichender Serumtestosteronspiegel vorzunehmen. Beeinflußt das Abwaschen der gelapplizierten Haut nach 10 Minuten Einwirkdauer die perkutane Resorption meßbar? Insbesondere sollte das Risiko einer möglichen ungewollten Testosteronübertragung des hypogonadalen Anwenders auf eine Zweitperson durch intensiven Hautkontakt beurteilt werden.

Die festgelegte Probandenzahl lag bei 28 Teilnehmern.

Zur Meßbarkeit der perkutan resorbierten Testosteronmenge war die Suppression der endogenen Testosteronproduktion der Probanden durch die einmalige, intramuskuläre Injektion von 400 mg Norethisteronenanthat (NET) – einem Gestagen - notwendig. Da zur Gonadotropinsuppression zwei Probanden fern blieben, wurde die Studie zunächst mit 26 Probanden begonnen. Eine Nachrekrutierung der beiden fehlenden Probanden, die die niedrigere Testosterondosis erhalten sollten, wurde aufgrund eines Nicht-Erreichens ausreichender Serumtestosteronwerte der übrigen Probanden der gleichen Gruppenzugehörigkeit und Dosismenge (2,5 g Gel) nicht durchgeführt.

Es galt die Serumtestosteronwerte sowohl im 24 Stundentagesprofil als auch über einen Zeitraum von 10 Tagen zu bestimmen. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC 0-24h) und der maximale Testosteronserumspiegel (C max) stellten die primären Hauptzielgrößen dar.

Das neu entwickelte Testosterongel erzielte bei einer täglichen Dosis von 5 g Gel (=125 mg Testosteron) eine ausreichende Anhebung des Serumtestosteronspiegel aus dem hypogonadalen Bereich in den Referenzbereich (>12 nmol/l). Es konnte über den 10-Tageszeitraum eine Akkumulation des Serumtestosteronspiegels festgestellt werden: am Tag 1 betrug die Durchschnittskonzentration $8,8 \text{ nmol/l} \pm 5,1$, am Tag 5 $12,7 \text{ nmol/l} \pm 4,7$ und am Tag 10 $14,5 \text{ nmol/l} \pm 8,3$ (MW \pm SD). Supraphysiologische Östradiol-u. DHT-Konzentrationen fanden sich nicht.

In der Gruppe mit der niedrigen Testosterondosis (2,5 g) konnten keine physiologischen Serumtestosteronspiegel erreicht werden.

Das Waschen der Gel-Applikationsstelle nach 10 minütiger Einwirkzeit hatte keinen klinisch relevanten Einfluß auf die Serumtestosteronkonzentration.

Im Testosteron-Übertragungsversuch wurde eine serumchemisch meßbare Kontamination einer Zweitperson ausgeschlossen. Nach einer 10-minütigen Einwirkzeit fand sowohl mit als auch ohne vorherigem Abwaschen des Gels und anschließendem Reiben des Unterarmes am Rücken eines zweiten, unbehandelten, hypogonadalen Probanden keine Testosteron-Übertragung statt.

Ein unerwünschtes Ereignis i. S. einer Unverträglichkeitsreaktion, die im unmittelbaren Zusammenhang mit der Gelapplikation stehen konnte -in diesem Falle eine leichte Hautirritation, die keiner Behandlung oder gar einem Studienabbruch bedurfte- wurde nur bei einem Probanden beobachtet.

Dieses Testosterongel stellt somit eine alternative Möglichkeit der adäquaten Behandlung eines Hypogonadismus dar. Die tägliche Anwendung ist einfach, diskret und dosisabhängig effizient. Im Vergleich mit anderen zur Verfügung stehenden Präparaten werden supraphysiologische und stark schwankende Serumtestosteronspiegel, die für den Patienten oft mit unangenehmen Stimmungsschwankungen einhergehen, vermieden. Darüberhinaus ist die Anwendung schmerzfrei und nebenwirkungsarm.

Tag der mündlichen Prüfung: 08.09.2004

Zusammenfassung	
Inhaltsverzeichnis	
Abkürzungen	

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Testosteronsubstitution	3
2.1 Indikation	3
2.2 Unerwünschte Nebenwirkungen	6
2.3 Präparate	9
3 Testosteron und seine Metaboliten.....	16
3.1 Überblick.....	16
3.2 Biologische Wirksamkeit.....	17
3.2.1 Transport und Wirkungsmechanismus.....	17
3.2.2 Metabolismus.....	19
3.2.3 Biologische Wirkung an Zielorganen.....	21
3.3 Synthese und Regulierung.....	24
3.3.1 Biochemische Synthese und ihre Lokalisation.....	24
3.3.2 Endokrine Steuerung und deren Lokalisation	26
3.4 Physiologische und pathologische Serumspiegel	27
3.4.1 Eugonadaler, gesunder Mann.....	27
3.4.2 Hypogonadismus	28
3.4.3 Androgenkonzentrationen in verschiedenen Lebensphasen	28
3.4.4 Seneszenz	29
4 Studienziel und Aufgabe	30

5 Methoden	32
5.1 Studiendesign	32
5.2 Festlegung der Probandenzahl.....	33
5.3 Zielgrößen.....	33
5.3.1 Hauptzielgrößen	33
5.3.2 Weitere Zielgrößen	33
5.4 Pharmakokinetische und bioanalytische Berechnungen.....	33
5.4.1 Pharmakokinetische Berechnungen	33
5.4.2 Konzentrationen.....	34
5.5 Statistische Auswertung.....	35
5.6 Analysemethoden	35
5.7 Qualitätssicherung	36
5.8 Schutz des Patienten.....	36
5.8.1 Sicherheitsvorkehrungen	36
5.8.2 Bewertung und Umgang unerwünschter Ereignisse	37
6 Material	38
6.1 Medikation und Ergebnisse aus Vorstudien.....	38
6.2 Aktuelle Studienmedikation.....	39
6.3 Begleitmedikation Norethisteron-Enanthat.....	39
7 Studiendurchführung	40
7.1 Ablauf	40
7.1.1 Aufnahme/Screeninguntersuchung.....	42
7.1.2 Umfang der Screeningblutentnahme	42
7.1.3 Gruppenzuteilung.....	43
7.1.4 Testosteron-Supprimierung und 1. Kinetiktag	44
7.1.5 Gelübertragung	44
7.1.6 Gel-Applikationstage und Kinetiktage 2-4 (Tagesprofil 1-3).....	45
7.1.7 Zwischenauswertung der Gruppe I	46
7.1.8 Häusliches Gel-Auftragen und Compliance	46
7.1.9 Hormonuntersuchung nach abgeschlossener Gelanwendung.....	47
7.1.10 Abschlußuntersuchung	47
7.2 Abbruch der Studie	47

7.2.1 Abbruch eines einzelnen Probanden	47
7.2.2 Gesamtstudienabbruch.....	48
7.3 Verwendung der Blutentnahmen und Urinproben.....	48
7.3.1 Blutentnahme-Gesamtmenge	48
7.3.2 Bearbeitung der Blutentnahmen und Lagerung	48
7.3.3 Urinproben	49
7.4 Dokumentation.....	49
8 Probanden	50
8.1 Probanden-Auswahl.....	50
8.1.1 Einschlußkriterien	50
8.1.2 Ausschlußkriterien	50
8.2 Studienabbruch und Drop outs	51
8.3 Vorsichtsmaßnahmen	51
8.4 Allgemeine Rechtsgrundlagen	51
8.4.1 Ethikkommission	51
8.4.2 Deklaration von Helsinki	51
8.4.3 Probandeninformation u. -einverständniserklärung	52
8.4.4 Versicherungsschutz.....	52
9 Ergebnisse	54
9.1 Screening.....	54
9.1.1 Demographische Daten	54
9.1.2 Vitalparameter und klinische Untersuchung.....	55
9.1.3 Klinische Laborparameter	55
9.1.4 Hormonwerte	55
9.2 LH-Serumkonzentration im Studienverlauf als Erfolgsparameter der Gonadotropinsuppression.....	56
9.3 Pharmakokinetische Ergebnisse nach der NET-Supprimierung vor der Gelanwendung am 1. Kinetiktag	58
9.4 Pharmakokinetische Ergebnisse während der Tagesprofile 1-3 unter Gelanwendung	61
9.4.1 Einfluß des Abwaschens auf die Pharmakokinetik.....	61
9.4.2 Testosteron.....	67
9.4.3 Estradiol.....	75

9.4.4 DHT	78
9.4.5 SHBG.....	81
9.4.6 FSH	83
9.4.7 PSA	83
9.5 Testosteronwerte nach Kontamination.....	85
9.6 Hormonwerte nach der Gelanwendung	87
9.7Abschlußuntersuchung	89
9.7.1 Vitalparameter, körperliche Untersuchungsergebnisse, allgemeine Angaben	89
9.7.2 Laborparameter	89
9.8 Applikationsort	90
9.9 Unerwünschte Ereignisse	90
9.9.1 Unerwünschte Ereignisse nach NET-Supprimierung.....	90
9.9.2 Unerwünschte Ereignisse unter Gelanwendung	91
9.9.3 Sonstige unerwünschte Ereignisse.....	91
9.10 Schwerwiegende und/oder unerwartete unerwünschte Ereignisse.....	91
9.11 Abweichungen vom Prüfplan	91
10 Diskussion.....	93
11 Schlußfolgerung	108
12 Literaturverzeichnis.....	110
13 Anhang I	
13.1 Tabellen.....	I
13.2 Genehmigung der Ethik-Kommission.....	XXVIII
13.3 Danksagung.....	XXIX
13.4 Lebenslauf	XXX

Abkürzungen

AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz)
AUC 0-t.....	Area Under the Curve von t=0 bis t
BfArM.....	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body mass index
BPH	Benigne Prostata-Hyperplasie
C(0).....	Basale Serumkonzentration
Cavg	Durchschnittskonzentration
Cmax	Maximale Konzentration
Cmin	Minimale Konzentration
CRF	Case Record Form
CRF	Case Report Form
DHT	Dihydrotestosteron
E2	Estradiol
FSH	Follikel-Stimulierendes Hormon
GCP	Good Clinical Practice
G-GT.....	Gamma Glutaryl Transferase
GnRH.....	Gonadotropin Releasing Hormon
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HDL	High-Density-Lipoprotein
i.m.....	intramuskulär
i.v.	intravenös
LDH	Lactat Dehydrogenase
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
MW	Mittelwert
n.d.....	nicht durchgeführt
NET	Norethisteronenanthat
NW.....	Nebenwirkung
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
SD.....	Standarddifferenz
SF	Standardfehler
SHBG.....	Sex Hormone Binding Globulin

1 Einleitung

Androgene sind essentiell für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der menschlichen Fortpflanzungsfähigkeit sowie für Charakteristika wie z.B. Zunahme der männlichen Muskelmasse und Haarwuchs. Testosteron ist das quantitativ und qualitativ wichtigste Androgen des Mannes. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist die Standardindikation zur Testosteron-Substitution der männliche Hypogonadismus (z.B. Hypothalamus-Hypophysen-Dysfunktion, Klinefelter-Syndrom, angeborene und erworbene Anorchie) [Bhasin 1992, Zitzmann et al. 2000]. Bisher sind intramuskuläre, orale und transdermale Applikationsformen in Deutschland erhältlich [Zitzmann 2000]. Testosteron-Enanthat und Testosteron-Cyprionat sind die üblichen Testosteronester zur intramuskulären und Testosteron-Undecanoat zur oralen Applikation. Das pharmakokinetische Profil dieser Präparate ist allerdings nicht ideal; die Halbwertszeit hängt von der Darreichungsform und der Art des verwendeten Testosteron-Esters ab. Die Produkte führen zu erheblichen Testosteronschwankungen mit initialen supraphysiologischen Testosteronkonzentrationen, welche unerwünschte Nebenwirkungen wie Gynäkomastie - als Folge eines erhöhten Östrogen-Stoffwechsels - oder Beeinflussung des Fettstoffwechsels auslöst [Bhasin 1992]. Zwei transdermale Testosteron-Systeme sind bzw. waren in Deutschland erhältlich. Ein nicht-skrotales Testosteronpflaster ist erhältlich, das skrotale Testosteronpflaster wird dagegen in Deutschland nicht mehr angeboten. Sie bieten gegenüber den oralen und intramuskulären Präparaten folgende Vorteile: aufgrund des geringeren hepatischen first-pass-Metabolismus werden deutlich niedrigere Dosierungen benötigt. Schmerzhaftes Injektionen in Kombination mit supraphysiologischen Serumtestosteronkonzentrationen können vermieden werden; ein physiologischer Tagesrhythmus kann imitiert werden [Meikle 1998]. Jedoch zeigen sich bei der Anwendung der nicht-skrotalen Pflaster wegen der Enhancer-Bestandteile in 7 % allergische Kontaktdermatiden und in 32 % moderate Hautirritationen [Jordan 1997]. Supraphysiologische DHT-Serumspiegel wurden bei der Verwendung des skrotalen Pflasters registriert [Bals-Pratsch 1986, Behre et al. 1999]. Nachteilig ist auch die Notwendigkeit der skrotalen Rasur zur Gewährleistung ausreichender Testosteronkonzentrationen.

Das in den USA schon seit längerer Zeit erhältliche Testosteron-Gel (Andro-Gel®), als auch das inzwischen in Deutschland und Europa zur Verfügung stehende Testosteron-Gel (Testogel® bzw. Androtop®) hat sich bewährt. In Studien konnte gezeigt werden, daß diese Form der Substitution die Sexualfunktion, das Wohlbefinden, den

Knochenmineralsalzgehalt, die Muskelzunahme verbessert und das Körperfett vermindert. Darüber hinaus kommt es im Vergleich zum nicht-skrotalen Testosteronpflaster seltener zu Hautirritationen [Swerdloff 2000, Wang et al. 2001]. In Deutschland wurde das Testogel® im Frühjahr 2003 zugelassen. Die tägliche Anwendung ist einfach, diskret und dosisabhängig effizient. Darüberhinaus ist die Anwendung schmerzfrei und nebenwirkungsarm. Im Vergleich mit anderen, zur Verfügung stehenden Präparaten werden supraphysiologische Serumtestosteronspiegel und Schwankungen desgleichen, die für den Patienten u.a. oft mit unangenehmen Stimmungsschwankungen einhergehen, vermieden.

2 Testosteronsubstitution

2.1 Indikation

Standardindikation zur Testosteronsubstitution sind Erkrankungen, die mit Androgenmangelsymptomen und einem manifesten Hypogonadismus (morgendlichen Serumtestosteronkonzentrationen unter 10-12 nmol/l) einhergehen. Kontraindikationen müssen im Vorfeld ausgeschlossen werden. Nach der WHO [World Health Organisation 1992] ist ein normwertiger Testosteronserumspiegel zur Aufrechterhaltung oder (Wieder-)Herstellung des männlichen Phänotyps samt seiner sexuellen und somatischen Funktionen zu erzielen. Dadurch wird der Reduzierung der Muskelmasse und des Knochenmineralsalzgehaltes entgegengewirkt. Es resultiert eine Verbesserung der androgenmangelbedingten Langzeitmorbidity [Nieschlag et al 2000b]. Androgenmangelsymptome können sich wie folgt manifestieren: es können Stimmungsschwankungen, Antriebsarmut mit geistiger und körperlicher Leistungsschwäche, Konzentrationsschwierigkeiten, Muskelabbau, feminine Körperfettverteilung, Gynäkomastie, verminderter Bartwuchs, Knochenmineralsalzgehaltreduzierung, verminderte Erythropoese, Libidorückgang-oder Verlust sowie eine erektile Dysfunktion auftreten. Allerdings ist der Hypogonadismus nur in seltenen Fällen allein ursächlich für Impotenz.

Indikationen zur Substitution:

- primärer, angeborener Hypogonadismus: Anorchie, Hodenhochstand oder Kryptorchismus, Klinefelter-Syndrom [Kamischke et al. 2003]
- primärer, erworbener Hypogonadismus: (Mumps-) Orchitis, Trauma, Torsion, toxische Schädigung, iatrogen nach Orchiektomie, Chemotherapie, Bestrahlung
- sekundärer, angeborener Hypogonadismus: Kallmann-Syndrom und idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus
- sekundärer, erworbener Hypogonadismus: Hypophyseninsuffizienz bei Tumor, Trauma, iatrogen durch Operation oder Bestrahlung, entzündlich-vaskulär
- Pubertas tarda
- Serum-Testosteronmangel/Androgenmangelsymptome infolge anderer nicht gonadaler Erkrankungen: Herz-Kreislauferkrankungen, Fettstoffwechselstörung, Entzündung, Bewegungsarmut, Diabetes Mellitus
- konstitutionelle verzögerte Pubertät

Aktuelles Thema der Forschung und als viel diskutierte Androgensubstitutions-Indikation ist der „Alternde Mann“. International ist der Begriff Late-onset hypogonadism (Altershypogonadismus) für den Androgenmangel im Alter gebräuchlich.

Im Alter sinkt das freie, biologisch aktive Testosteron im Serum zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr um 1,2% pro Jahr [Gray et al 1991] und der Testosteronserumspiegel verliert zudem noch seine zirkadiane Rhythmik, besonders wenn zusätzlich chronische Erkrankungen (incl. der medikamentösen Therapie) bestehen [Tenover 1997, Belanger et al. 1994, Gray et al. 1991]. Weitere Beeinflussungsfaktoren sind genetischer, psychosozialer, sozioökonomischer und umwelt-bedingter Natur. Es kommt zur Störung der hypothalamisch-hypophysären-testikulären Achse [Vermeulen et al. 1992].

Viele der mit dem Altern verbundenen Veränderungen sind den Symptomen des Androgenmangels bei klassischen Formen des Hypogonadismus junger Männer sehr ähnlich. Zur Stärkung und Aufrechterhaltung des männlichen Habitus im Alter kann bei laborchemischen Androgenmangel und gleichzeitigem Vorliegen von Androgenmangelsymptomen eine Testosteronsubstitution nach Ausschluß einer Prostatacarcinom-Erkrankung in Erwägung gezogen werden. Allerdings stellt die Testosterongabe für Männer mit Altershypogonadismus ein Therapiekonzept dar, das nicht durch langfristige Studien abgesichert ist und sollte daher nur unter strengen Kontrollen in dafür spezialisierten Einrichtungen erfolgen [Zitzmann et al. 2003].

Eine Normalisierung des Serumtestosteron führt im Alter zur positiven Beeinflussung des psychischen und physischen Befinden i.S. von Stimmungserhellung, Schlafverbesserung, Leistungssteigerung, Libidosteigerung mit Potenzsteigerung, Erhöhung des Muskel- u. Knochenstoffwechsel [Greenspan et al. 1989, Katznelson et al. 1996, Reid et al. 1996], Steigerung der Erythropoese und maskuline Fettverteilung [Bagatell et al. 1994, Morley et al 1997, Tenover 1992]. Insgesamt kommt es zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Es existiert nicht nur eine positive Korrelation zwischen dem Testosteronspiegel und der Muskelmasse, sondern auch mit der Fähigkeit der Verrichtung alltäglicher Handgriffe. Es kommt zur Reduzierung der Pflegebedürftigkeit [Breuer et al. 2001].

Häufig leidet der Mann unter klinischen Zeichen verminderter Virilität. Ein Lebensqualitätsverlust und eine erhöhte Morbidität sind die Folge nachlassender Leistungsfähigkeit, Muskelkraft, Vita sexualis und eines verminderten Knochenmineralsalzgehaltes mit erhöhter Frakturgefährdung bei Testosteronmangel. Bis zum 80. Lebensjahr nimmt die Muskelmasse um 35-40 % ab [Baumgartner et al. 1999, Bross et al. 1999], wohingegen die Fettmasse um 18-36 % -insbesondere des

intraabdominellen viszeralen Fettgewebes- [Bhasin et al. 1998] zunimmt. Trotz Sarkopenie kommt es zu einer Körpergewichtszunahme [Rolf et al. 2002]. Unter der Testosteron-Substitution kommt es zu einem Anstieg des Knochenmineralsalzgehaltes [Schubert et al. 2003].

Überwiegend ist der Hypogonadismus, Glukokortikoidtherapien und Alkoholkonsum für die Entstehung einer Osteoporose verantwortlich [Bilezikian 1999, Orwoll et al. 1995]. Es findet sich bei älteren Männern eine positive Korrelation zwischen freiem Testosteron, Östradiol und der Knochendichte der Wirbelsäule und des Oberschenkelhalses [Bhasin et al. 2001].

Eine Beeinträchtigung der Vita sexualis steht oft im Vordergrund der subjektiven Beschwerden des alternden Mannes. 50 % der Männer im Alter über 60 Jahre haben Potenzstörungen. Ein Androgenmangel ist hierfür nur selten allein ursächlich. Meist sind es organische Störungen, oftmals auch in Kombination mit internistischen Erkrankungen, die zur erektilen Dysfunktion führen. Eine Testosteronsubstitution bei Defizit allein verbessert die Erektion somit meist nicht, aber das Gesamterleben der Sexualität und Libido erhalten eine positive Beeinflussung [Carani et al. 1990, World Health Organisation 1992, Jain et al. 2001].

Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen freiem Testosteron und der Steigerung der kognitiven Leistung [Yaffe et al. 2002].

Zitzmann et al [2001] fand in einer Studie bei hypogonadalen Probanden nach 12-wöchiger Testosteronsubstitution einen gesteigerten cerebralen Glukosestoffwechsel mit einer Zunahme des räumlichen Denkvermögens.

Allerdings kritisch sind die Wirkungen der Testosteronsubstitution auf die Prostata zu sehen. Die Gefahr besteht in einer Förderung und Demaskierung eines bereits bestehenden Prostatacarcinoms [Slater et al. 2000]. Viel diskutiert, aber wohl eher unwahrscheinlich ist die Entstehung maligner Zellen de novo [Griffiths 2000, Signoretti et al. 2001]. Beim Hypogonadalen kommt es infolge der Substitution zum Prostatawachstum der wegen Testosteronmangel reduzierten Prostata auf die Normalgröße und zum PSA-Anstieg in den Referenzbereich [Behre et al. 1994b, Gerstenbluth et al. 2002]. Studien über einen Zeitraum von 2 bzw. 3 Jahren zeigten keine erhöhte Inzidenz für das Auftreten eines Prostatacarcinoms oder einer benignen Prostatahyperplasie [Hajjar et al. 1997]. Im Falle einer Substitution sollten unbedingt regelmäßige PSA-Bestimmungen, klinische Untersuchungen und ein transrektaler Ultraschall durchgeführt werden [Morales et al. 2002].

Zusammenfassend ist die Testosteronsubstitution beim alternden Mann viel diskutiert, nicht aber als Standard zu sehen. Bei entsprechender Indikation (Hormonmangel in Kombination klinischer Symptome) ist unter dringender Berücksichtigung der Kontraindikationen eine Substitution gerechtfertigt. Allerdings sind engmaschige Kontrolluntersuchungen notwendig.

Ebenfalls Gegenstand der aktuellen, experimentellen Forschung ist die männliche hormonelle Kontrazeption. Ziel ist eine reversible, medikamentöse, sichere Azoospermie. Das Konzept beinhaltet die exogene Testosteronzufuhr zur Suppression von LH und insbesondere auch bei höheren Dosen von FSH via negativen hypophysären Rückkopplungsmechanismus. Wegen des hypophysären Hormonmangels kommt es zur gewünschten Unterbindung der Spermatogenese. Ferner ist auch die endogene Testosteronsynthese supprimiert [Weinbauer et al. 2000b]. Bisher gibt es drei Ansätze mit Erreichen einer fast vollständigen Spermatogenese-Suppression und hoher Azoospermierate: Kombinationen von Testosteron mit Norethisteron, Cyproteronacetat und/oder GnRH-Antagonisten. Diese Formen der hormonellen Kontrazeption sind gegenwärtig experimentelle Ansätze. Androgen-Gestagen-Kombinationen (Testosteron-Enanthat mit Levonorgestrel [Bebb et al. 1996] oder mit Cyproteronacetat [Meriggiola et al. 1995]) zeigten einen raschen Wirkungseintritt mit hoher Effizienz. 100 % ige Azoospermie fand sich in der Kombination von 19-Nortestosteron (Anadur®) mit dem GnRH-Antagonisten Cetrorelix [Behre et al. 1994a] oder Nal-Glu [Tom et al. 1992, Pavlou et al. 1991]. Einer klinischen Anwendung stehen tägliche Injektionen des Antagonisten und erhebliche Lokalreaktionen im Wege.

Wichtig ist die Entwicklung langwirksamer Testosteronpräparate, Depot-GnRH-Antagonisten bzw. oralen GnRH-Antagonisten sowie geeignete Darreichungsformen für Gestagene.

2.2 Unerwünschte Nebenwirkungen

Grundsätzlich ist eine physiologische Testosteronsubstitution nebenwirkungsarm. Dennoch sind mögliche Risiken und Nebenwirkungen im Folgenden erwähnt.

Neben der Steigerung der Erythropoese (oft als erwünschte NW) kann bei Überdosierung des Testosteron eine Polyzythämie resultieren. Bei oraler Testosteronanwendung kann es zu Übelkeit kommen. Sowohl inadäquate Libidosteigerung als auch inadäquate Zunahme und Dauer von Erektionen sind möglich. Reversible Oligozoospermie bis hin zur

Azoospermie mit Hodenvolumenreduktion bei längerer Anwendung sind die Regel. Auch das Auftreten von Haarausfall, Seborrhoe, Akne und Gynäkomastie sind möglich. Bei Frauen sind Fälle der Virilisierung, Klitorishypertrophie, Akne und Hirsutismus beschrieben.

Die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen ist bei Männern signifikant höher als bei Frauen [Barrett-Connor et al. 1991]. Die Ursächlichkeit arteriosklerotischer Erkrankungen im Hinblick auf die physiologischen Sexualhormonkonzentrationen sowie ihr Einfluß auf die Risikofaktoren des Gerinnungssystem (Fibrinogen, PAI-1 und die Gerinnungsfaktoren) ist noch nicht ausreichend geklärt [Price et al. 1997, Yang et al. 1993]. Dosisabhängig kommt es bei Übersteigen individueller Testosteron-Schwellenwerte zu einem Wechsel von prothrombogener zu profibrinolytischer Einflüssen [Winkler 1996]. Somit hat Testosteron auch einen hemmenden Effekt auf das Gerinnungssystem und kann dosisabhängig auch einen Schutzfaktor bei der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen bieten [von Eckardtstein 1998]. Demgegenüber nimmt das Thrombembolie- u. Myokardinfarktrisiko durch erhöhte Fibrinaktivität und PAI-1-Konzentrationszunahme bei einem Testosterondefizit zu [Winkler 1996]. Es besteht nach der Rotterdam-Studie eine Assoziation zwischen niedrigen Serumtestosteronwerten älterer Männer und dem erhöhten Risiko zur Entstehung einer Arteriosklerose und Diabetes Mellitus Typ II [Haffner et al. 1996, Stellato et al. 2000, Hak et al. 2002].

Auch umstritten ist die Testosteronwirkung auf die Verteilung der Plasmalipide: einige Testosteronsubstitutionsstudien zeigten keine signifikanten Änderungen der Lipide [Behre et al. 1999]. Protektive Effekte bei stetigen HDL-Konzentrationen durch Abfall der Gesamt- u. LDL-Cholesterine sind sogar beschrieben [Zgliczynski et al. 1996, Hajjar et al. 1997, Tenover 1992, Morley et al. 1997]. Allerdings treffen eine Vielzahl der Studien gegenteilige Aussagen; das HDL- u. Lipoprotein A-I ist erniedrigt und LDL erhöht. Diesen Studien zufolge besteht die Möglichkeit eines erhöhten Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen [Bagatell et al. 1994, Behre et al. 1994a, Behre et al. 1994b, von Eckardtstein et al. 1997, Anderson et al. 1995, Uyanik et al. 1997].

Viel diskutiert ist auch der fragliche Zusammenhang zwischen endogenem Testosteron und seinen Metaboliten bzw. der Testosteronsubstitution und der Entwicklung einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) oder gar der malignen Entartung i.S. eines Prostatacarcinoms (PCA). Es soll ein erhöhter Testosteron-, DHT- u. Östradiolserumspiegel zur Risikoerhöhung für eine BPH- oder PCA-Entwicklung führen [Gann et al. 1996]. Insbesondere finden sich erhöhte DHT/Testosteron-Ratios bei

Patienten mit einer BPH [Wu et al. 1995]. Ob diese ursächlich oder Folge ist, ist unklar. Tatsache ist, daß 5 α -Reduktasehemmer (z.B. Finasterid) durch Hemmung der Umwandlung von Testosteron zu DHT im Rahmen einer BPH-Behandlung einen Rückgang des Prostatavolumen bewirken können.

Es gibt auch Daten, die niedrige Serumkonzentrationen (Testosteron und DHT) als BPH-Auslöser belegen [Gustafsson et al. 1996, Meikle et al. 1985].

In einer anderen Studie konnte keinerlei Zusammenhang zwischen der Testosteronserumkonzentration und der Entwicklung einer BPH oder eines PCA gezeigt werden [Vatten et al. 1997].

Nieschlag [1998] wiederum fand in Einzelfällen ein unter Testosteronsubstitution aufgetretenes Prostatacarcinom; allerdings ist die Ursächlichkeit nicht bewiesen

Unter Testosteronsubstitution erreichten hypogonadale Männer normwertige Prostatavolumina und PSA-Spiegel, die denen eugonadaler Männer entsprachen [Behre et al. 1994b, Meikle et al. 1997]. Es stellte sich in einer Langzeitstudie (2 Jahre) mit Testosteron-Substitution bei Männern im Alter von 70 Jahren sogar eine geringere BPH-Rate dar [Hajjar et al. 1997].

In einer aktuellen Veröffentlichung von Zitzmann et al. [2003] ist das Volumen und das Wachstum der Prostata unter der Substitutionstherapie von dem Androgenrezeptor-Polymorphismus abhängig.

Viel diskutiert, aber wohl eher unwahrscheinlich ist die Entstehung maligner Zellen de novo [Griffiths 2000, Signoretti et al. 2001].

Einigkeit besteht in der Vorstellung, daß Androgene ein bereits bestehendes PCA stimulieren. Das PCA stellt neben dem Mammacarcinom des Mannes, Schwangerschaft und Hyperkalziämie bei malignen Tumoren eine absolute Kontraindikation für eine Testosteronsubstitution dar [Nieschlag et al. 1998].

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß im Rahmen einer Testosteronsubstitutionstherapie regelmäßige klinische Untersuchungen (incl. einer digitalen rektalen Palpation und eines transrektalen Ultraschall), Knochendichtemessungen und laborchemische Blutwertkontrollen des Patienten unumgänglich sind.

Gelegentlich findet sich bei der Einnahme des oralen Testosteronundecanoat Übelkeit und Diarrhoe, welche oft mild und vorübergehend sind, so daß ein Therapieabbruch meist nicht notwendig ist. Häufiger sind lokale Hautirritationen bei Pflaster-Applikation (30-60 %).

Aufgrund möglicher Medikamentenwechselwirkungen sind bei der Kombination mit Cumarinderivaten wegen fraglicher synergistischer prothrombogener Wirkung regelmäßige Gerinnungskontrollen notwendig; ggf. ist eine Dosisreduktion der Cumarine vorzunehmen. Es kann bei gleichzeitiger Einnahme von Phenobarbital zu einem beschleunigten hepatischen Testosteronmetabolismus mit geminderter Wirkdauer kommen.

2.3 Präparate

Testosteronpräparate gibt bzw. gab es in fast allen Applikationsformen: intramuskulär als Standard, oral, transdermale Pflaster (skrotal, die nicht mehr in Deutschland erhältlich sind/nicht-skrotal) und ganz aktuell in Deutschland ein transdermales Gel zum Auftragen. Die handelsübliche orale Form Testosteron-Undecanoat (Andriol®) umgeht den First-Pass-Metabolismus der Leber für natürliches Testosteron, der sonst orale Dosierungen von 400-600mg zur Erlangung normwertiger Serumtestosteronkonzentrationen notwendig macht [Nieschlag et al. 1998], durch eine Veresterung des Testosteron. Die Zielorgane werden über das intestinale Lymphsystem gespeist. Die Halbwertszeit liegt bei 1,6 Stunden, so daß 2-4 Kps. (1 Kps. entspricht 40 mg Testosteron) notwendig sind. Nachteilig sind die unphysiologischen Konzentrationschwankungen (Maximum nach 2-6 Stunden) und die individuelle, intestinale Resorption [Butler et al. 1992, Gooren 1994]. Eine negative Beeinflussung der hepatischen Serumchemie ist in einem Follow-up von 10 Jahren nicht nachgewiesen worden [Gooren 1994].

Als Substitutionsform der Wahl gilt bis heute, wenn auch hier z.T. unphysiologische Testosteronkonzentrationen erzielt werden, die intramuskuläre Injektion in 2-3 Wochenabständen mit Depot-Testosteronestern wie Testosteron-Enanthat (Testoviron-Depot® oder Testosteron-Cypionat 200-250 mg). Durch die Veresterung finden sich depotfähige Halbwertszeiten von 4,5 Tagen.

Das Testosteron-Propionat (Testoviron®) ist wegen seiner kurzen veresterten Seitenkette mit einer Halbwertszeit von 0,8 Tagen nicht als Depot zur Langzeitanwendung geeignet [Nieschlag et al. 1976].

Das pharmakokinetische Profil der Depotester nach der Injektion zeigt initiale hohe supraphysiologische, nach 12 Tagen subnormale Serumtestosteronspiegel [Nieschlag et al. 1998, Anderson et al. 1996, Snyder et al. 1980, Sokol et al. 1982]. Durch die relativ kurzen Injektionsintervalle von 2-3 Wochen entsteht ein Sägezahnprofil mit

supraphysiologischen, physiologischen und infraphysiologischen Konzentrationenschwankungen, welche im Mittel die notwendige Konzentration bieten. Dies führt häufig zu Schwankungen des Wohlbefindens, der Libido und der psychischen Verfassung. Dies ist eine vom Patienten oft beklagte Nebenwirkung. Diesem Problem ist durch eine Kombination mit dem kurzwirksamen Testosteron-Propionat und dem langwirksamen Testosteron-Enanthat -in der Vorstellung ein homogeneres Konzentrationsmuster zu erzielen- erfolglos versucht worden entgegenzuwirken [Nieschlag et al. 1998, Behre et al. 1990].

Deutlich längere Halbwertszeiten zeigen die in öliger Lösung vorliegenden intramuskulären Präparate Testosteron-Undecanoat (25 ± 4 Tage) und Testosteron-Buciclat (30 ± 4 Tage [Partsch et al. 1995, Behre et al. 1992]. Entscheidend ist auch das Ausbleiben der supraphysiologischen Konzentrationen (vgl. Abbildung 1) mit normwertigen dauerhaften Konzentrationen von 7 Wochen bzw. 3 Monaten [Behre et al. 1999, von Eckardstein et al. 2002, Zhang et al. 1998, Nieschlag et al. 1999]. Die damit verbundenen größeren Injektionsintervalle sind von Vorteil und wird der Patient entsprechend begrüßen. Leider sind beide Präparate für die klinische Anwendung in Deutschland noch nicht erhältlich [Behre et al. 1998]. Die Markteinführung für Testosteron-Undecanoat i.m. wird im Frühjahr 2004 erwartet.

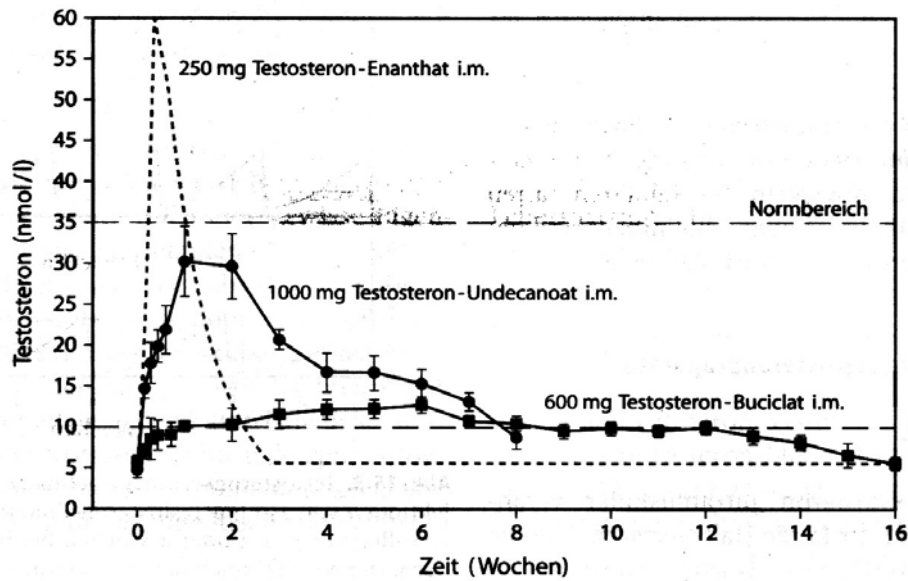


Abbildung 1

Pharmakokinetik nach i.m.-Applikation mit 250 mg T-Enanthat, 1000 mg T-Undecanoat und 600 mg T-Buciclat [aus Nieschlag et al. 2000a]

Testosteron enthaltene transdermale therapeutische Systeme zur Substitution sind zum einen das transdermale nicht-skrotale Pflaster und zum anderen das transdermale skrotale Pflaster.

Durch die abendliche Applikation – um einen zirkadianen Rhythmus zu erzielen - von zwei reines Testosteron enthaltener nicht-skrotaler Pflaster (Androderm®) kommt es bei hypogonadalen Patienten zu physiologischen Testosteron-, DHT-u. Estradiol-Konzentrationen [Dobs et al. 1999]. Bei einer Abgabe von einer durchschnittlichen 5 mg Testosterontagesdosis mit einer Halbwertszeit von 12 Minuten zeigen sich im Gegensatz zum transskrotalen Pflaster unveränderte SHBG-Konzentrationen mit physiologischen DHT bzw. Estradiol/Testosteron-Verhältnissen. Insbesondere treten keine supraphysiologischen DHT-Konzentrationen auf [Brocks et al. 1996], [Yu et al. 1997a], [Yu et al. 1997b], [Meikle et al. 1992]. Die sinnvollsten Pflasterapplikationsstellen mit einer günstigen Pharmakokinetik sind der Oberarm, Oberschenkel, die obere Glutealregion und besonders der Rücken aufgrund der besten Haftung des Pflasters bei Bewegung [Meikle et al. 1996, Yu et al. 1997b].

Allerdings werden bei 33 % der Patienten Hautirritationen und bei 15 % allergische Kontaktdermatiden aufgrund der Enhancer-Verwendung bei den nicht-skrotalen Pflastern beobachtet. Die Enhancer sind wegen der verminderten transdermalen Resorptionsfähigkeit der Unterarmhaut im Vergleich zur Skrotalhaut notwendig [Jordan 1997, Jordan et al. 1998].

Da die Skrotalhaut bis in die obersten Epithelschichten durchblutet ist, besteht wie oben bereits erwähnt eine deutlich höhere Resorptionsfähigkeit. Diese Eigenschaft ist bei der Entwicklung des transskrotalen Pflasters zu Nutze gemacht worden.

Auch bei dieser Applikationsform werden physiologische Testosterontagespiegel erzielt. Das in Deutschland von 1998 bis 2001 Anwendung gefundene Testoderm® besteht aus einer 40 oder 60 cm² großen, aus Polymer zusammengesetzten Membran, die 10 bzw. 15 mg reines Testosteron enthält. Eine Applikation am Morgen simuliert eine physiologische Testosteron-Tagesrhythmik [Bals-Pratsch et al. 1986]. Die referenzwertigen Höchstkonzentrationen stellen sich nach 2-5 Stunden nach der skrotalen Applikation ein; bei Daueranwendung bildet sich eine stabile physiologische Testosteronkonzentration [Bals-Pratsch et al. 1986, Findlay et al. 1987, Behre et al. 1999]. Im Gegensatz zum Androderm® kommt es wegen des fehlenden Enhancer viel seltener zu allergischen Hauterscheinungen [Jordan 1997, Jordan et al. 1998]. Allerdings ist die DHT-Serumkonzentration und der DHT/Testosteronquotient aufgrund der hohen 5 α -Reduktase-Aktivität der Skrotalhaut erhöht; die Testosteron- u. Estradiolwerte liegen im Referenzbereich [Rolf et al. 1998]. Die Ursächlichkeit einer BPH-Entwicklung aufgrund des erhöhten DHT-Spiegels und Quotienten ist, wie bereits unter Nebenwirkungen beschrieben, viel diskutiert. Nach Behre et al. haben Langzeitstudien eine negative Beeinflussung ausschließen können [Behre et al. 1994b].

Bei weitestgehender Gleichwertigkeit der Produkte konnte der Anwender die Applikationsform bis 2001 frei wählen bzw. nach der besseren Verträglichkeit entscheiden. Eine Überdosierung oder ein Mißbrauch der transdermalen Substitution ist wegen der geringen Kontaktfläche ausgeschlossen; darüber hinaus ist diese Substitutionsform jederzeit absetzbar. Die Herstellung des transskrotalen Pflasters Testoderm® ist wegen zu geringer Anwendernachfrage aus wirtschaftlichen Gründen in Deutschland wieder eingestellt worden. Androderm® ist weiterhin rezeptpflichtig erhältlich.

Zu den ältesten Testosteronpräparaten gehören die Testosteronimplantate. Nach Einbringung der Implantate (3-6 a 200 mg Testosteron) über eine Hautinzision mit Hilfe eines Trokars finden sich ebenfalls (supra -) physiologische Serumtestosteronspiegel über

einen Zeitraum von 4-6 Monaten [Handelsman et al. 1997]. Diese Präparate sind nur in UK/GB, Australien und Südafrika erhältlich. Wegen der chirurgischen Inzision und seltenen, insbesondere bei starker körperlicher Tätigkeit auftretenden Extrusionen nimmt die Nachfrage unter Zunahme attraktiver Alternativen stetig ab [Kelleher et al. 1999].

Eine neuartige, seit dem Frühjahr 2003 in Deutschland erhältliche Substitutionsform ist das 1 %, testosteronhaltige Gel -Testogel® oder Androtop®- zum täglichen einmaligen, anwendungsfreundlichen Auftragen auf die Haut von Schulter, Oberarm oder Bauch. Seit dem Februar 2000 ist Testogel®, dort AndroGel® genannt, bereits in den USA erhältlich.

In Langzeitstudien aus den USA kam es bei Hypogonadalen bei täglicher Anwendung von 5 g und 10 g eines 1 %ig testosteronhaltigen, hydroalkoholischen Gels (entspricht 50 und 100 mg reinem Testosteron) zu einem Anstieg des Serumtestosteron, freien Testosteron und seinem aktiven Metaboliten in den physiologischen Referenzbereich. Die Halbwertszeit beträgt 12-16 Stunden [Swerdloff et al. 2000, Wang et al. 2001].

Nach einem langsamen Testosteronserumspiegelanstieg kam es bereits am 2. Tag der Anwendung zum einem Steady-State im physiologischen Bereich ohne weitere Akkumulation. Es stellten sich somit konstante, schwankungsfreie und dosisabhängige Spiegel über einen Zeitraum von 90 Tagen ein [Swerdloff et al. 2000]. In der Abbildung 2 ist die Testosteronkonzentration am Tag 90 der Gel-Anwendung dargestellt.

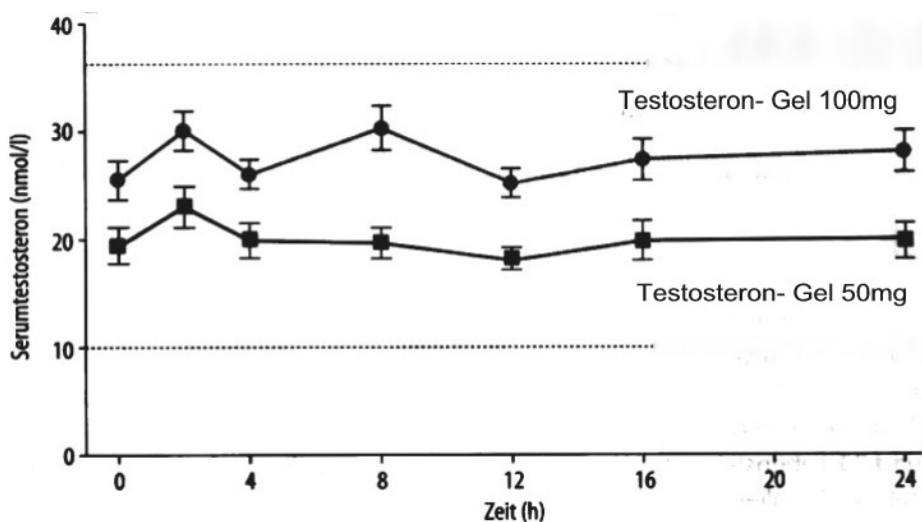


Abbildung 2: Serumtestosteronkonzentrationen am Tag 90 nach täglicher Applikation des transdermalen Testosterons [aus Swerdloff et al. 2002a]

Der Quotient Testosteron/freies Testosteron blieb unverändert. DHT sowie Estradiol erreichten dosisabhängig Normwerte. Die Blutfette HDL-u. LDL-Cholesterin blieben ebenfalls normwertig. In einigen Untersuchungen konnte das LDL-Cholesterin gesenkt werden [Wang et al. 2001]. Das PSA nahm um insgesamt 0,26 ng/ml zu, aber überstieg den Grenzwert nicht. Unter der Substitution konnten keine klinisch relevanten Veränderungen der Prostata festgestellt werden [Wang et al. 2001].

Eine Zunahme der fettfreien Körpermasse sowie Abnahme des Fettgewebes ist beobachtet worden.

Der Knochenmineralsalzgehaltanstieg zeigte sich ebenfalls in positiver Korrelation zur Dosismenge [Swerdloff et al. 2002b] (Abbildung 3).

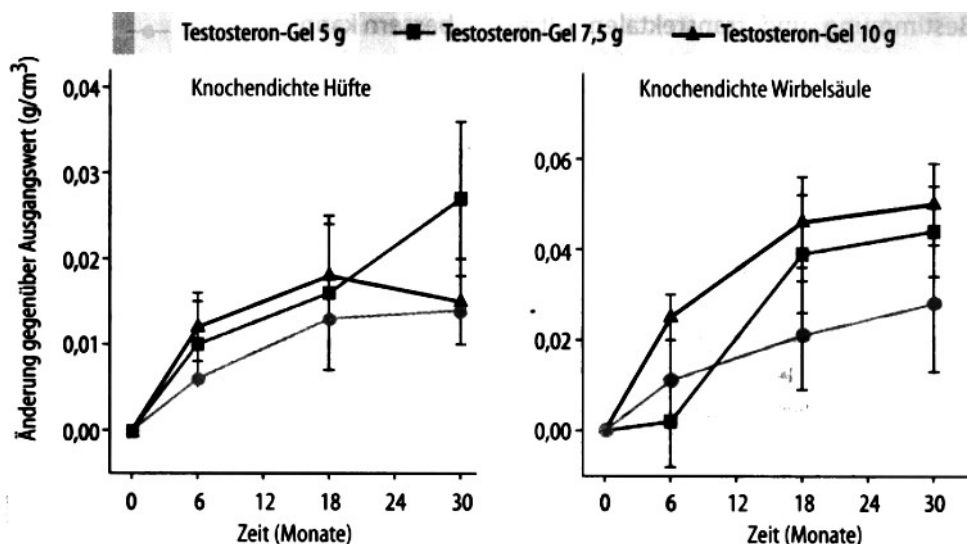


Abbildung 3

Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule und Hüfte durch die Testosterongelsubstitution [aus Swerdloff et al. 2002b]

Nach dem Auftragen des Gels durch den anwendenden Probanden konnte durch den Duschvorgang der Gelapplikationsstelle, Tragen von Kleidung und Hände waschen eine Testosteron-Kontamination im Sinne einer Übertragung auf Zweite ausgeschlossen werden. Zu einer Änderung der Pharmakokinetik des Testosteron-Gels nach 1 stündiger Einwirkzeit durch anschließendes Duschen der Applikationsstelle kam es nicht [Wang et al. 2001]).

Zusammenfassend weist die Anwendung eines testosteronhaltigen Gels eine gute, den endogenen Rhythmus folgende Pharmakokinetik auf. Es werden physiologische und insbesondere stabile, schwankungsfreie Testosteronspiegel erreicht. Die Metaboliten E2 und DHT bleiben im Referenzbereich. Die Dosierung ist abgestuft und individuell zu wählen und aufgrund der kurzen Halbwertszeit gut steuerbar. Bei Neu-Eintreten von Kontraindikationen ist ein rascher Therapieabbruch möglich. Ausgangskonzentrationen vor Gelanwendung werden nach 72-96 Stunden erreicht. [Jenapharm Fachinformation 2003]. Vergleichsweise niedrig ist das Risiko (8,6 %) für das Auftreten dosisunabhängiger, leichter Hautirritationen bei der Gelanwendung; bei der Verwendung nicht-skrotaler Pflaster beklagen 30-60 % der Patienten dermale Lokalreaktionen, die nicht selten zum Abbruch dieser Applikationsform führen. Auch regelmäßige intramuskuläre Injektionen, die oftmals schmerzhaft sind, entfallen.

3 Testosteron und seine Metaboliten

3.1 Überblick

Testosteron ist das wichtigste im menschlichen Organismus synthetisierte Androgen des Mannes. Androgene sind unabdingbar bei der Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, für die Gonadenfunktion mit der Spermatogenese, die Libido und für die ossäre und myogene Körperstatur [Behre et al. 1996]. Sie machen den Mann sozusagen zum Mann.

Der endogenen, zirkadianen Rhythmik folgend übertreffen die am Morgen gemessenen Testosteron-Serumkonzentration die am Abend bestimmten um etwa 25 %. Das Konzentrationsmaximum liegt am Morgen [Vermeulen 1993, Vermeulen et al. 1993] (vgl. Abbildung 4).

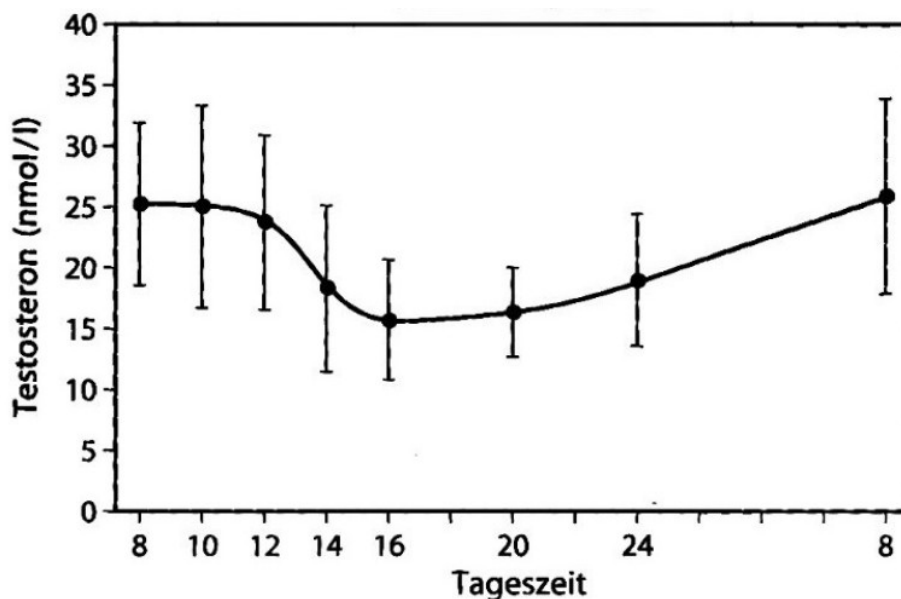


Abbildung 4

Darstellung der zirkadianen Testosterontageschwankungen junger Männer [aus Behre et al.1992].

Aber auch die körperliche Ertüchtigung nimmt Einfluß auf die Serumkonzentration: kurze, kräftige und intensive Betätigungen lassen die Konzentration vorübergehend ansteigen, wohingegen eine Dauerbelastung und Leistungssport zu einem leichten Abfall führen

[Hackney et al. 1988, Wheeler et al. 1991, Arce et al. 1993]. Darüber hinaus senken auch noch weitere Faktoren wie Leber-, Nieren- u. Herz-Kreislaufkrankungen, Stress, Drogen und verschiedene Medikamente (z.B. Ketokonazol) die Serumkonzentration [Behre et al. 1996].

Bei physiologischen Testosteronplasmaspiegeln von 12-40 nmol/l – durchschnittlich 23,6 nmol/l beim 20-40 jährigen und durchschnittlich 14,9 nmol/l beim 70-79 jährigen Mann [Vermeulen 1990] - sezerniert der gesunde, eugonadale Mann täglich 6-7 mg Testosteron [Rommerts 1998]. Um eine konstante und physiologische Androgenkonzentration aufrecht zu halten, muß die Syntheserate in einem ausgeglichenem Verhältnis zum Androgen-Metabolismus und zur Elimination stehen [Mooradian et al. 1987].

Die Synthese und Sekretion unterliegt der endokrinen Steuerung durch das hypophysäre luteinisierende Hormon (LH) [Saez 1994].

Der mit 95 % überwiegende Teil der endogenen Synthese des Testosteron findet in den Leydig-Zellen der Testes, die restlichen 5 % in der Nebennierenrinde statt [Braunstein,1986].

Auch die Frau produziert in geringen Mengen Androgene (etwa 50 µg). Testosteron wird über das Corpus Luteum, die Ovarien und die Nebennierenrinde synthetisiert [Longcope 1986]. Es sind überwiegend Proandrogene, die erst im Gewebe zu Testosteron verstoffwechselt werden.

Androstendion wird in der Nebennierenrinde sowie im Ovar, DHEAS fast ausschließlic und DHEA überwiegend in der Nebennierenrinde produziert. DHEA und DHEAS werden in der Peripherie über Androstendion zu Testosteron umgewandelt [Kühnert et al. 2002].

3.2 Biologische Wirksamkeit

3.2.1 Transport und Wirkungsmechanismus

Der überwiegende Teil der LH-induzierten Testosteronsynthese, die in den Leydig'schen Zellen des Hodens stattfindet, wird der Körperperipherie und dessen Zielzellen via Blutweg zugeführt. Nur ein geringer Teil des produzierten Testosterons wird für die Spermatogenese an den Rezeptoren der Sertoli-Zellen des Hodenparenchyms benötigt.

Die Steroide passieren nicht nur einfach per diffusionem die Leydig'sche Membran; durch die kontinuierliche Testosteron-Synthese entsteht ein Konzentrationsgleichgewicht

zwischen den Kompartimenten des Hodens, bestehend aus den Leydigzellen, Lymphgefäßen und dem venösen Blutstrom [Koenderink et al. 1974].

Der Sekretionsablauf wird durch die Membranbeschaffheiten, die Anzahl und Affinität der Bindungsproteine und durch die synthetisierte Testosteronmenge mitbestimmt [Rommerts 1998]. Die Leydig-Zellen sind von interstitieller Flüssigkeit, diese wiederum ist von venösem Blut umgeben. Wie schon erwähnt, stellt sich auch hier ein Konzentrationsgleichgewicht ein, wobei der entscheidene Faktor für den testikulären Abtransport des Testosteron in die Peripherie in der deutlich höheren Fließgeschwindigkeit der Vena Spermatica im Verhältnis zur Interstitiellen zu finden ist [Maddocks et al. 1989].

Im Blutkreislauf liegt das Testosteron zu 98 % in gebundener und nur zu 2 % in freier, ungebundener Form vor. Zu den bindenen Proteinen, die in der Leber synthetisiert werden, gehört zum einen das SHBG (Sex-Hormon-bindendes Globulin), welches 44 % bindet, zum anderen das Albumin, das 54 % des Testosterons bindet.

Die Testosteronhalbwertszeit beträgt 12 Minuten im Plasma. Die physiologische Plasmakonzentration (11-71 nmol/l) für SHBG unterliegt dem Regelkreis der intakten Hypothalamus-Hypophysen-Hoden-Achse mit negativen Rückkoppelungsmechanismus. Das Verhältnis von freiem SHBG zu mit Testosteron gebundenen SHBG ist proportional zur SHBG-Konzentration. So greift das SHBG entscheidend in die Regulation des freien Testosterons ein. SHBG kann auch Östradiol binden.

Durch Interaktion der endothelialen Membranproteine in den Kapillaren und dem bindenen Protein kommt es über eine Konformationsänderung an der Hormonbindungsstelle steroidhormonabhängiger Organe zur Abdissoziation des Testosterons und zur freien Diffusion in das Zielorgan bzw.-zelle mit Bindung an zytoplasmatische, freie Androgenrezeptoren [Paris et al. 1994].

Die Frage, ob das freie oder das abdissoziierte Testosteron das eigentlich biologisch aktive Testosteron ist, ist noch zu klären [Griffin et al. 1994].

Andere Steroide wie Estradiol, Progesteron oder Androstendion sind mit geringerer Affinität als Testosteron bindungsfähig. Die intrazelluläre Reduktion von Testosteron zum biologisch wirksameren Metaboliten DHT, welcher auch eine etwas höhere Affinität zum Androgenrezeptor besitzt, ist organabhängig.

Somit wirken die Androgene nicht über Rezeptoren an der Zelloberfläche, sondern intrazellulär durch Bindung an hormonspezifische Rezeptoren.

Nach Bindung an den Androgenrezeptor kommt es durch Konformationsänderung zur Bildung eines Androgen-Hormonrezeptor-Komplexes, der durch Abspaltung von Hitze-

Schock-Protein 90 (HSP 90), das zur Stabilisierung des inaktiven Rezeptors dient, seine funktionelle Einheit freilegt, in den Zellkern einwandert und sich an die DNA zur Transkription anlagert. Dieser Transkriptionskomplex wird durch verschiedene Transkriptionsfaktoren beeinflusst und durch Koaktivatoren, die zur Erhöhung der transkriptionellen Rate, und durch Korepressoren, die zur Erniedrigung der Rate führen, reguliert. Nach Synthese der mRNA folgt die Translation dieser mRNA mit der Synthese neuer androgenabhängiger Proteine [Weinbauer et al. 2000a].

Aber auch der SHBG-Testosteron-Komplex ist in der Lage an membranständige Rezeptoren der Zielzelle zu binden und über die Kaskade Adenylzyklase-cAMP den Transkriptionsmodus der intrazellulären Androgenrezeptoren zu beeinflussen [Rosner et al. 1999].

3.2.2 Metabolismus

Um eine konstante Testosteron-Konzentration im Organismus aufrecht zu halten, muß ein Gleichgewicht, welches durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst wird, zwischen Synthese und Elimination bestehen. Extrazelluläre Faktoren sind: Inaktivierung während des Transportes via Blutweg, Blutfließgeschwindigkeit, Affinität zum Bindungsprotein und Membranpermeabilität. Lokale In-, u. Aktivierung nehmen intrazellulär Einfluß [Rommerts 1998]. Die Anzahl, der in die Zelle aufgenommenen Androgene, die Testosteron-Rezeptoraktivität der Zelle und die Metaboliten-Transformations-Aktivität beeinflussen die physiologische Wirkung der Androgene im Organismus in höchsten Maße [Weinbauer et al. 2000a].

Die Verstoffwechslung des Testosteron nach passiver Diffusion in die steroidhormonabhängige Zielzelle hängt von ihrer Kodierung bzw. von ihrer genetisch determinierten Enzymausstattung ab. Die beiden wichtigsten Metaboliten der Androgenverstoffwechslung des Testosterons sind die 17-Keto-Steroide 5 α -Dihydrotestosteron (DHT) und das 17- β -Östradiol (E2), wobei anzumerken ist, daß weitaus mehr Metaboliten bekannt sind (vgl. Abbildung 5).

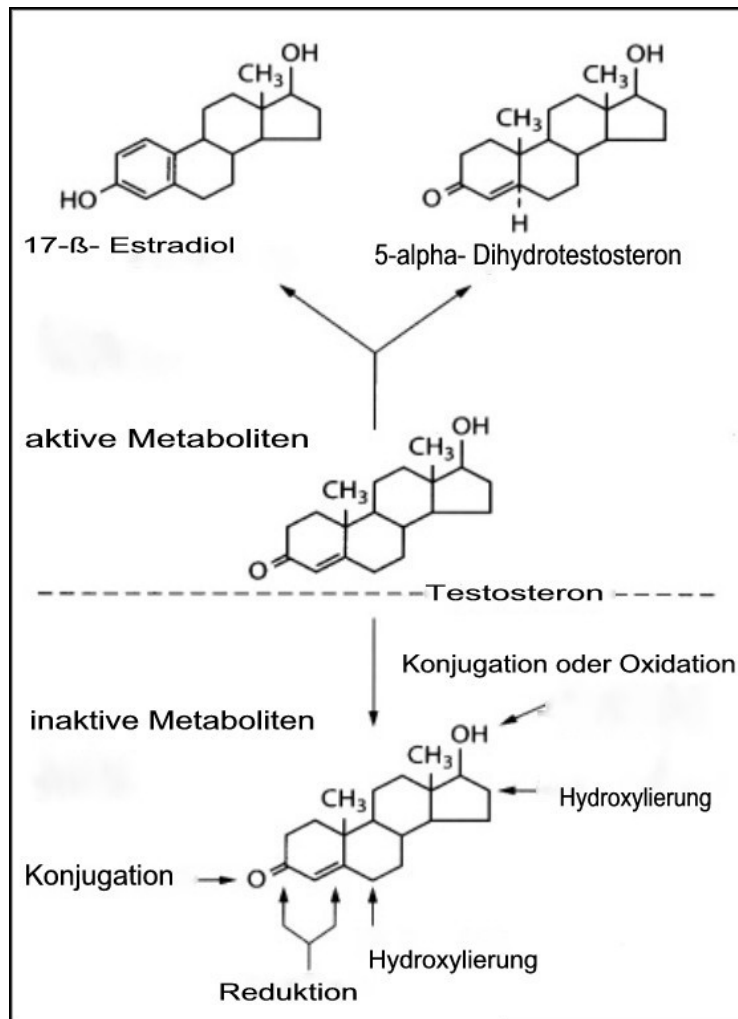


Abbildung 5

Testosteronmetabolismus [aus Rommerts 1998]

In den männlichen Zielzellen wird am endoplasmatischen Retikulum das Testosteron entweder durch die 5α-Reduktase Typ 1, Genlokalisierung auf Chromosom 5, oder durch die Isoform, Typ 2, mit Sitz auf Chromosom 2, irreversibel zu dem biologisch aktivierten DHT reduziert. DHT besitzt eine deutlich höhere Affinität zum Androgenrezeptor und ist für die Differenzierung und anabole Wirkung der Zelle, sowie für die Entwicklung des reproduktiven Apparates und die Virilisierung unabdingbar [Weinbauer et al. 2000a].

Die Typ 1-Reduktase, mit ihrem Optimum im basischen pH-Bereich, ist eher in Haut,- Leber,-u. Gehirnzellen zu finden, die Typ 2-Enzymisoform, mit seinem sauren pH-Wirkoptimum, ist vorwiegend in Geweben wie Nebenhoden und Prostata lokalisiert.

Während DHT weiter zu 3α u. β -Androstanediol verstoffwechselt wird [Mooradian et al., 1987, Rommerts 1998], wird in östrogen-abhängigen Zielgeweben, besonders im Fettgewebe, das Testosteron mittels Aromatase durch Aromatisierung in das bereits erwähnte 17β -Östradiol (E2) umgewandelt. Das E2 beeinflusst synergistisch zum Testosteron die Spermatogenese in den Sertolizellen, darüberhinaus kann es antagonistisch wirken. Auch das Prostatawachstum wird durch E2 beeinflusst; so finden sich bei der benignen Prostatahyperplasie erhöhte E2-Serumspiegel, der physiologisch bei < 250 pmol/l liegt [Weinbauer et al. 2000a].

Interessanterweise ist hier zu erwähnen, daß der Epiphysenfugenschluß beim Knochenwachstum bisher auf die Testosteronwirkung zurückgeführt wurde, allerdings zeigen neuere Studien, daß die Androgenwirkung eher durch seinen Metaboliten Östradiol vermittelt wird. Bei Patienten mit einem Aromatasemangel oder einer Östrogenrezeptor-Mutation kommt es zu einem verzögerten Fugenschluß [Smith et al. 1994, Carani et al. 1997].

Testosteron und seine Metabolite werden zu 90 % renal ausgeschieden: DHT wird durch Reduktion zu 17-Ketosteroiden inaktiviert. Die übrigen Steroide werden dehydriert, in der Leber glucuronidiert oder sulfatisiert, und z.T. unverändert dem Harn beigeführt. Nur ca. 6 % werden auf dem entero-hepatischen Weg eliminiert [Weinbauer et al. 2000a].

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß die vollständige Entfaltung der Androgenwirkung ein Ineinandergreifen des Testosteron und seiner Metaboliten voraussetzt.

3.2.3 Biologische Wirkung an Zielorganen

Androgenrezeptoren sind in klassisch androgenabhängigen Zielgeweben wie Hoden, Nebenhoden, Samenblase und Prostata, aber auch im ZNS, Leber, Niere, Milz, Herz und Speicheldrüsen, ja nahezu in fast jedem Gewebe zu finden [Dankbar et al. 1995].

Ein Anstieg der Androgene Testosteron und seiner Metaboliten DHT und Östradiol löst über verschiedene Zielzellen der Gewebe das pubertäre Wachstum und die Sexualreifung aus. DHT ist für die Reifung der maskulinen Geschlechtsmerkmale wie die Prostata, der Nebenhoden, die Samenleiter und die Samenblase von entscheidener Bedeutung. Testosteron sorgt für den Muskelaufbau, und Testosteron in Kombination mit DHT für die

Ausbildung des Skrotum, die Penisgröße, die akzessorischen Geschlechtsdrüsen, die männliche Behaarung und das bereits erwähnte Knochenwachstum.

Da Muskelzellen eine geringe 5α -Reduktase-Aktivität aufweisen, kommt es über eine direkte anabole Wirkung des Testosteron auf die Muskulatur durch eine Hypertrophie und nicht durch eine Erhöhung der Anzahl der quergestreiften als auch der glatten Muskelfibrillen zur Zunahme der Muskelmasse [Bhasin et al. 1997]. Diesen Effekt machen sich Sportler durch oft illegale Anabolika-Einnahme zur persönlichen Leistungssteigerung zu Nutze. Umgekehrt führt ein Testosteronmangel zur Muskelatrophie.

Auch die Knochendichte steht unter dem Testosteron-Einfluß; so führt die Gabe von Testosteron-Enanthat neben der bereits erwähnten Muskelhypertrophie zur Knochendichteerhöhung beim gesunden Mann [Young et al. 1993], beim Hypogonadalen führt die Substitution zu einer referenzwertigen Knochendichte [Morley et al. 1997, Behre et al. 1997, Leifke et al. 1998]. Allerdings hält nicht das Testosteron alleine durch verstärkte Mineralisation den Knochen- u. Knorpelstoffwechsel aufrecht, sondern auch hier im Zusammenwirken mit Östradiol. Ein Mangel führt zum klinischen Bild der Osteoporose [Orwoll et al. 1995].

Der Metabolit Östradiol ist bei frühzeitiger hochdosierter Testosteronsubstitution für den vorzeitigen Epiphysenfugenschluß zur Beendigung der Wachstumsphase verantwortlich [Carani et al. 1997]. Beim übermäßigen Riesenwuchs kann dieser Wirkmechanismus therapeutisch genutzt werden [Brämswig et al. 1984].

Während der Pubertät kommt es am Kehlkopf über testosteron-abhängige Androgenrezeptoren nach einer Größenzunahme von bis zu 1 cm mit konsekutiver Verlängerung der Stimmbänder zum Absinken der Stimmlage, die mit der Dauer der Pubertät korreliert [Weinbauer et al. 2000a]. Dies ist eine irreversible Entwicklung, da postpubertär die Androgenrezeptoren verloren gehen. Deshalb hat eine postpubertäre Androgensubstitution zur Senkung der Stimme eines Hypogonadalen keine Konsequenzen.

Ein weiteres typisch pubertäres Erscheinungsbild ist die vermehrte, durch Testosteron induzierte Sebumproduktion der Talgdrüsen besonders im Gesicht und auf dem Rücken; es kann zur Akne vulgaris führen. Frauen haben Akne deutlich seltener. Ursächlich dafür ist die durch Östrogen vermittelte, verringerte Sebumproduktion.

Die Haarfollikel der Achseln und unteren Schambehaarung reagieren deutlich sensibler auf das gemeinsame Wirken von Testosteron und DHT, wohingegen für den Wuchs der Bart-, -obere Scham- u. Brustbehaarung höhere Androgenspiegel essentiell sind. Bei

Männern mit einem hohen Haaransatz findet man eine erhöhte 5 α -Reduktaseaktivität. Sie fördert das Kopfhhaarwachstum; dies läßt vermuten, daß die erhöhte Aktivität zum vorzeitigen Haarausfall mit Haaransatzrückgang oder gar Glatzenbildung im Sinne einer vorzeitigen Alterung des Haarfollikels führt [Weinbauer et al. 2000a].

Bei der pubertären Entwicklung des äußeren Genitale ist für das Peniswachstum Testosteron mit seinem Metaboliten DHT verantwortlich. Da postpubertär die Androgenrezeptoren verloren gehen, bedingt ein Testosteronmangel nur eine geringe Reduktion der Penisgröße, wohingegen eine Regression des sekretorischen Epithels der Geschlechtsdrüsen in einer Azoospermie resultiert.

DHT ist das entscheidende Androgen bei der Entwicklung der Prostata. Zusätzlich ist auch die Bedeutung des Metaboliten Östradiol im Hinblick auf das Stromawachstum zu erwähnen, da bei der benignen Prostatahyperplasie erhöhte Östrogenwerte zu finden sind [Gann et al. 1996].

Durch die Stimulation der Erythropoetinsynthese in der Niere und durch die direkte Wirkung auf die Stammzellen des Knochenmarks mit der Synthese von Häm und Globin unterliegt auch das hämatopoetische System dem Einfluß des Testosterons.

Testosteron dient beim reifen Mann der Aufrechterhaltung der Fortpflanzungsfähigkeit, des männlichen Phänotyps, der androgenabhängigen Funktionen, der anabolen Stoffwechselwege wie Protein-, Muskel- u. Knochenaufbau und der Libido [Orwoll et al. 1995].

Physiologische Konzentrationen des Testosterons und seiner biologisch aktiven Metabolite im Hirn regulieren zum einen Libido und sexuelle Appetenz, zum anderen die normale körperliche und geistige Leistungsfähigkeit, Stimmungslage, Emotionalität, das eigene Ich-Empfinden, aber auch Aggressivität. Sexualhormone weisen also eine psychotrope Wirkung auf [Christiansen 1998]. Ein erhöhter Testosteron Spiegel im menschlichen Organismus führt nicht, wie es allerdings bei Nicht-Primaten oft zu beobachten ist, zu einem vermehrten Aggressionspotential [Christiansen 1998], ein Mangel jedoch oft zu Antriebsschwäche, Gleichgültigkeit, Libidoverlust und sexueller Inaktivität [Nieschlag 1992].

3.3 Synthese und Regulierung

3.3.1 Biochemische Synthese und ihre Lokalisation

Hauptsyntheseort des Testosterons ist der Hoden des Mannes; die Nebennierenrinde und die Ovarien der Frau spielen als Syntheseort eine eher untergeordnete Rolle. Nach Aktivierung der Adenylatzyklase durch LH an der Zellmembran der Leydig-Zelle wird die Biosynthese der Androgene, die wegen der fehlenden Androgenspeicherfähigkeit der Zelle immer de novo stattfindet, induziert. Ausgangssubstrat ist entweder das durch Endozytose von LDL in die Zelle gelangte Cholesterin, oder das aus Acetyl-CoA de novo synthetisierte Cholesterin [Weinbauer et al. 2000a].

Das Cholesterin, ein C-27-Atom bestehend aus einem Sterangerüst mit vier Carbonringen und als Fettröpfchen im Zellinneren gespeichert, wird durch oxydative Verkürzung der Seitenketten durch 20,22-Lyasen zu dem C-19-Atom Pregnenolon überführt. Die Konversion zu Pregnenolon findet im Mitochondrium statt, in diesem Zusammenhang ist das Schlüsselprotein StAR (Steroidogenic Acute Regulatory Protein) zu erwähnen. Es sitzt auf der inneren Membran des Mitochondriums und reguliert den Transport des Cholesterins von der äußeren zur inneren Membran des Mitochondriums [Stocco 1999]. Bindungsart und Transportmodus sind noch nicht bekannt, wobei StAR in vielen steroidogenen Geweben nachweisbar ist. Es ist somit das entscheidene Protein, das das Cholesterin ins Mitochondrium schleust. Das Cholesterin wird dann über die bereits erwähnten, enzymatischen Reaktionen zu Pregnenolon umgewandelt. Verantwortlich für diese Enzymreaktionen ist das Enzym und Monooxygenase Zytochrom P 450 SSC mit dem Sitz auf der inneren Membran des Mitochondriums.

Das Pregnenolon wird am Endoplasmatischen Retikulum (ER) über zwei mögliche Synthesewege weiter verstoffwechselt. Zum einen entsteht das Testosteron über Metabolite wie 17 α -Hydroxyprogesteron und Androsten-3,17-dion durch die Δ 4-Isomerase, zum anderen durch, die bei Männern häufigere, Δ 5-Isomerase. Über diesen Weg entstehen die Zwischenstufen 17-Hydroxypregnenolon und Dehydroepiandrosteron. Diese Enzymwege sind durch eine weitere Monooxygenase, dem Enzym Zytochrom P 450 C 17, welches sich im ER befindet, reguliert [Weinbauer et al. 2000a]. Die Steroidbiosynthese in der Leydig-Zelle wird in der Abbildung 6 dargestellt.

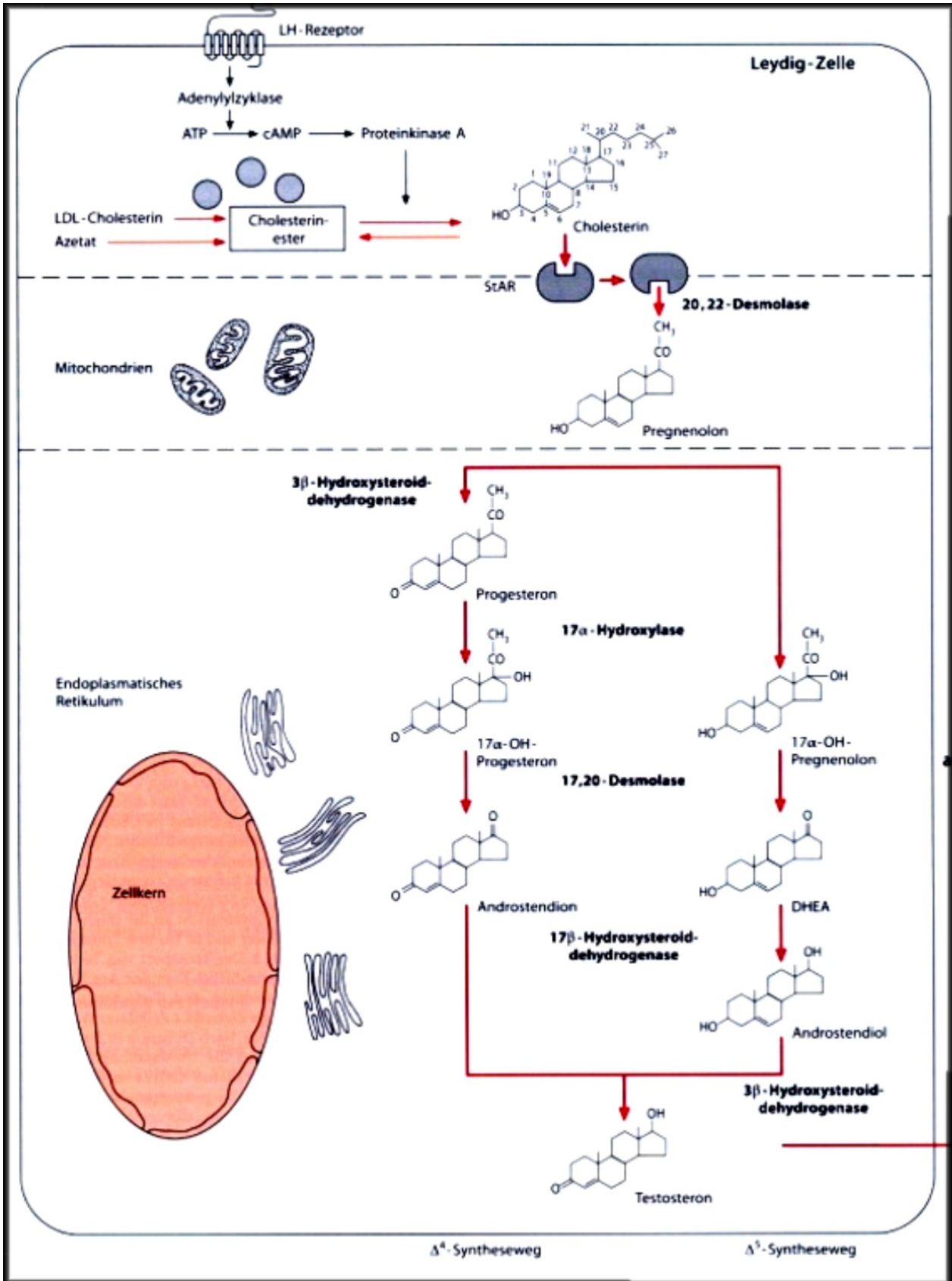


Abbildung 6: Steroidbiosynthese in der Leydig-Zelle des Hodens [aus Weinbauer et al., 2000a]

3.3.2 Endokrine Steuerung und deren Lokalisation

Die endokrine Steroidhormonsynthese ist durch die Regulation über die hypothalamische, hypophysäre und testikuläre Achse gekennzeichnet. Wegen der topographischen und regulatorischen Beziehung sind der Hypothalamus, als übergeordnetes Zentrum, und die Hypophyse darüberhinaus noch als funktionelle Einheit zu betrachten. Beispielhaft für diese Aussage ist die Tatsache, daß eine anatomische Verbindung über die Axonfortsätze der Eminentia mediana des Hypothalamus in das Pfortadersystem der Hypophyse besteht. Über dieses Bindeglied findet die Neurosekretion des Dekapeptids Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) statt. Das in den Neuronen des Hypothalamus produzierte Hormon GnRH ist der entscheidene Regulator für die hypophysäre Ausschüttung der gonadotropinen Glykoprotein hormone luteinisierendes Hormon (LH) und Follikel-stimulierendes-Hormon (FSH).

Die Sekretionsfrequenz der GnRH ist pulsatil; alle 90-120 Minuten wird GnRH sezerniert. Die Frequenz und die Amplitude des GnRH bestimmt das Bild der ebenfalls pulsatilen LH- u. FSH-Freisetzung der Hypophyse und der testikulären Testosteronsynthese. Diese GnRH-Pulsatilität beginnt mit der Pubertät, vor der Pubertät ist GnRH nicht nachweisbar und der Gonadotropinspiegel niedrig [Weinbauer et al. 2000a]. Obwohl LH und FSH durch GnRH stimuliert werden, zeigt LH eine ausgeprägtere Pulsatilität als FSH [Moyle et al. 1995].

LH und FSH sind Glykoprotein hormone bestehend aus zwei Polypeptidketten, einer α -u. β -Untereinheit, und einer Kohlenhydratgruppe, die an Asparaginsäure gekoppelt ist. Die β -Untereinheit ist charakteristisch für das Hormon und determiniert die biologische Spezifität und Wirkung. Der Vorgang der Glykosylierung in der Hypophyse ist entscheidend für die Bioaktivität und Sekretion [Weinbauer et al 2000a].

Wegen der Sulfatgruppe besitzt LH eine Halbwertszeit von zwanzig Minuten, da spezifische Sulfatrezeptoren der Leber zu einem raschen Abbau des Hormons führen. Im Gegensatz dazu ist das FSH vor der Elimination geschützt und weist eine Halbwertszeit von zwei Stunden auf [Jöckenhovel et al. 1990].

Das LH ist für die Steroidsynthese- u. sekretion in den testikulären Leydigzellen, FSH in Zusammenwirken mit dem LH und intratestikulären Testosteron für die Spermatogenese der testikulären Sertolizellen verantwortlich [Weinbauer et al. 1998].

Im Gegensatz zu den Tierspezies ist die Spermienreifung nur im Synergismus von FSH, LH und Testosteron möglich. Dieser Synergismus ist nicht nur für die Initiierung der

Spermatogenese, sondern auch für dessen Erhaltung und Reinitiierung notwendig [Weinbauer et al. 2000a]. Das Proteohormon Inhibin-B beeinflusst die FSH-Sekretion und steht in inverser Korrelation zur FSH-Konzentration. Im Zusammenhang mit FSH fungiert das Inhibin-B als Indikator für die Spermatogeneseaktivität [von Eckardstein et al. 1999].

Durch negative Rückkoppelung steuern das Testosteron, seine Metaboliten DHT und E2 die GnRH- u. FSH/LH-Sekretion sowohl auf hypophysärer, als auch auf hypothalamischer Ebene. Es gilt als sicher, daß Testosteron und DHT die hypothalamische GnRH-Pulsatilität senken. Östradiol wie das E2 supprimiert die LH/FSH-Amplitude [Hayes et al. 1998].

Der oben beschriebene negative Rückkoppelungsmechanismus der androgenen und gestagenen Steroidhormone ist Gegenstand der Forschung der hormonellen, männlichen Kontrazeption.

Durch die Aufschlüsselung der Aminosäuresequenz des GnRH durch A. Schally im Jahre 1977 existieren GnRH-Analoga mit agonistischer und antagonistischer Wirkung [Weinbauer et al. 1992].

Hohe Pulsfrequenzen oder eine kontinuierliche GnRH-Applikation resultieren durch eine Down-Regulation der hypophysären Rezeptoren, auch als Desensibilisierung bezeichnet, in einem erniedrigtem Gonadotropinspiegel. Dieser Mechanismus kann therapeutisch genutzt werden: durch Gabe von GnRH-Agonisten kommt es zum temporären Anstieg, aber infolge des Sensibilitätsverlustes der Rezeptoren letztendlich zum Gonadotropindefizit [Weinbauer et al 2000a]. Daher ist die kontinuierliche GnRH-Applikation in Bezug auf die Spermatogenesehemmung effektiver als einzelne Applikationen [Schürmeyer et al. 1984].

3.4 Physiologische und pathologische Serumspiegel

3.4.1 Eugonadaler, gesunder Mann

Unter Berücksichtigung der bereits genannten Einflußgrößen liegt der physiologische Testosteronserumspiegel des eugonadalen, gesunden Mannes zwischen 12 und 40 nmol/l mit einer Maximalkonzentration am Morgen [Behre et al. 1996]. Die tägliche Sezernierung beträgt 6-7 mg Testosteron [Rommerts 1998].

Im Durchschnitt erreichen die 20-40 jährigen eine Testosteronserumkonzentration von 23,6 nmol/l und die 70-79 jährigen Männer eine deutlich geringere Konzentration von 14,9 nmol/l [Vermeulen 1990].

3.4.2 Hypogonadismus

Das Serumtestosteron ist die wichtigste Labormeißgröße zur Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose eines Hypogonadismus. Die Tagesschwankungen –morgens finden sich ca. 20 % höhere Werte als am Abend-müssen bei der Beurteilung bedacht werden.

Werte unter 10nmol/l sind sicher pathologisch, während Werte zwischen 10-12 nmol/l einer ständigen Kontrolle bedürfen.

Konzentrationen unter 4 nmol/l finden sich bei präpubertären Knaben und Kastraten [Behre et al. 1996].

3.4.3 Androgenkonzentrationen in verschiedenen Lebensphasen

Nach der Geschlechtsdeterminierung durch das Y-Chromosom ist bis zur 8. Gestationswoche das äußere Genitale beider Geschlechter identisch, danach wird durch Einfluß des DHT der pränatale männliche Phänotyp geprägt. Von der 9. bis zur 14. Schwangerschaftswoche, die Fetalphase mit dem Testosteronmaximum, durch mütterliches hCG induziert, werden die Prostata, die äußeren und inneren Geschlechtsorgane durch den aktiven Metaboliten DHT ausdifferenziert. Nach der Ausdifferenzierung erfolgt das Wachstum der Organe, besonders das Längenwachstum des fetalen Penis. Geburtsnah kommt es durch einen erneuten Testosteronanstieg zum Deszensus des Hoden.

In der zweiten Schwangerschaftshälfte übernimmt der Fötus die Stimulation der endogenen Testosteron-Produktion durch fetale Synthese des LH in der Hypophyse [Wu et al. 1996].

Nach Testosteronkonzentrationen in der ersten Lebenswoche und am Ende des zweiten Lebensmonat, die fast an die von Erwachsenen heranreichen, fällt die Konzentration des männlichen Säugling bis zum sechsten Monat auf ein niedriges Niveau und bleibt bis zum siebten Lebensjahr etwa konstant niedrig. Danach steigt sie durch die Androgensynthese der Nebennierenrinde leicht an, ab dem zehnten Lebensjahr setzt die LH induzierte testikuläre Androgensynthese ein [Weinbauer et al. 2000a].

Die Testosteronkonzentration von 12-30 nmol/l, einer zirkadianen Rhythmik folgend, findet sich beim reifen Mann im Erwachsenenalter.

Ab dem 40. Lebensjahr sinkt der Testosteronspiegel jährlich im Mittel um 1,2 % kontinuierlich ab [Gray 1991].

3.4.4 Seneszenz

Epidemiologische Studien ergaben einen kontinuierlichen Testosteron-Abfall im Alter mit deutlicher Streuung [Gray et al. 1991, Simon et al. 1992, Belanger et al. 1994]; konsekutiv dazu ein stetiger, leichter Gonadotropinanstieg von LH und FSH zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr, danach ein deutlicher Anstieg [Nieschlag et al. 1982]. Chronische Erkrankungen des Alters und ihre Medikationen wirken synergistisch [Vermeulen 1993]. Es kommt zu einer Reduzierung der Gesamt-Androgen-Konzentration um 50 % in einem Zeitraum vom 40.-80. Lebensjahr [Belanger et al. 1994]. Daran anlehnend zeigte eine über 15 Jahre laufende Studie einen Abfall der Serum-Konzentration des Testosteron um 3,8 nmol/l pro Dekade; festgehalten an gesunden Probanden im Alter zwischen 61-87 Jahren [Morley et al. 1997].

20 % der 60-80 jährigen und 33 % aller über 80 jährigen Männer haben Serumkonzentrationen im hypogonadalen Bereich unter 12nmol/l [Vermeulen et al. 1995].

Das freie, bioaktive Testosteron sinkt, weil der Anteil des SHBG im Serum zunimmt.

Eine Abflachung der täglichen Amplitude mit ihrer morgendlichen Testosteron-Maximal-Konzentration (zirkadiane Rhythmik) ist ebenfalls zu beobachten [Vermeulen 1993].

Der Testosteron-Metabolit Dihydrotestosteron (DHT) bleibt im Alter konstant, bei chronischen Erkrankungen nimmt er ab [Gray et al. 1991].

4 Studienziel und Aufgabe

Ziel ist die Weiterentwicklung von transdermalen therapeutischen Systemen zur Verbesserung der Verträglichkeit, Anwenderfreundlichkeit, Effektivität und der Patientencompliance bei der Therapie des Hypogonadismus. Eine sinnvolle Alternative zu den übrigen auf dem Markt erhältlichen Präparaten soll entwickelt werden.

Zur Beurteilung der Effizienz einer exogenen Testosteronsubstitution im Sinne der Bioverfügbarkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Imitation der zirkadianen Tagesrhythmik ist eine Unterdrückung der endogenen-physiologischen Testosteronproduktion bei eugonadalen Männern notwendig. Eine effektive Suppression des endogenen Testosteron, FSH, LH und SHBG zur Herstellung eines künstlichen Hypogonadismus im Rahmen einer klinischen Studie ist durch eine einmalige, intramuskuläre Injektion des Gestagen Norethisteronenanthat (NETE) (200 mg) zu erreichen [Kamischke, A. et al., 2000].

Nach Herstellung des passageren Hypogonadismus bei 26 (geplant 28) Probanden durch 400 mg NETE i.m., wurde die Basis zur Messbarkeit der perkutanen Absorption des exogen zugeführten Testosterongels (2,5 %) auf Alkohol-Wasser-Basis (nicht zugelassenes Testgel der Firma Dr. August Wolff, Bielefeld) geschaffen.

Ziel war es, in 6 verschiedenen Testreihen mit jeweils unterschiedlichen Modalitäten der perkutanen Testosteronsubstitution mittels des testosteronhaltigen Gels die Wirkung des Gels bei täglicher Anwendung über einen Zeitraum von 10 Tagen zu bestimmen. Zu vergleichen war die Effizienz der Applikationsvolumina von 2,5 g (entspricht einer Testosterontagesdosis von 62,5 mg) gegenüber 5 g (entspricht einer Testosterontagesdosis von 125 mg) Testosterongel (2,5 %), das Absorptionsverhalten nach Abwaschen der Gelapplikationsstelle nach 10 Minuten im Vergleich zu dem Verhalten ohne Abwaschen der Gelapplikationsstelle. Kommt es beim Auftragen von 2,5 g/5 g Testosterongel (2,5 %) nach 10-minütiger Einwirkzeit ohne und mit Abwaschen des entsprechenden Hautareals durch Hautkontakt mit anderen testosteron-supprimierten Probanden zu einer laborchemisch messbaren Übertragung oder Kontamination?

Folgende Parameter wurden überprüft:

- 1) Effektive Suppression des endogenen Testosteron, SHBG und der Gonadotropine LH und FSH ?
- 2) Erreichen physiologischer Serumtestosteronwerte (insbesondere bei einem Gelapplikationsvolumen von 2,5 g) ?

- 3) Einfluß des Abwaschen der Gelapplikationsstelle nach 10 Minuten auf das Testosteron-Absorptionsverhalten und den Serumtestosteronspiegel?
- 4) Auftreten supraphysiologischer Serumtestosteronkonzentrationen?
- 5) Testosteron-Konzentrationsverlauf über 24 Stunden und über den Zeitraum von 10 Tagen ?
- 6) Imitation eines zirkadianen Testosteron-Tagesrhythmus ?
- 7) Möglichkeit einer Dosisreduktion ?
- 8) Weitere Zunahme der Serumtestosteronkonzentration bei Daueranwendung (steady-state oder Akkumulation) ?
- 9) Konzentrationsverhalten von SHBG, DHT und Östradiol ?
- 10) Testosteron-Kontamination mit messbarem Serumtestosteronanstieg bei hypogonadalen Probanden durch Hautkontakt mit Probanden, denen Testosterongel appliziert wurde ?
- 11) Überprüfung der lokalen und systemischen Verträglichkeit

5 Methoden

5.1 Studiendesign

Die Studie ist eine offene, kontrollierte, 4-armige Parallelgruppen-Phase II-Studie zur Pharmakokinetik u.-dynamik von perkutan resorbierten Testosteron bei artifiziellen Hypogonadalen und zur möglichen Testosteron-Kontamination durch Übertragung auf eine Zweitperson. Die Zuteilung der Probanden in die entsprechende Studiengruppe erfolgte durch Randomisierung.

Die klinische Prüfung beinhaltete eine Aufnahmeuntersuchung im Rahmen des Screenings, eine Testosteronsupprimierung mit Norethisteronenanthat (NET) 7 Tage vor der ersten, jeweiligen Gelanwendung, eine 10-tägige, morgendliche Gelapplikation vom Tag 7-16 (Gruppe I, 5 g Gel) bzw. 19-28 (Gruppe II, 2,5 g Gel), 24-Stunden-Tagesprofil-Bestimmungen am Tag 5, 7, 11, 16 (Gruppe I) bzw. 17, 19, 23, 28 (Gruppe II) der Studie, eine Gelübertragung am Tag 6 bzw. Tag 18 und eine Abschlußuntersuchung. Unabhängig von dem eigentlichen Zeitablauf der Studie fand eine 1. Zwischenauswertung nach erster erfolgter Gelanwendung der Gruppe I statt.

Die Gruppe II startete 12 Tage zeitversetzt zur Gruppe I mit der 400 mg Norethisteronenanthat (NET)-Injektion, welche der iatrogenen Herstellung eines Hypogonadismus diente und 5 Tage vor dem ersten 24-Stunden-Kinetiktag stattfand. Dieses diente der Überprüfung des supprimierten Serumtestosteronspiegels, der als Referenzspiegel für die weiteren Bestimmungen der Testosteronresorption herangezogen wurde (vgl. Tabelle 1 im Kapitel 7.1).

Die Gruppen I und II wurden jeweils in Untergruppen Ia, Ib, IIa und IIb unterteilt. Die a-Untergruppen wuschen nach 10-minütiger Einwirkzeit des Testosterongels das entsprechende Applikationsareal ab. Die b-Untergruppen wuschen die Applikationsareale nicht ab.

Das Testosterongel wurde morgens um 8.00 Uhr über 10 Tage an den bereits oben genannten Tagen aufgetragen; die Tagesprofile fanden gruppenzugehörig wie oben beschrieben statt.

Am Tag 6 und 18 der Studie wurde der Versuch einer möglichen Gelübertragung und entsprechender Kontamination durch Hautkontakt zwischen den Probanden der Gruppen I und II durchgeführt.

5.2 Festlegung der Probandenzahl

Die Ergebnisse der Vorstudie zeigten bei einer Gruppenanzahl von 7 Personen klinisch relevante, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, so daß bei 4 Gruppen eine Gesamtteilnehmerzahl von 28 für diese Studie ausreichend war .

5.3 Zielgrößen

5.3.1 Hauptzielgrößen

Hauptzielgrößen waren folgende Serumtestosteronparameter: zum einen die Nettofläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve - δ AUC(0-24) - und zum anderen die maximale Netto-Serumkonzentration - δ Cmax(0-24) -, die in den auf die morgendliche Gelapplikation folgenden 24 Stunden bestimmt wurden. Darüberhinaus wurden aus den Serumkonzentrationen für Testosteron, Dihydrotestosteron und Estradiol folgende pharmakokinetische Parameter errechnet: die Serumkonzentrationen vor der Gelanwendung - C(0) -, nach 24 Stunden - C(24) -, die Tagesnettokonzentration - δ C(24)- , die 24 Stunden-Fläche unter der Gesamt-Konzentrations-Zeit-Kurve - AUC(0-24) - und die maximale Serumkonzentration im Zeitraum von 24 Stunden - Cmax(0-24).

5.3.2 Weitere Zielgrößen

Die Hormone wie die Gonadotropine LH, FSH sowie SHBG und PSA sind im Serum bestimmt worden.

5.4 Pharmakokinetische und bioanalytische Berechnungen

5.4.1 Pharmakokinetische Berechnungen

Die Berechnung aller Hormonparameter erfolgte mit den ermittelten Hormonkonzentrationen zu den im Prüfplan vorgegebenen und dokumentierten Entnahmezeitpunkten.

Die Daten wurden in dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 97 (Microsoft, Redmond WA, USA) bearbeitet, nachdem diese aus einer zur Datendokumentation erstellten relationalen Datenbank programmiert mittels Microsoft Access 97 (Microsoft, Redmond WA, USA) (vgl. Kapitel 7.4) abgerufen wurden. Alle statistischen Berechnungen

wurden mit SigmaStat statistical software for Windows (Jandel scientific GmbH, Erkrath, Germany) und SPSS/PC, version 10.1, (SPSS, Inc., Chicago, IL) durchgeführt. LH- und FSH-Serumkonzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze von 0,125 U/l bzw. 0,25 U/l wurden auf 0,12U/l bzw 0,24 U/l gesetzt.

5.4.2 Konzentrationen

Die folgenden Parameter wurden an den im Prüfplan vorgegebenen und dokumentierten Zeitpunkten für Testosteron, DHT und Östradiol bestimmt:

C(0): Die basale Konzentration vor Gel-Anwendung

C(t): Die Konzentration zum Zeitpunkt (= t) wurde für jeden Zeitpunkt und jeden Probanden aufgeführt.

5.4.2.1 Maximale Serumkonzentration

Die folgenden Parameter wurden für Testosteron, DHT und Östradiol bestimmt:

C max: Die höchsten Serumkonzentration jedes Probanden wurden als C max dokumentiert.

C δ max: Die höchsten Serumkonzentration jedes Probanden abzüglich der entsprechenden Serumkonzentration des 1. Kinetiktages wurden als C δ max berechnet

5.4.2.2 Area under the curve (AUC)

Die folgenden Parameter wurden für Testosteron, DHT und Östradiol bestimmt:

AUC(0-24): Die Area under the total concentration curve (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis zum Zeitpunkt 24) wurde mittels der linearen Trapezregel berechnet.

AUC δ (0-24) : Die netto Area under the concentration curve (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis zum Zeitpunkt 24) wurde berechnet in dem die AUC (0-24) des 1. Kinetiktages von der AUC (0-24) des entsprechenden Tagesprofils subtrahiert wurde.

5.5 Statistische Auswertung

Die Berechnung fand mit den erhobenen Hormonwerten statt, die gemäß des Prüfplans zu den vorgesehenen Zeitpunkten bestimmt wurden.

Die pharmakokinetischen Zielgrößen sind deskriptiv (Minimum, Median, Maximum, arithmetischer Mittelwert, Variationskoeffizient, Standardabweichung) beschrieben worden.

Die pharmakokinetischen Zielwerte sind ohne Angleichung an das Kompartimentmodell bestimmt worden. Die Größen C max wurden inspektorisch ermittelt.

Durch die Varianzanalyse für wiederholte Messungen wurde versucht, signifikante Differenzen zwischen den Studientagen separat für Gruppe I und Gruppe II darzustellen. Wenn Differenzen zwischen den Mittelwerten errechnet wurden, wurde mit Hilfe von Post-Hoc-Spannweitentests und paarweisen Mehrfachvergleichen bestimmt, welcher Mittelwert abwich.

Durch den t-Test bzw. die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) werden signifikante Differenzen zwischen den Studiengruppen dargestellt. Im Falle einer fehlenden Normalverteilung, wurden die Größen logarithmisch transformiert und bei Versagen der Transformation wurden Nichtparametrische Tests (Man Krusker Wallis Test; Man-Whitney-Test, ANOVA Rang-Test) herangezogen. Durch die Berechnung der 95 % Konfidenzintervalle konnten die Vertrauensbereiche benannt werden. Als signifikant wurde ein Alpha-Niveau von 0,05 betrachtet.

5.6 Analysemethoden

Testosteron in Serumproben wurde mit einem kommerziellen Mikrotiterplatten Enzymimmunoassay ohne Extraktion gemessen (DRG Deutschland GmbH, Marburg). Der Messbereich beträgt für Testosteron 0,69 – 55,47 nmol/l. Die Intra-und Interassay-Variationskoeffizienten betragen für Testosteron 5,0 % bzw. 8,6 %.

DHT wurde mit Hilfe eines kommerziellen "coated-tube-RIA" mit vorbereiteter Extraktion gemessen (DSL). Der Messbereich für DHT beträgt 0,4 -7 nmol/l. Die Intra-und Interassay-Variationskoeffizienten liegen hier bei 6,9 % bzw. 23,0 %.

LH, FSH, SHBG und Estradiol wurden mit Hilfe spezifischer Fluoroimmunoassays gemessen (1235 Auto DELFIA Automatic Immunoassay System, Wallac, Freiburg). Die Messbereiche liegen für Estradiol bei 12,5 -2500 pmol/l, für SHGB bei 0,0625 -2 nmol/l, für

LH bei 0,12 – 250 U/l und für FSH bei 0,25 -256 U/l. Die Intra-und Interassay-Variationskoeffizienten betragen für Estradiol 6,7 % bzw. 3,4 %, für SHBG 0,8 % bzw. 8,3 %, für LH 2,8 % bzw. 7,1 % und für FSH 1,7 % bzw. 4,2 %.

5.7 Qualitätssicherung

Zur Einsicht und Überprüfung der Prüfbogen fanden regelmäßige Konsultationen der Monitore im Prüfzentrum während der Studiendurchführung statt. Ein Angleichen der Probandenunterlagen und der Prüfbögen wurde vorgenommen. Für Rückfragen mußte der Prüfarzt oder ein autorisierter Mitarbeiter stets zur Verfügung stehen. Darüberhinaus war durch die Besuche der Monitore eine stetige Beobachtung des Ablaufes der Studie gewährleistet.

Die Hormonbestimmungen unterlagen einer ständigen internen und externen Qualitätskontrolle.

5.8 Schutz des Patienten

5.8.1 Sicherheitsvorkehrungen

Die Probanden sind dazu angehalten worden – gemäß des Prüfplans – das Testgel immer morgens aufzutragen und im Anschluß die Hände gründlich zu waschen. Insbesondere war vor engerem Hautkontakt z.B. beim Intimverkehr, Massage, enger Körperkontakt oder ähnlichem zuvor der Applikationsort gründlichst zu reinigen; diese Maßnahmen sollten die Möglichkeit einer etwaigen ungewollten Testosteron-Übertragung deutlich reduzieren. Hier sei erwähnt, daß jeweils die Probanden der Gruppen Ia und IIa nach 10 Minuten prüfplangemäß das aufgetragene Hautareal ohnehin waschen mußten.

In den Vorstudien zeigte sich, daß kontaktallergische Reaktionen auf den Wirkstoff oder der Zusatzstoffe des Testgels im Sinne eines Erythem, Ödem, Vesikeln oder Erosionen selten auftreten. Eine generalisierte Hauterscheinung war extrem selten; eine gar systemische Reaktion in Form eines anaphylaktischen Schocks wurde nicht beobachtet. Dennoch war zu den Tagen der Testosteronsupprimierung, der Gelübertragung und der Kinetiktage im Prüfzentrum immer ein zuständiger Arzt zugegen, um auf mögliche Notfallsituationen zu reagieren. Die hierzu notwendigen Gerätschaften und Medikamente waren stets griffbereit. An den Kinetiktage wurden regelmäßige Kontrollen der Vitalfunktionen vorgenommen.

Im Falle gravierender, auftretener Nebenwirkungen wären die Probanden bis zur Ursachenklärung und vollständigen Behebung des Krankheitsbildes in engmaschiger ärztlicher Betreuung verblieben.

Darüberhinaus unterzog sich jeder Proband prüfplangemäß am 13. Tag nach der letzten Gelanwendung einer Abschlußuntersuchung, die ein Abschlußgespräch, eine körperliche Untersuchung und Blutentnahme beinhaltete. Eine Entlassung aus der Studie war nur möglich, wenn die Befunde der Abschlußuntersuchung weitestgehend denen der Eingangsuntersuchung entsprachen. Ansonsten wurden bis zum Erreichen der Ausgangswerte regelmäßige Nachuntersuchungen vereinbart.

5.8.2 Bewertung und Umgang unerwünschter Ereignisse

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Sinne der Prüfplanordnung lag vor, wenn bereits im zeitlichen Zusammenhang mit der Studie Krankheitssymptome, Befindlichkeitsstörungen, Krankheiten oder gar Unfälle sowie unvorhergesehene Laborwertveränderungen auftraten. Bei einer bleibenden Schädigung der Gesundheit wurde es als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (sUE) bezeichnet. Ein unerwünschtes Ereignis, daß durch die Prüfmedikation bedingt war wurde als Nebenwirkung (NW) definiert. Als unerwartete Nebenwirkung (uNW) wurde sie bezeichnet, wenn diese Nebenwirkung nicht bereits vorbeschrieben war.

Der Leiter der Prüfung, der Stufenplanbeauftragte und der Studienkoordinator mußten bei Auftreten eines unerwünschten Ereignisses informiert werden, im Falle eines schwerwiegenden und/oder unerwarteten Ereignisses war der Leiter der Prüfung umgehend zu informieren. Entsprechende medizinische Maßnahmen waren ggf. zu ergreifen.

Eine Meldung über den Vorfall war darüberhinaus möglichst umgehend an den Studienauftraggeber, die Ethikkommission und die Versicherungsgesellschaft zu machen.

6 Material

6.1 Medikation und Ergebnisse aus Vorstudien

Zur Therapie des Androgenmangels entwickelte die Firma Dr. August Wolff Arzneimittel, Bielefeld ein perkutan wirkendes Testosterongel, welches in einer klinischen Pilotstudie hinsichtlich der perkutanen Pharmakokinetik in 3 verschiedenen Gelzusammensetzungen an 6 gesunden Probanden erprobt wurde. Eine Serumtestosteronspiegel-Anhebung über 24 Stunden konnte durch eine einzige Gabe von 5 g (2,5 %igen) Testosterongel erreicht werden. Die Applikationsfläche betrug 1000 cm².

Von bedeutender Wichtigkeit war die Frage zur Wahrscheinlichkeit einer etwaigen Testosteron-Übertragung bei Hautkontakt: mit einem Alkohol-enthaltenen Wattebausch ließ sich von der Haut zweier Probanden in Vorversuchen nach 7 stündiger Einwirkdauer des auf den Oberarm aufgetragenen Gels (2,4g; entspricht etwa 60 mg Testosteron) noch 14,7 % nachweisen. Nach Abwaschen des geltragenen Hautareals vor Bauschextraktion verringerte sich die auf der Oberarmhaut verbliebene Testosteronmenge um 12,9 %-Punkte auf 1,8 %. Gleiches Vorgehen am Bauch führte nach vorherigen Abwaschen zu einer Restmenge von 3,7 %. Durch die Verwendung stattdessen mit Wasser versetzter Bausche ließ sich die nachweisbare Testosteronrestmenge nach 30 Minuten/11 Stunden weiter auf 0,1/0,3 % senken. Eine auf diesen Erkenntnissen gegründete Studie zeigte, daß ein Abwaschen der Haut nach Gelapplikation etwa 75 % der möglichen verbliebenen Kontaminationstestosteronmenge entfernt. Nur 6 % des Testosteron ungewaschener Haut läßt sich auf der Empfängerhaut nachweisen. Etwa 80 % der applizierten Testosteronmenge (unbedeckte Haut) ist nach 8 Stunden resorbiert; nachweisbare Restmengen lagen bei maximal 20 % der Anfangsmenge.

Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß durch das Abwaschen der Haut nach der Gelapplikation das Risiko der ungewollten Gelübertragung deutlich zu mindern ist. Weiterhin enthielten die nachgewiesenen Resttestosteronmengen keinen Alkohol mehr, wodurch perkutane Aufnahme der übertragenen Testosteronmenge als eher gering einzuschätzen ist.

6.2 Aktuelle Studienmedikation

Die aus den oben beschriebenen Vorstudien gewonnenen Ergebnisse führten zur Entwicklung dieses Testosteron-Testgels und Festlegung der Dosis von 5 g bzw. 2,5 g (2,5 %) als Studienmedikation durch die Firma Wolff-Arzneimittel Bielefeld. Da mit einer Einzeldosis von 5 g Testosterongel eine adäquate Serumtestosteronanhebung über 24 Stunden erreicht werden konnte, sollte geklärt werden, ob bei einer Dosisreduktion auf 2,5 g auch physiologische Testosteron-Spiegel zu beobachten sind.

Zur Identifikation der für den Probanden jeweils angefertigten, die neutralen Geltuben enthaltenden Kartons und der Geltuben selbst wurden diese gemäß des AMG etikettiert.

6.3 Begleitmedikation Norethisteron-Enanthat

In einer 1999 im Institut für Reproduktionsmedizin in Münster durchgeführten Studie zur Beurteilung der Effizienz der männlichen Kontrazeption hinsichtlich der Suppression der hypophysären und gonadalen Funktion führte die einmalige intramuskuläre Injektion von 200 mg Norethisteron-Enanthat – einem Gestagen – zu einer reversiblen deutlichen Supprimierung des Serum-Testosteron, LH, FSH, und SHBG.

Bei Studienende war die Spermienzahl signifikant erniedrigt, und die Anzahl der Spontanerektionen, der sexuellen Phantasien sowie die Libido war im Vergleich zur Ausgangssituation ebenfalls deutlich reduziert.

Alle anderen Parameter wie Lipide, Blutzucker, Hodenvolumen und Wohlbefinden blieben unverändert. Unerwünschte Ereignisse, die in einem Zusammenhang mit der Medikation stehen konnten, wurden nicht beobachtet. Alle Teilnehmer tolerierten die Applikation gut [Kamischke et al. 2000]

Aufgrund der reversiblen und effektiven Testosteronsuppression inklusive der Gonadotropine eignet sich NET zur iatrogenen Imitation eines Hypogonadismus der Probanden. Dieser ist zur Messbarkeit der Pharmakokinetik u.-dynamik des exogen zugeführten und perkutan resorbierten Testosteron im Sinne dieser klinischen Phase-II-Studie notwendig. Fünf Tage vor der ersten Messung der Testosteron-Kinetik wurden den Probanden 400 mg Norethisteron-Enanthat intramuskulär injiziert.

Weitere Medikamente waren nicht vorgesehen. Allerdings mußte eine notwendige Einnahme von weiteren Medikamenten vom Studienkoordinator genehmigt werden.

7 Studiendurchführung

7.1 Ablauf

Die Studie begann im August 2000 mit der ersten Screeninguntersuchung, die Testosteronsupprimierung sowie der eigentliche Hauptteil der Studie im Sinne der sich anschließenden 10-tägigen Gelanwendung parallel zu den Kinetiktagen fand im September 2000 statt (vgl. Tabelle 1) und die Studie endete mit den Abschlußuntersuchungen im Oktober 2000 bzw. bei einem Probanden wegen einer persistierenden Testosteronsupprimierung im Februar 2001.

Tabelle 1

Zeitplan der Studie (Gruppe I und II)

Tag	Gruppe I: 5 g Gel		Gruppe II: 2,5 g Gel	
	I a	I b	II a	II b
	Mit Abwaschen 7 Prob.	ohne Abwaschen 7 Prob.	mit Abwaschen 7 Prob.	ohne Abwaschen 7 Prob.
	Screening		Screening	
0	NET Supprimierung am 08.09.00			
5	1. Kinetiktag			
6	Empfänger ←		← Applikation/Spender	
7	1. Applikation + Tagesprofil 1			
	- Zwischenauswertung -			
8	2. Applikation			
9	3. Applikation			
10	4. Applikation			
11	5. Applikation + Tagesprofil 2			
12	6. Applikation		NET-Supprimierung am 20.09.00	
13	7. Applikation			
14	8. Applikation			
15	9. Applikation			
16	10. Applikation + Tagesprofil 3			
17			1. Kinetiktag	
18	Applikation/Spender		→ Empfänger	
19			1. Applikation + Tagesprofil 1	
20	Hormonspiegel-Kontrolle		2. Applikation	
21			3. Applikation	
22			4. Applikation	
23			5. Applikation + Tagesprofil 2	
24			6. Applikation	
25			7. Applikation	
26			8. Applikation	
27			9. Applikation	
28	Nachuntersuchung		10. Applikation + Tagesprofil 3	
31			Hormonspiegel-Kontrolle	
46			Nachuntersuchung	

7.1.1 Aufnahme/Screeninguntersuchung

Die über einen Aushang im Klinikviertel und eine Annonce im studentischen Anzeigenblatt rekrutierten Probanden unterzogen sich vor Aufnahme in die klinische Studie einer eingehenden Anamnese, körperlichen Untersuchung, Urinanalyse und Blutentnahme, welche im August 2000 stattfanden. Im Rahmen dieser Befunderhebung wurde die Tauglichkeit zur Teilnahme hinsichtlich der Einschlußkriterien geprüft und bei Abweichungen von den Einschlußkriterien und/oder bei Vorliegen von Ausschlußkriterien wurden die Probanden entsprechend nicht zugelassen.

Im Anamnesegespräch wurden Fragen zu Vorerkrankungen, chronischen Erkrankungen, insbesondere Allergien sowie evtl. Risikofaktoren und Medikamenteneinnahme geklärt. Weiter sind demographische Daten wie Größe, Gewicht, Nikotin- u. Alkoholkonsum erhoben worden. Der Broca-Index ist berechnet worden.

Neben der routinemäßigen, üblichen, körperlichen Untersuchung inklusive des Genitales gehörte eine Erhebung der Vitalfunktionen wie der systolische/diastolische Blutdruck und die Herzfrequenz zur Aufnahme.

In der Urinanalyse mit einem Combur-Teststreifen sind Erythrozyten, Leukozyten, Blut, Hämoglobin, Nitrit, Keton, pH, Glukose, Billirubin und Urobilinogen festgehalten worden.

Darüberhinaus wurde der Umfang, Inhalt, Nutzen und Risiko der Studie genauestens in einem ausführlichen Gespräch, bei dem der zuständige Prüfarzt zugegen war, erörtert. Nach diesem Gespräch sind die Probandeninformation u.-einverständniserklärung sowohl vom Probanden als auch von Prüfarzt unterzeichnet worden

7.1.2 Umfang der Screeningblutentnahme

Die Blutentnahme der Screeninguntersuchung diente der Bestimmung der klinischen Chemie Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin, Glukose, Triglyceride, Gesamteiweiß, Cholesterin, anorganisches Phosphat, Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase, LDH, Gamma-GT, SGPT, SGOT, der Hormone LH, FSH, SHBG, PSA, Testosteron sowie Östradiol und des Blutbildes. Infektionsparameter HIV 1,2 (nach Unterzeichnug einer separaten, hierzu spezifischen Einverständniserklärung), Anti-HBs+c, HbsAG-ELISA wurden ebenfalls bestimmt.

Die Blutentnahme sollte möglichst gegen 8 Uhr morgens erfolgen. Die Ist-Entnahmezeitpunkte waren in den Prüfbogen zu dokumentieren.

7.1.3 Gruppenzuteilung

Eine randomisierte Zuteilung zu Gruppe I oder II war wegen noch nicht komplett abgeschlossener Voruntersuchungen aller rekrutierten Probanden zu Beginn der Gruppe I nicht möglich. Nach nicht randomisierter Zuteilung in die Gruppe I oder II wurde jeder Proband jedoch anhand seiner vor der ersten Untersuchung herausgegebenen probandenspezifischen Screeningnummer in die beiden Untergruppen a (Abwaschen) oder b (ohne Abwaschen) randomisiert. Der Randomisierungsschlüssel wurde vom Sponsor erstellt.

Tabelle 2

Randomisierungsplan zur Untergruppenzuteilung

Screening-Nr.:	Gruppe		Studien-Nr.:
1	I a	w	1
2	I a	w	3
4	I a	w	6
14	I a	w	2
15	I a	w	4
16	I a	w	5
27	I a	w	7
7	I b	o	8
8	I b	o	10
13	I b	o	12
17	I b	o	9
18	I b	o	11
19	I b	o	13
32	I b	o	14
9	II a	w	17
10	II a	w	19
25	II a	w	15
26	II a	w	16
28	II a	w	18
29	II a	w	20
30	II a	w	21
20	II b	o	22
21	II b	o	23
22	II b	o	24
23	II b	o	26
24	II b	o	28
31	II b	o	25
33	II b	o	27

7.1.4 Testosteron-Supprimierung und 1. Kinetiktag

Zur Schaffung einer hypogonadalen Referenzbasis für die sich anschließenden Messungen der Kinetiktage 2-4 der beiden Gruppen während des Gelanwendungszeitraumes wurde 7 Tage vor der ersten Gelanwendung (Tag 0 bzw. Tag 12) durch die einmalige intramuskuläre Injektion von 400 mg Norethisteron-Enanthat (NET) ein artifizieller Hypogonadismus der Probanden geschaffen. Die Effektivität wurde mit der Erstellung des ersten 24 Stunden-Kinetiktages (Tag 5 bzw. Tag 17, je nach Gruppe) zwei Tage vor der ersten Gelanwendung (1. Tagesprofil) überprüft.

Die Blutentnahmen des 1. Kinetiktages sollten um 8.00, 8.10, 10.00, 12.00, 14.00, 18.00, 22.00 und 8.00Uhr des Folgetages stattfinden.

Die Ist-Entnahmezeitpunkte waren in den Prüfbogen zu dokumentieren.

Die Hormone Testosteron, DHT und Östradiol werden in jeder Blutprobe bestimmt, wohingegen LH, SHBG und Leptin nur 1 mal täglich erhoben wurden.

Um im Zweifelsfall die exogene Testosteronherkunft durch Bestimmung des Epitestosteron/Testosteron-Quotienten überprüfen zu können, wurde an den Tagen der Tagesprofile 10 ml Urin eines jeden Probanden gesammelt.

Die Kontrolle der Vitalfunktionen (Herzfrequenz und Blutdruck) wurde an jedem Kinetiktag nur einmal vorgenommen.

7.1.5 Gelübertragung

Zur Klärung der Frage einer möglichen, ungewollten Gelübertragung durch den Anwender an eine Zweitperson durch Hautkontakt wurde am 6. und 18. Tag der Studie ein Kontaminationsversuch – Reiben der gelapplizierten Haut der zu diesem Zeitpunkt nicht therapierten Probanden mit der Haut, der zu diesem Zeitpunkt Testosteron-supprimierten und aber noch nicht mit Testosteron vorbehandelten Probanden -unternommen. Am 6. Studientag erhielten die Probanden der Gruppe II vor ihrem eigentlichen Gelanwendungszeitraum einmalig 2,5 g Gel morgens um 8.00 Uhr, warteten eine 10-minütige Einwirkzeit ab und nur bei Zuteilung zum A-Arm der Gruppe II wurde das entsprechende Hautareal nach Verstreichen der 10 Minuten gereinigt. Die Probanden des Arm-B der Gruppe II reinigten die Applikationsstelle nicht. Dann fand der eigentliche Übertragungsversuch durch mehrminütiges, intensives Reiben des gelapplizierten Unterarms an dem Rücken des Empfängers der Gruppe I statt.

Den Empfängern wurde unmittelbar vor der Übertragung, 10 Minuten nach der Übertragung um 8.10, 8.30 und 10.00 Uhr Blut abgenommen. Bestimmt wurde nur der Parameter Testosteron. Seine Metaboliten DHT, Östradiol und entsprechende analytische Parameter δ AUC (0-24) und δ C max (0-24) sollten nur im Falle einer messbaren Testosteronübertragung erhoben bzw. errechnet werden.

Die Ist-Entnahmezeitpunkte waren in den Prüfbogen zu dokumentieren.

Desweiteren erhielten die Probanden der Gruppe I am 18. Studientag nach bereits abgeschlossener Gelanwendung erneut 5 g Gel, welches unter gleichen Modalitäten des ersten Übertragungstages nun zum Übertragungstag 2 (Gruppe I auf II) verwendet wurde. Die Kontrolle der Vitalfunktionen (Herzfrequenz und Blutdruck) wurde an diesem Kinetiktag nicht vorgenommen.

7.1.6 Gel-Applikationstage und Kinetiktage 2-4 (Tagesprofil 1-3)

An den Studientagen 7, 11 und 16 (Gruppe I) und 19, 23 und 28 (Gruppe II) wurden die 24-Studentagesprofile des Serumtestosteron der Probanden im Rahmen der 10-tägigen Gelanwendung erhoben. Die Kinetiktage entsprachen dem 1., 5. und 10. Tag des Gelanwendungszeitraum der jeweiligen Gruppe.

Die erste Blutentnahme des Tages wurde um 8.00 Uhr vor Auftragen des Gels vorgenommen, dann erfolgte die gruppenspezifische Applikation des Gels (5 g vs. 2,5 g) unter Aussparung des Kopf-, Brust-, Genital- u. Unterschenkelbereiches an beliebiger Stelle unter Aufsicht und entsprechender Lokalisationsdokumentation eines Institutsmitarbeiters. Nach 10 minütiger Einwirkzeit wuschen die Probanden der Zuteilung des Arm-A das entsprechende Hautareal. Die Probanden des Arm-B ließen die Applikationsstelle unversehrt. Im weiteren sind nach Auftragen des Gels um 8.10, 10.00, 12.00, 14.00, 18.00, 22.00 und um 8.00 des Folgetages (vor der nächsten Gelapplikation) Blutentnahmen vorgenommen worden.

Die Ist-Entnahmezeitpunkte waren in den Prüfbogen zu dokumentieren.

Sofern ein ausreichender, erfolgreicher Serumtestosteronspiegel meßbar ist, sollten neben Testosteron auch seine Metaboliten DHT und Östradiol in jeder Probe bestimmt werden. Wohingegen LH und SHBG nur einmal zum jeweiligen Tagesprofil bei erfolgreicher Therapie erhoben wurden. FSH und PSA wurden am letzten Applikationstag auch nur bei Erfolg der Testosteronsubstitution einmalig bestimmt.

Wegen der sich in den ersten Auswertungen offenbarenden pharmakokinetisch unbefriedigenden Testosteronserumspiegel in Gruppe II (2,5 g Testosterongel) wurde auf eine weitere Bestimmung der Hormone Östradiol, DHT, LH, FSH sowie SHBG und PSA der Tagesprofile gemäß des Prüfplans verzichtet, da relevante zusätzliche Informationen aus diesen Analysen nicht zu erwarten waren.

Um im Zweifelsfall die exogene Testosteronherkunft durch Bestimmung des Epi-testosteron/Testosteron-Quotienten überprüfen zu können, wurde an den Tagen der Tagesprofile 10 ml Urin eines jeden Probanden gesammelt.

Die Kontrolle der Vitalfunktionen (Herzfrequenz und Blutdruck) wurde an jedem Kinetiktag nur einmal vorgenommen.

7.1.7 Zwischenauswertung der Gruppe I

Am Tag 7 der Studie – 1. Gelanwendung der Gruppe I; 5 g Testosterongel – wurde eine Zwischenauswertung zur Beurteilung der Effizienz der Gelanwendung vorgenommen. Aus logistischen Gründen ist zunächst nur orientierend der Parameter Testosteron für 8.00, 10.00 und 12.00 Uhr bestimmt worden, um einen adäquaten Serumtestosteronspiegel zu beweisen und somit die weitere planmäßige Durchführung der Studie insbesondere hinsichtlich der 50 % Dosisreduktion auf 2,5 g (Gruppe I) zu rechtfertigen. Der vorgesehene Zeitplan sollte unbeeinflusst bleiben.

7.1.8 Häusliches Gel-Auftragen und Compliance

An den Studientagen, an denen eine Anwesenheit der Probanden nicht im Prüfzentrum vorgesehen war, trugen die Probanden in beigefügten Protokollbögen die Uhrzeit und die Hautpartie, auf die das Gel appliziert wurde, ein. Jeden Morgen direkt nach dem Aufstehen im Rahmen der Morgentoilette sollte das Gel aufgetragen werden.

An den Pharmakokinetiktagen applizierten die Patienten das Testosterongel unter Aufsicht des Prüfarztes oder einer geschulten Medizinisch-Technischen Assistentin im Prüfzentrum, so daß ein studiengerechtes Applizieren der Prüfmedikation sichergestellt werden konnte.

7.1.9 Hormonuntersuchung nach abgeschlossener Gelanwendung

Am 19. bzw. 20. Tag nach der NET-Gabe, d. h. 3 bzw. 4 Tage nach der 10 tägigen Gelapplikation, erfolgte eine einmalige Blutentnahme zur Überprüfung der Gonadotropin- und Testosteronserumspiegel nach Abschluß der Gelapplikation.

Folgende Parameter sind bestimmt worden: Testosteron, LH und FSH (DHT, Östradiol, SHBG und PSA nur optional).

Der Blutdruck, die Pulsfrequenz und eine Urinuntersuchung wurde nicht erhoben.

7.1.10 Abschlußuntersuchung

Dreizehn Tage nach der letzten jeweiligen Gel-Applikation wurde eine Nachuntersuchung sämtlicher Probanden durchgeführt, bei der weitgehend gleiche Befunde wie in der Aufnahmeuntersuchung (ärztliche, körperliche Untersuchung, Kontrolle der Vitalfunktionen, Urinuntersuchung und Blutentnahme; vgl. Kapitel 7.1.1) erhoben wurden. Insbesondere wurde eine Abschlußbeurteilung hinsichtlich etwaiger ungewohnter Auffälligkeiten, Beschwerden, Veränderungen im Alltag, Lebensgefühl, Wohlbefinden o.ä. unternommen.

Auf eine erneute serologische Untersuchung und Bestimmung von DHT und Leptin wurde verzichtet.

Im Falle klinisch relevanter Abweichungen oder einem Fortbestehen der Testosteronsupprimierung verblieben die Probanden bis Normalisierung der Parameter im Rahmen der klinischen Studie in ärztlicher, engmaschiger Betreuung.

7.2 Abbruch der Studie

7.2.1 Abbruch eines einzelnen Probanden

Die klinische Prüfung des einzelnen Probanden konnte jederzeit unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vom Prüfarzt beendet werden.

Gründe für einen Studienabbruch waren:

- Mißachten der Prüfungsordnung
- Auftreten erheblicher Nebenwirkungen bzw. unerwünschter Ereignisse (Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Prüfarzt).
- Einnahme einer nicht zulässigen Begleitmedikation bzw. von Medikamenten ohne

Zustimmung des Prüfarztes

Ohne jegliche Angabe von Gründen stand es jedem Probanden genauso frei, die Studie jederzeit zu beenden.

Um eine statistisch suffiziente Anzahl von 7 Probanden pro Studienarm zu erhalten, sollten bei Drop outs Probanden entsprechend nachrekrutiert werden. Da jedoch die beiden zur Testosteronsupprimierung nicht erschienenen Probanden zur Gruppe II, welche in den ersten Auswertungen eine nicht ausreichende Pharmakokinetik zeigte gehören sollte, ist eine Nachrekrutierung nicht durchgeführt worden.

7.2.2 Gesamtstudienabbruch

Die Fortführung der klinischen Studie kann aus folgenden Gründen beendet werden:

- Auftreten schwerwiegender und/oder vorher unbekannter Nebenwirkungen
- Auftreten von Nebenwirkungen bei mehr als 3 Probanden
- Erlangen neuer Erkenntnisse, die das Ziel der Studie in Frage stellen
- Gefährdung des Erreichens des Ziels durch erste Zwischenergebnisse
- Gefährdung der Aussagekraft der Studie

7.3 **Verwendung der Blutentnahmen und Urinproben**

7.3.1 Blutentnahme-Gesamtmenge

Insgesamt sind 39 Blutentnahmen mit Serum-Monovetten® (7,5 ml), das entspricht einer Gesamtmenge von etwa 300 ml, im Rahmen der gesamten Studie vorgesehen gewesen.

Zur einzelnen Blutentnahme z.B. bei der Aufnahme-u. Abschlußuntersuchung wurde ein Butterfly verwandt, bei den Tagesprofilen hingegen wurde in der Regel eine Venenverweikanüle zur „schmerzfreien“ Mehrfachentnahme benutzt.

Alle Serum-u. Urinröhrchen wurden zuvor mit Klebeetiketten, denen der Name des Probanden, die Prüfnummer, der Blutentnahmezeitpunkt und der Prüftag zu entnehmen war, versehen.

7.3.2 Bearbeitung der Blutentnahmen und Lagerung

Unmittelbar nach der Blutentnahme, aber spätestens nach 120 Minuten sind die Serummonovetten® für eine Dauer von 10 Minuten bei 2450 g zentrifugiert worden und

das Serum in neue Serumröhrchen dekantiert worden. Dann erfolgte die Lagerung bei -20°C .

7.3.3 Urinproben

Die an den Tagesprofilen gewonnenen Urinproben sind in 10 ml Behältnissen für etwaige Bestimmungen mittels des Epitestosteron/Testosteron-Quotienten ebenfalls bei -20°C eingelagert worden.

7.4 **Dokumentation**

Die erhobenen Daten wurden im vorgesehenen Prüfbogen jedes Probanden (Case Report Form, CRF) dokumentiert.

Im Falle einer Korrektur war diese so vorzunehmen, daß die erste Eintragung weiterhin zu lesen war. Das Datum der Korrektur und die Initialen des Prüfarztes oder des autorisierten Mitarbeiters mußten hinzugefügt werden. Darüberhinaus war die Vollständigkeit und Korrektheit der Daten eines entsprechenden Studientages vom Prüfarzt durch seine Unterschrift zu bestätigen.

Zur elektronischen Dokumentation der erhobenen Daten wurde hierfür eine relationale Datenbank programmiert mittels Microsoft Access 97 (Microsoft, Redmond WA, USA) erstellt. Mittels eines gezielten, definierten Zugriffs konnten einzelne Datensätze aus dieser Datenbank zur Koordination, Planung und Auswertung der Studiendaten entnommen werden.

8 Probanden

8.1 Probanden-Auswahl

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte durch einen Aushang im Klinikviertel und einer Annonce in einem lokalen, studentischen Anzeigenheft.

Die Teilnehmerzahl der Studie war für 28 vorgesehen. Die Verteilung der Probanden sollte gleichmäßig auf die beiden Gruppen I und II bzw. auf ihre Unterarmgruppen stattfinden. Die tatsächliche Teilnehmerzahl lag bei 26 und wie bereits erwähnt, wurde aus bekannten, oben genannten Gründen auf eine Nachrekrutierung verzichtet.

Der Entschluß der Teilnahme seitens der Probanden nach eingehender Information und Bedenkzeit war freiwillig. Die Probanden entsprachen den festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien.

8.1.1 Einschlusskriterien

- männliche Freiwillige
- Alter zwischen 18 und 45 Jahren
- Körpergewicht innerhalb des Broca-Index ($\pm 25\%$)
- nach ausreichender Information und Bedenkzeit: unterschriebene Einverständniserklärung
- bisherige Krankengeschichte, Anamnese, körperliche Untersuchung inkl. Vitalzeichen und Laborparameter ohne klinisch relevante Abweichungen von der Norm
- Normalwerte der Parameter Testosteron, Estradiol, SHBG, LH und FSH

8.1.2 Ausschlusskriterien

- Manifestation und/oder V.a. auf ein Prostatacarcinom oder Mammacarcinom
- bekannte Überempfindlichkeit gegen die Bestandteile des Gels
- positiver HIV-oder Hepatitis B-Test
- andere klinische Studien-Teilnahme während der letzten 8 Wochen
- Anwendung von Psychopharmaka während der letzten 8 Wochen
- bekannte Störungen der Psyche, die die Studiauswertung gefährden
- Verdacht der probandenbezogenen Non-Compliance

-Lebensstil-bedingte Beeinträchtigung der Auswertbarkeit der Untersuchungen (z.B. Hochleistungssport)

8.2 Studienabbruch und Drop outs

Der Prüfarzt kann einen Probanden jederzeit von der Studie ausschließen und der Proband -ohne Angabe von Gründen die Studie jederzeit abbrechen. Um jedoch eine auswertbare Probandenzahl von 7 Probanden pro Studienarm aufrecht zu erhalten, sollten die Drop-outs entsprechend ersetzt werden

8.3 Vorsichtsmaßnahmen

Zum Schutz des Probanden sind die in Kapitel 5.8 beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen getroffen worden. Diese wurden konsequent eingehalten.

8.4 Allgemeine Rechtsgrundlagen

8.4.1 Ethikkommission

Vor Beginn der Studie wurden am 18. Juli 2000 gemäß des Deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG) der Prüfplan, die Prüfarztbroschüre und die Probandeninformation u.-einverständniserklärung der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (WWU) und der Ärztekammer Westfalen-Lippe zur Prüfung und Genehmigung vorgelegt (Reg.Nr.: 0VIII Nie). Die Ethikkommission hatte weder ethische noch juristische Bedenken gegen die Durchführung der Studie und teilte dies am 04.09.00 mit (vgl. Kapitel 13.2 im Anhang). Wie im Deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) festgelegt, wurden der Prüfplan, die Prüfarztbroschüre, die Probandeninformation u.-einverständniserklärung und das Ethikvotum für die geplante Studie von Dr. August Wolff GmbH & Co beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hinterlegt.

8.4.2 Deklaration von Helsinki

Die Studie wurde gemäß der ethischen Prinzipien festgelegt und in der Deklaration von Helsinki in der überarbeiteten Version von Oktober 1996, Somerset West durchgeführt. Die Studie wurde nach den Leitlinien zur Guten Klinischen Praxis (ICH-GCP Guideline

1997; EG-GCP-Empfehlung "Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community" 1990) und den Richtlinien des Arzneimittelgesetzes (§§ 10, 29, 40 - 42, 47, 67) durchgeführt. Die Analytik wurde gemäß der guten Laborpraxis (GLP, Good Laboratory Practice) und den Richtlinien der Bundesärztekammer (RiLiBäk) durchgeführt.

8.4.3 Probandeninformation u. -einverständniserklärung

Jeder Proband wurde am Tag der Screening-Untersuchung vor der körperlichen Untersuchung schriftlich durch die Probandeninformation und mündlich über Bedeutung, Art, Umfang, mögliche Risiken der vorliegenden klinischen Prüfung und über das Recht des freiwilligen Studienabbruchs vollständig aufgeklärt. Im ärztlichen Aufklärungsgespräch bestand für den Probanden die Möglichkeit noch weitere Fragen zu klären. Die schriftliche Einverständniserklärung wurde von dem Probanden und Prüfarzt unterschrieben und verblieb danach bei den Unterlagen des Prüfarztes. Eine Ausführung der Probandeninformation und seiner unterschriebenen Einverständniserklärung erhielt der Proband.

Im Rahmen dieser klinischen Studie wurden probandenbezogene Daten erhoben, welche anonym zur Wissenschaft und der gesetzlich vorgeschriebenen Archivierung an den Auftraggeber weitergeleitet wurden. Zur Überprüfung der aufgezeichneten Daten erlaubt das Arzneimittelgesetz den zuständigen lokalen oder nationalen Behörden in die studienrelevanten Unterlagen einzusehen. Die genannten Personen und Institutionen unterstehen verbindlich der Schweigepflicht. Mit der Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung erklärte der Proband, daß er mit einer Einsichtnahme sowie der Weitergabe studienrelevanter Daten an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde einverstanden ist.

8.4.4 Versicherungsschutz

Gemäß § 40 Abs. 3 des AMGs wurde für jeden Probanden eine Haftpflichtversicherung in Höhe von 1.000.000 DM gegen Gesundheitsschädigungen, die bei der Durchführung der Prüfung auftreten können abgeschlossen.

Hiervon ausgeschlossen waren jedoch Gesundheitsschädigungen und Verschlimmerungen bereits bestehender Krankheiten, die nicht im Zusammenhang mit der Studienteilnahme standen. Eine Gefährdung des Versicherungsschutzes bestand, wenn

der Proband eine studienbedingte Gesundheitsschädigung dem zuständigen betreuenden Arzt nicht direkt mitteilte, oder sich ohne deren Zustimmung in fremde medizinische Betreuung begab, bevor die probandenbezogene klinische Prüfung vollständig abgeschlossen war.

Der Proband und der Leiter der klinischen Prüfung mußten eine studienbedingte Gesundheitsschädigung der Versicherung sofort melden.

Die Probandenversicherung wurde vom Auftraggeber auf der Grundlage der Prüfplanendfassung veranlaßt. Der Versicherer war der HDI Haftpflichtverband der Deutschen Industrie V.A.G., Postfach 24 80, 30024 Hannover; die Nummer der Versicherungspolice lautet 48-001988-03015/390.

9 Ergebnisse

Sämtliche Probanden schlossen die Studie unter Einhaltung des Prüfplans ab. Alle erhobenen Ergebnisse waren auswertbar.

Im Anhang sind den Tabellen 15-41 sämtliche im Rahmen der Studie bestimmten Parameter der einzelnen Studiengruppen und demographischen Daten der Probanden zu entnehmen.

9.1 Screening

27 der 34 gescreenten Probanden erfüllten die Ein- u. Ausschlußkriterien und wurden zur Teilnahme zugelassen. Wie bereits erwähnt, erschien 1 Proband nicht zur Gonadotropin-Supprimierung, so daß die Studie wegen des engen Zeitplanes ohne Nachrekrutierung mit 26 Probanden gestartet wurde.

9.1.1 Demographische Daten

Alle Probanden waren gesunde, junge Männer, die unter keinen akuten oder gar chronischen Erkrankungen litten.

Bei einer Altersspanne von 16 Jahren betrug das mittlere Alter 27,3 Jahre ($\pm 3,7$ (SD)), der jüngste war 21 und der älteste Proband 37 Jahre alt. Das Körpergewicht lag zwischen 62 kg und 105 kg (Mittelwert 80 kg ± 10 (SD)), die Körpergröße zwischen 174 cm und 196 cm (Mittelwert 183 cm ± 7 (SD)), wobei sich ein Broca-Index von 96,1 % im Mittel ($\pm 9,8$ (SD)) errechnete.

25 Probanden verzehrten weniger als 70g Alkohol pro Tag (Mittelwert 20,0 g $\pm 16,14$ /Tag (SD)) , einer nahm keinen Alkohol zu sich. Elf waren Raucher, welche im Mittel 9 Zigaretten $\pm 9,3$ (SD) pro Tag rauchten. Keiner nahm während der Studie Medikamente ein(vgl. Tabelle 19 im Anhang).

Die erhobenen demographischen Befunde der Probanden sind der Tabelle 15 im Anhang zu entnehmen.

9.1.2 Vitalparameter und klinische Untersuchung

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung sind bei keinem der Probanden klinisch relevante Auffälligkeiten gefunden worden. Die erhobenen Befunde entsprachen einem altersentsprechenden Habitus. Die Bestimmungen des systolischen und diastolischen Blutdruckes nach Riva-Rocci und Herzfrequenz waren allesamt normwertig bzw. bei geringfügigen Abweichungen ohne klinische Relevanz. Lediglich Proband Nr. 27 wies bei der Eingangsuntersuchung einen leicht erhöhten diastolischen Blutdruck von 90 mmHg auf. Die übrigen Parameter wie der systolische Wert (130 mmHg) und die Herzfrequenz (52 Schläge/min) lagen hingegen im Referenzbereich (vgl. Tabelle 16 im Anhang).

9.1.3 Klinische Laborparameter

Klinisch signifikante Abweichungen der Parameter Hormone, klinische Chemie, Blutbild und Urinanalyse zeigten sich zum Zeitpunkt der Screeninguntersuchung bei keinem in die Studie aufgenommenen Probanden. In den Tabellen 22 –25 im Anhang sind die leichten Abweichungen, denen keine klinische Relevanz zugeordnet wurde, dargestellt.

9.1.4 Hormonwerte

Sämtliche individuellen Hormonserumspiegel aller Probanden zum Zeitpunkt der Screeninguntersuchung lagen im Referenzbereich (vgl. Tabelle 3 und Tabelle 20-21 im Anhang).

Tabelle 3

Durchschnittliche Hormonwerte aller Probanden bei der Screeninguntersuchung

	LH (2-10 U/L)	FSH (1-7 U/L)	Testosteron (> 12nmol/)	SHBG (11-71 nmol/L)	Östradiol (< 250pg/L)	PSA (< 4ng/ml)
MW	3,8	2,8	19,6	38,6	65,9	0,7
SD	1,4	1,2	5,2	17,6	18,8	0,3
CV%	36,8%	42,8%	26,5%	45,6%	28,5%	42,8%
Min	1,6	1,1	12,4	15,7	41,5	0,3
Median	3,5	2,95	18,4	36,8	60,7	0,6
Max	7,5	6,7	34,3	83,9	109	1,7

9.2 LH-Serumkonzentration im Studienverlauf als Erfolgsparameter der Gonadotropinsuppression

Durch die LH-Serumspiegel wurde die Effektivität der Gonadotropinsuppression überprüft. Es konnte gezeigt werden, daß eine effektive und über den gesamten Studienverlauf andauernde Supprimierung des LH durch die einmalige NET-Injektion erzielt werden konnte. Somit war über die gesamten 10 Tage der Anwendung sichergestellt, daß die analysierte Testosteronkonzentration nicht durch eine endogene Testosteronproduktion beeinflußt wurde.

Der durchschnittliche LH-Spiegel der Gruppe I sank von initial $4,4 \pm 1,5$ U/l (MW \pm SD) zum Zeitpunkt der Screeninguntersuchung (Abnahme 10:00 Uhr \pm 1 Std.) auf $0,5$ U/l \pm $0,4$ (MW \pm SD) in der einmaligen 8: 00 Uhr Bestimmung des 1. Kinetiktages (Tag 0) ab. Bei Proband 13 war bereits das LH an diesem Tage nicht mehr nachweisbar ($< 0,12$ U/l). An den übrigen Tagesprofilen (Tag 1, Tag 5 und Tag 10) unter der Gelanwendung blieben die mittleren Konzentrationen nahezu konstant zwischen $0,2$ U/l \pm $0,06$ und $0,4$ U/l \pm $0,3$ (SD). Am Tag 10 lag bei 10 von 14 Probanden der LH-Spiegel unter der Nachweisgrenze. Bei der statistischen Auswertung wurden die Konzentrationen unter der Nachweisgrenze für LH auf $0,12$ U/L festgesetzt.

Die Abbildung 7 zeigt den mittleren LH-Gesamtkonzentrationsverlauf über den gesamten Verlauf der Studie.

Die Serum-LH-Konzentrationen des 1. Kinetiktages und der Tagesprofile 1-3 eines jeden Probanden der Gruppe I ist der Tabelle 38 im Anhang zu entnehmen.

Da in der Gruppe II unzureichende Testosteronspiegel erzielt wurden, wurde auf eine Bestimmung der LH-Spiegel in dieser Gruppe verzichtet.

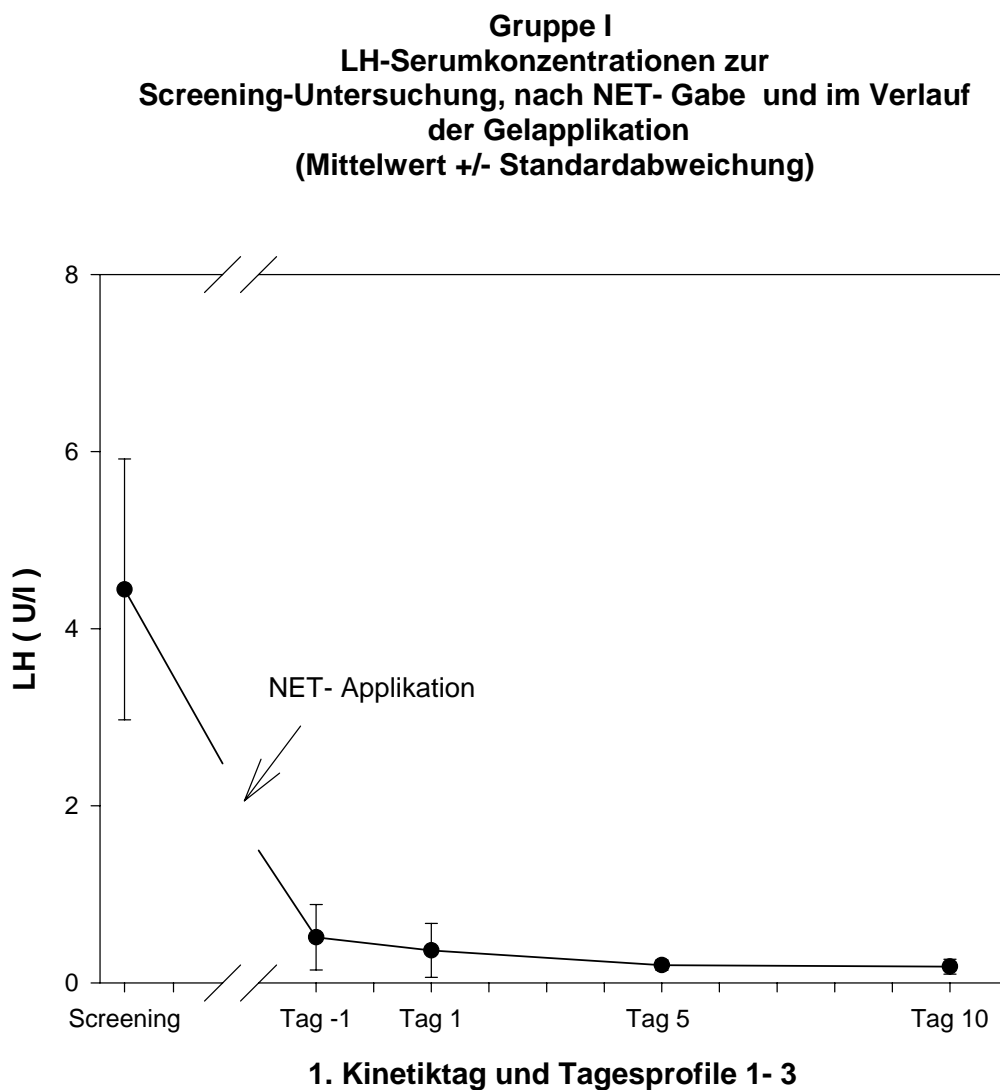


Abbildung 7

LH-Serumwerte der Gruppe I vor und während der Gelapplikation in U/l

9.3 Pharmakokinetische Ergebnisse nach der NET-Supprimierung vor der Gelanwendung am 1. Kinetiktag

Zur Beurteilung und Messbarkeit der Absorption des exogen zugeführten Testosteron mußte ein vorübergehender, artifizieller Hypogonadismus durch eine Gonadotropin- und Testosteronsuppression erzielt werden. Diese angestrebte Suppression durch die einmalige intramuskuläre Injektion von 400 mg Norethisteronenanthat wurde am 5. Tag postinjectionem bei allen Probanden vor der ersten Gelanwendung überprüft. Eine gute Suppression der Androgen- und Östradiolserumspiegel konnte nachgewiesen werden. Die zirkadiane Rhythmik war ebenfalls aufgehoben.

Der durchschnittliche Serumtestosteronspiegel aller Probanden betrug bei der einmaligen Bestimmung um 10:00 Uhr \pm 1 Std. im Rahmen der Screeninguntersuchung $19,6 \text{ nmol/l} \pm 5,2$ (MW \pm SD). Im Vergleich dazu ließ sich beim 1. Kinetiktag nach der Supprimierung ein deutlicher, laborchemischer Hypogonadismus (Mittelwert $2,1 \text{ nmol/l} \pm 1$, Gruppe I+II) zur gleichen Zeit beweisen. Die Konzentrationspanne für Testosteron lag in der Gruppe I zwischen $1,8 \text{ nmol/l} \pm 1,0$ (MW \pm SD) und $3,2 \text{ nmol/l} \pm 1,7$ (MW \pm SD), in der Gruppe II ähnlich zwischen $1,7 \text{ nmol/l} \pm 0,8$ (MW \pm SD) und $2,9 \text{ nmol/l} \pm 1,0$ (MW \pm SD) (vgl. Abbildungen 8 und 9, vgl. Tabellen 26 und 30 im Anhang). Die durchschnittliche Maximalserumkonzentration (C max) für Testosteron der Gruppe I lag bei $2,8 \text{ nmol/l} \pm 1,5$ (MW \pm SD) und Gruppe II bei $2,7 \text{ nmol/l} \pm 1,0$ (MW \pm SD) (vgl. Kapitel 9.4.2).

Somit lagen vor der ersten Gelanwendung die Testosteron- und LH-Spiegel im erwünschten, hypogonadalen Bereich ($< 12 \text{ nmol/l}$ bzw. $< 2 \text{ U/l}$). Die endogene Testosteronsynthese war erfolgreich supprimiert worden, so daß die Grundlage zur Messbarkeit des exogen zugeführten Testosterongels geschaffen war.

Die Konzentration von DHT (vgl. Kapitel 9.4.4) und Estradiol (vgl. Kapitel 9.4.3) der Gruppe I waren ebenfalls zum Zeitpunkt des 1. Kinetiktages vor Gelanwendung deutlich supprimiert. Die durchschnittliche Maximalkonzentration (Cmax) für den Metaboliten Estradiol bezifferte sich auf $34,6 \text{ pmol/l} \pm 10,4$ (MW \pm SD) und für DHT auf $0,3 \text{ nmol/l} \pm 0,2$ (MW \pm SD) am Tag 0 vor der Gelanwendung.

Wegen unzureichender Testosteronkonzentrationen der Gruppe II im Fortlauf der Anwendung sind die Parameter E2, DHT und LH für diese Gruppe nicht bestimmt worden

Testosteronserumwerte der Gruppe I am 1. Kinetiktag vor Gelapplikation

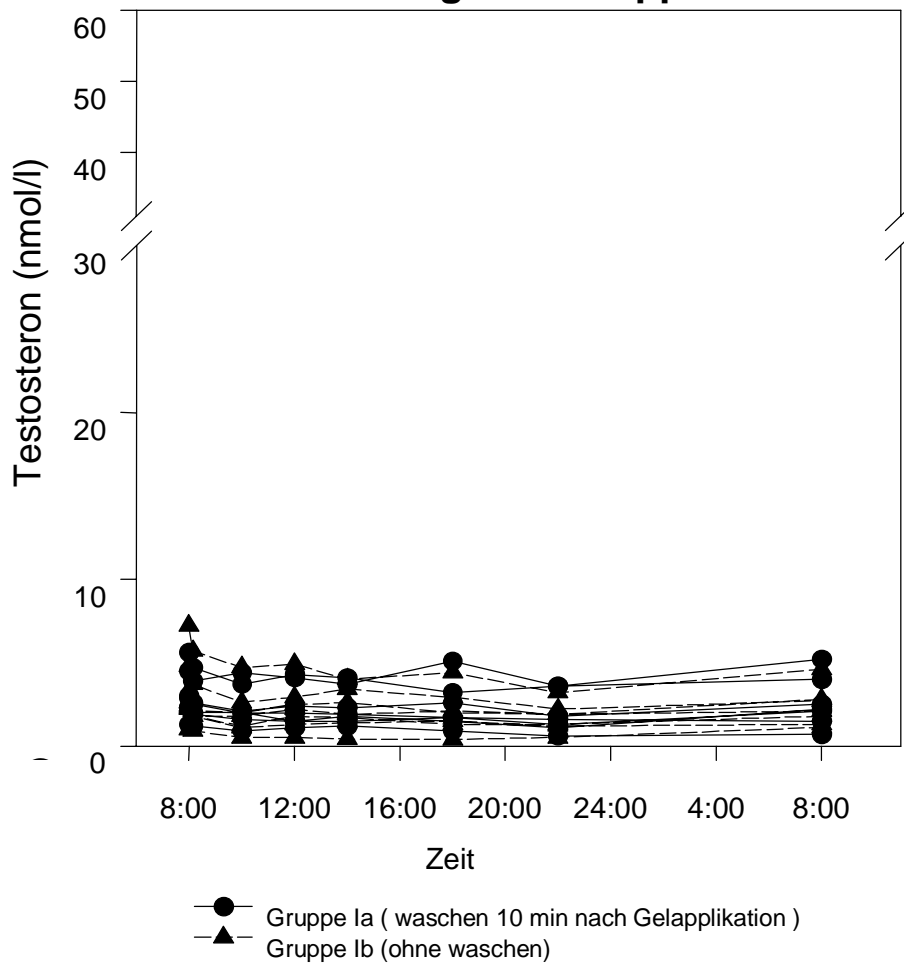


Abbildung 8

Testosteronserumwerte der Gruppe I am 1. Kinetiktag vor Gelapplikation in nmol/l

Testosteronserumwerte der Gruppe II am 1.Kinetiktag vor Gelapplikation

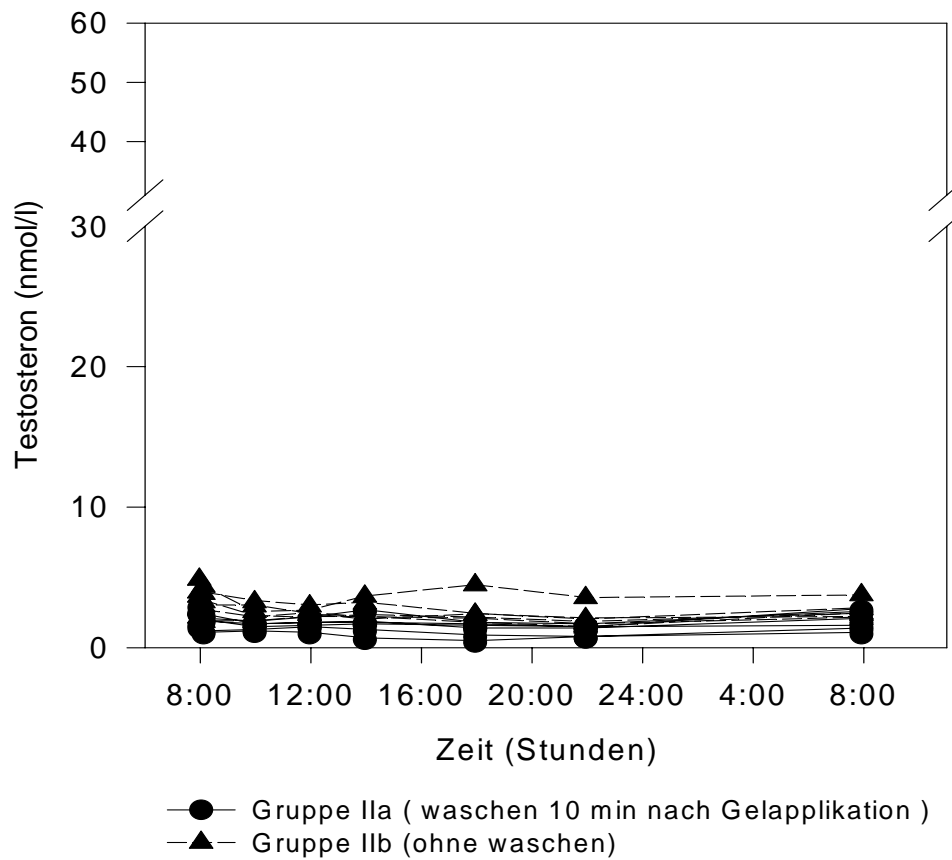


Abbildung 9

Testosteronserumwerte der Gruppe II am 1. Kinetiktag vor Gelapplikation in nmol/l

9.4 Pharmakokinetische Ergebnisse während der Tagesprofile 1-3 unter Gelanwendung

9.4.1 Einfluß des Abwaschens auf die Pharmakokinetik

Zur Überprüfung, ob das Abwaschen des Gels 10 min nach Applikation einen Einfluß auf die Pharmakokinetik hat, wusch jeweils eine Untergruppe an allen Studientagen in beiden Testosterondosisgruppen (Gruppe Ia bzw. IIa) 10 min nach dem Auftragen des Gels das restliche Gel mit Wasser und Seife ab.

Das Abwaschen des Gels 10 Minuten nach Auftragen sowohl in der Gruppe Ia als auch der Gruppe IIa hatte keinen Einfluß auf die transdermale Absorption des Testosteron. Interessanterweise fanden sich im Mittel die Gesamttestosteronkonzentrationen für die Gruppe Ia (waschen) des Tag 1 (1. Tagesprofil) im Verlauf geringgradig über denen, der nicht waschenden Gruppe Ib, wobei diese Unterschiede keine Signifikanz erreichten. In dem Zeitraum von 10:00 Uhr bis 18:00 Uhr lagen die mittleren Spiegel der Waschenden um und über 10 nmol/l, wohingegen die Konzentrationen der nicht waschenden unterhalb von 10 nmol/l zu finden waren. An den übrigen Tagesprofilen verhielten sich die Konzentrationen der beiden Subgruppen ähnlich. Nach Evaporation des Alkohols muß die Resorption zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen sein.

Tabelle 4

Testosteron-Durchschnittskonzentration über 24 Stunden/durchschnittliche Höchstkonzentration der Gruppen Ia+b und IIa+b in nmol/l

Parameter in nmol/l (MW ± SD)		Gruppe Ia 5g/ waschen	Gruppe Ib 5g/nicht waschen	Gruppe IIa 2,5g/ waschen	Gruppe IIb 2,5g/ nicht waschen
1. Kinetiktag (Tag 0)	C gemittelt	2,3 ± 0,5	2,1 ± 0,4	1,5 ± 0,2	2,5 ± 0,3
	C max	2,9 ± 0,6	2,7 ± 0,6	2,1 ± 0,3	3,4 ± 0,3
1. Tagesprofil (Tag 1)	C gemittelt	9,6 ± 2,3	8,1 ± 1,6	3,4 ± 0,5	7,1 ± 1,0
	C max	14,7 ± 4,2	10,6 ± 1,8	5,0 ± 0,8	11,0 ± 1,5
2. Tagesprofil (Tag 5)	C gemittelt	13,8 ± 1,6	11,6 ± 1,9	5,0 ± 0,7	8,4 ± 0,9
	C max	22,2 ± 4,5	18,2 ± 2,9	9,0 ± 1,3	16,0 ± 1,7
3. Tagesprofil (Tag 10)	C gemittelt	14,6 ± 2,9	14,4 ± 3,6	6,4 ± 1,1	8,8 ± 1,2
	C max	22,4 ± 4,9	23,8 ± 5,8	10,8 ± 3,0	14,7 ± 3,4

C gemittelt: Konz. über 24 Std. errechnet aus AUC (0-t)/24

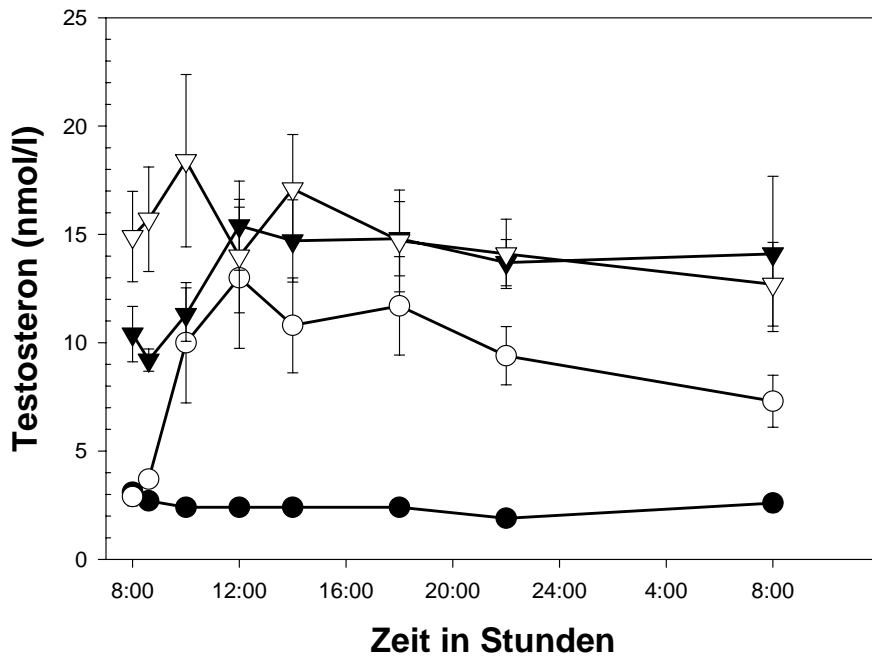
Cmax: durchschnittliche Maximalkonz. während der Zeit der Gelanwendung

Auch in der Gruppe II zeigten sich in den pharmakokinetischen Parametern keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen.

Die Abbildungen 10,11,12 und 13 sowie die Tabelle 4 stellen die Verhältnisse zueinander da.

Da das Abwaschen der Haut nach Gelapplikation keinen Einfluß auf die untersuchten pharmakokinetischen Parameter hatte, wurden die beiden Untergruppen zur Optimierung der statistischen Aussagekraft, wie auch im Prüfplan geplant, bei den meisten Parametern zusammengefaßt.

Gruppe Ia (waschen)
Testosteronserumwerte vor und nach Gelapplikation
(5 g Testosterongel)
Mittelwert +/- Standardfehler

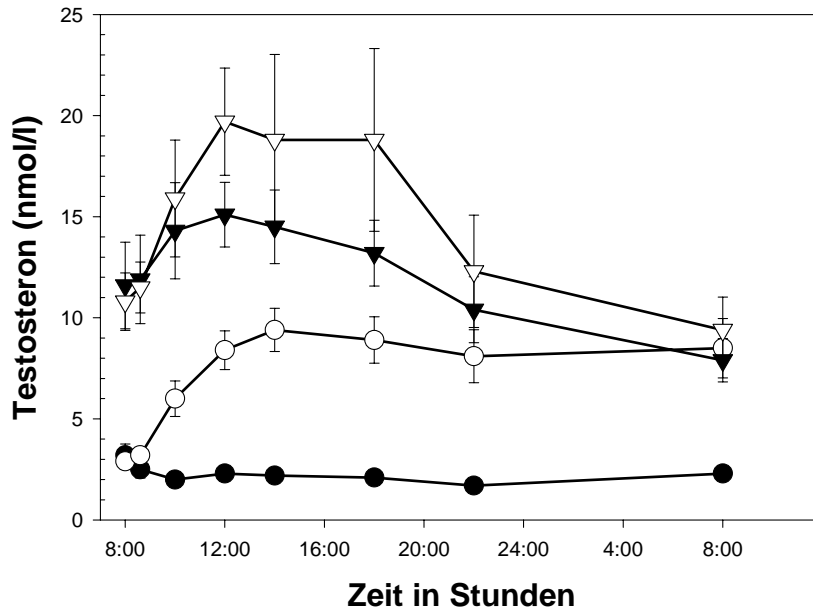


- Testosteronserumwerte nach Testosteronsuppression durch 400 mg NET
- Testosteronserumwerte Tag 1 nach Gelapplikation
- ▼ Testosteronserumwerte Tag 5 nach Gelapplikation
- ▽ Testosteronserumwerte Tag 10 nach Gelapplikation

Abbildung 10

Testosteronserumwerte der Gruppe Ia mit waschen vor und nach der Gelapplikation in nmol/l

Gruppe Ib (nicht waschen)
Testosteronserumwerte vor und nach Gelapplikation
(5 g Testosterongel)
Mittelwert +/- Standardfehler



- Testosteronserumwerte nach Testosteronsuppression durch 400 mg NET
- Testosteronserumwerte Tag 1 nach Gelapplikation
- ▼ Testosteronserumwerte Tag 5 nach Gelapplikation
- ▽ Testosteronserumwerte Tag 10 nach Gelapplikation

Abbildung 11

Testosteronserumwerte der Gruppe Ib ohne waschen vor und nach der Gelapplikation in nmol/l

Gruppe IIa (waschen)
Testosteronserumwerte vor und nach Gelapplikation
(2,5 g Testosterongel)
Mittelwert +/- Standardfehler

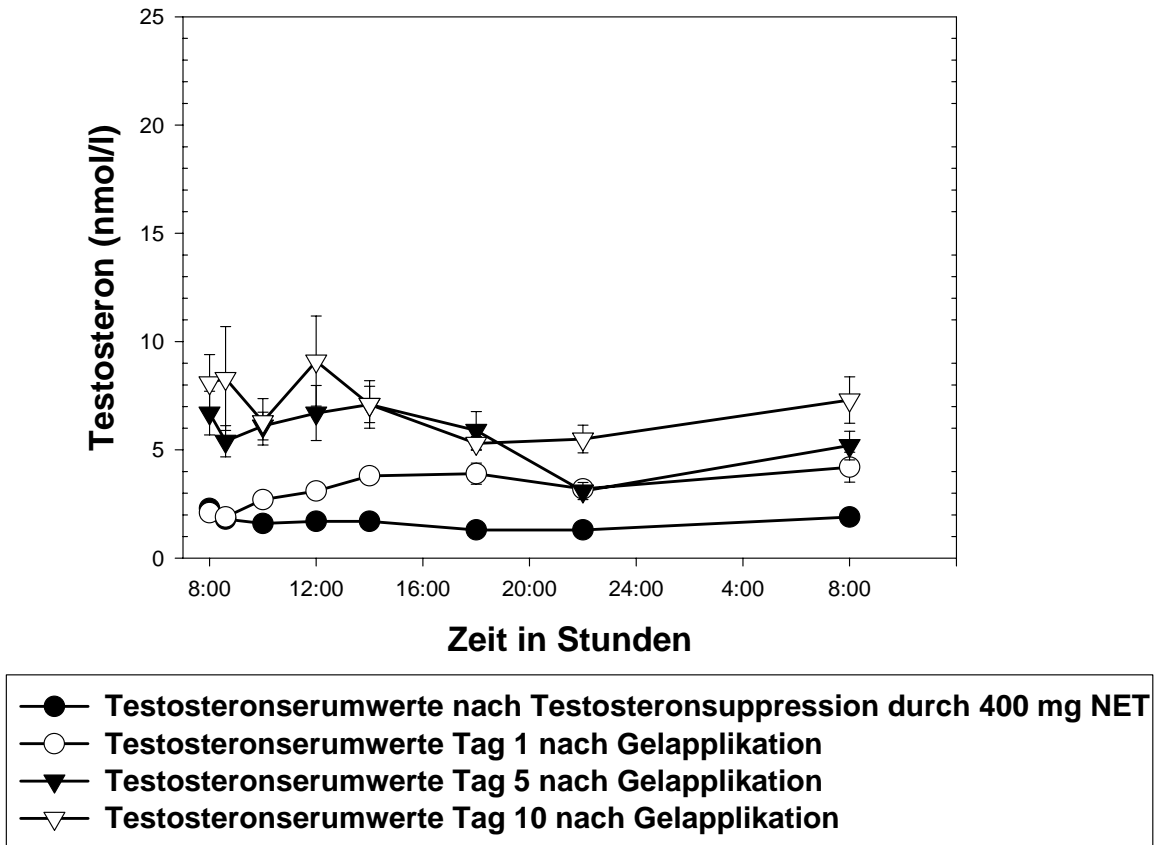
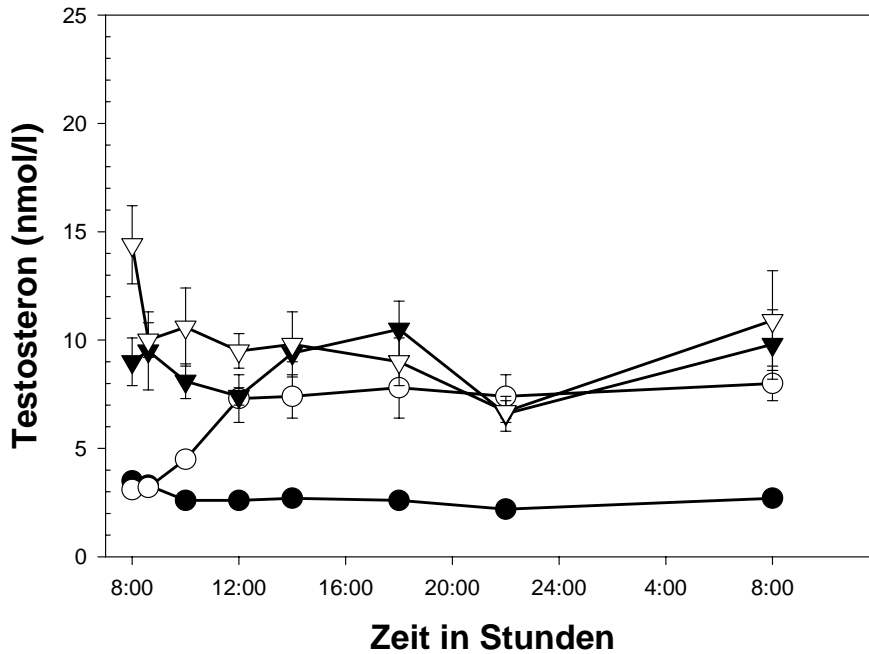


Abbildung 12

Testosteronserumwerte der Gruppe IIa mit waschen vor und nach der Gelapplikation in nmol/l

Gruppe IIb (nicht waschen)
Testosteronserumwerte vor und nach Gelapplikation
(2,5 g Testosterongel)
Mittelwert +/- Standardfehler



- Testosteronserumwerte nach Testosteronsuppression durch 400 mg NET
- Testosteronserumwerte Tag 1 nach Gelapplikation
- ▼ Testosteronserumwerte Tag 5 nach Gelapplikation
- ▽ Testosteronserumwerte Tag 10 nach Gelapplikation

Abbildung 13

Testosteronserumwerte der Gruppe IIb ohne waschen vor und nach der Gelapplikation in nmol/l

9.4.2 Testosteron

Nach erfolgreicher Testosteron-Supprimierung konnte in der Gruppe I, die 5 g Testosterongel (125 mg reines Testosteron) auftrug, bereits am ersten Gelanwendungstag (1. Tagesprofil) ein deutlicher Testosteronanstieg nachgewiesen werden. Trotz signifikanter Zunahme wurde der untere Normbereich jedoch nicht dauerhaft überschritten. Nach einem raschen Anstieg der Serumtestosteronspiegel war bereits 4 Stunden nach der ersten Gelanwendung (Tag 1) zum 1. Tagesprofil ein Plateau erreicht (vgl. Abbildung 14). Die Testosteronserumkonzentration am Tag 5 und 10 der Anwendung (2. + 3. Tagesprofil) wurde im Durchschnitt in den Referenzbereich von > 12 nmol/l angehoben. Am Tag 10 betrug die mittlere Testosteronkonzentration der Gruppe I (24 Std, anhand der AUC der Gruppe I, vgl. Tabelle 4) $14,5 \text{ nmol/l} \pm 3,2$ (MW \pm SD). Eine adäquate Testosteronsubstitution konnte somit bei den meisten Probanden gewährleistet werden (vgl. Abbildung 14).

In der Gruppe II wurden während der gesamten Gelanwendung trotz Akkumulation keine dauerhaften physiologischen Testosteronkonzentrationen beobachtet, so daß eine adäquate Substitution und Therapie mit 2,5 g Gel (62,5 mg Testosteron) im Sinne einer dauerhaften und effektiven Behebung eines Hypogonadismus nicht zu erzielen war (vgl. Abbildung 15). Selbst am Tag 10 fand sich eine Durchschnittskonzentration über 24 Stunden unterhalb des Schwellenwertes von 12 nmol/l : die mittlere Serumtestosteron-Konzentration der Gruppe II (24 Std. anhand der AUC der Gruppe II, vgl. Tabelle 4) betrug $7,6 \text{ nmol/l} \pm 3$ (MW \pm SD).

In den Abbildungen 10, 11, 12 und 13 werden die mittleren Testosteronkonzentrationen zu den 8 Bestimmungszeitpunkten des 1. Kinetiktages und der Tagesprofile 1-3 der Gruppen I und II -in Ihre Subgruppen (waschen und nicht waschen) unterteilt -im Verlauf dargestellt. In den Abbildungen 14 und 15 findet sich die Darstellung der mittleren Testosteronkonzentrationen der Gruppe I und II -nicht in ihre Subgruppen unterteilt – über den Zeitraum vor und während der Gelanwendung. Die 8:00 Uhr Blutentnahme entsprach dem Zeitpunkt vor dem Gelauftragen und die 8:10 Uhr-Entnahme der unmittelbaren Bestimmung nach dem Auftragen.

Im Verlauf der Gruppe I gesamt wird eine kontinuierliche Konzentrationszunahme mit Erreichen normwertiger Testosteronkonzentrationen deutlich. Am 5. Tag der Gelanwendung lagen die Mittelwert-Testosteron-Konzentrationen dauerhaft im physiologischen Bereich. Während bei der 8:00 Uhr – Bestimmung vor Gelauftragen des

5. Tages noch ein leicht supprimierter mittlerer Spiegel von $10,4 \text{ nmol/l} \pm 4,8 \text{ (SD)}$ zu finden war, lag am 10. Tag der Anwendung die mittlere Konzentration bei $14,9 \text{ nmol/l} \pm 7,8 \text{ (SD)}$ im Referenzbereich (vgl. Tabellen 26-29 im Anhang). In der nicht waschenden Gruppe (Ib) lagen die Konzentrationen am Tag 5 und 10 nur bei der 8:00 Uhr – Bestimmung vor Gelauftragen und der 8:00 Uhr – Bestimmung des Folgetages leicht subnormal. Zu den übrigen Zeiten fanden sich auch hier mittlere Testosteronkonzentrationen, die deutlich im physiologischen Bereich lagen. Am Tag 5 lag um 12:00 Uhr die mittlere Konzentration bei $15,4 \text{ nmol/l} \pm 7,7 \text{ (SD)}$ und am Tag 10 bei $19,7 \text{ nmol/l} \pm 9,9 \text{ (SD)}$ (vgl. Tabellen 26-29 im Anhang).

Gruppe I
Testosteronserumwerte vor und nach Gelapplikation
(5 g Testosterongel)
Mittelwert +/- Standardfehler

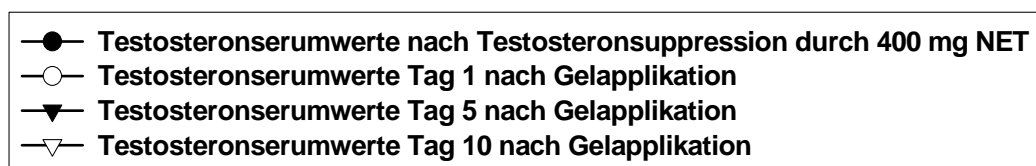
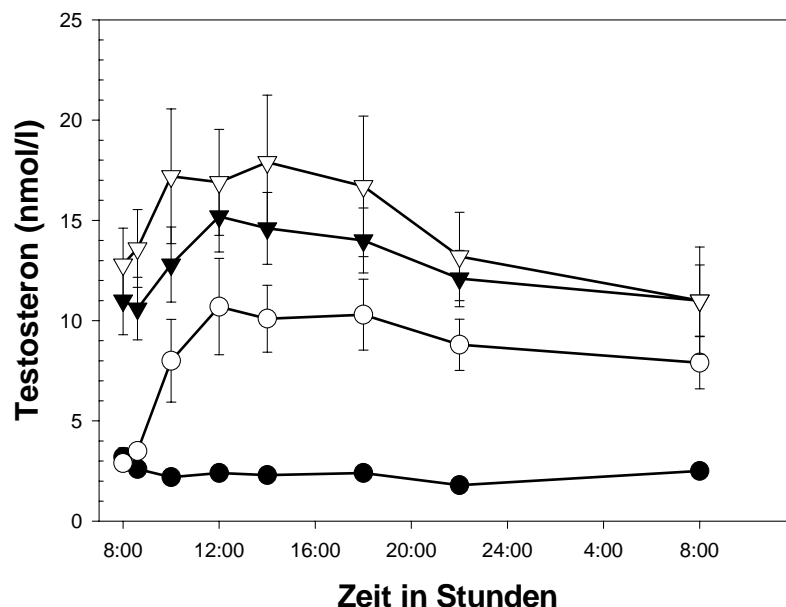


Abbildung 14

Testosteronserumwerte der Gruppe I gesamt mit und ohne waschen vor und nach der Gelapplikation in nmol/l

**Gruppe II: Testosteronserumwerte vor und nach Gelapplikation
(2,5 g Testosterongel)
Mittelwert +/- Standardfehler**

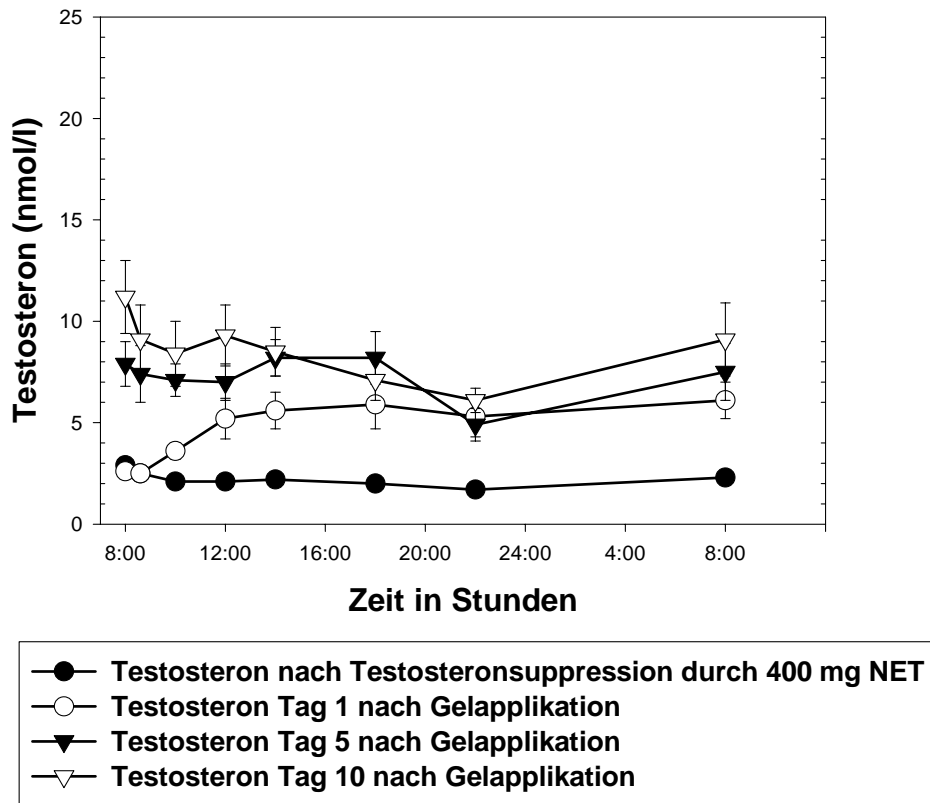


Abbildung 15

Testosteronserumwerte der Gruppe II gesamt mit und ohne waschen vor und nach der Gelapplikation in nmol/l

Im Vergleich zu den mittleren maximalen Ausgangskonzentrationen (C max) nach NET-Supprimierung von 2,8 nmol/l \pm 1,5 (MW \pm SD) kam es in der Gruppe I zu einem signifikanten Anstieg der maximalen, durchschnittlichen Testosteronkonzentrationen am Tag 1 auf 12,7 nmol/l \pm 8,5, am Tag 5 auf 20,2 nmol/l \pm 9,8 und am Tag 10 auf 23,1 nmol/l \pm 13,6 (MW \pm SD), wobei beim Anstieg von Tag 5 auf 10 keine signifikanten Unterschiede darstellbar waren. Signifikante Unterschiede bestanden zwischen den Tagen 5 und 10 zum ersten Tag (vgl. Tabelle 5). Der zirkadiane, endogene Rhythmus konnte in der Gruppe I insgesamt weitgehend imitiert werden.

Tabelle 5

Maximale Testosteron-Gesamt- u. Nettokonzentrationen der Gruppe I in nmol/l

Parameter in nmol/l		1. Kinetiktag (Tag 0)	1. Tagesprofil (Tag 1)	2. Tagesprofil (Tag 5)	3. Tagesprofil (Tag 10)
C max	MW	2,7	12,7*	20,2*	23,1*
	SD	1,5	8,5*	9,8*	13,6*#
	CV (%)	51,3	67,1	48,7	59
	Min	1,1	2,9	4,2	5,1
	Med	2,4	11,1	18,5*	20,8*#
	Max	5,7	32,9	43,8	54
Netto C max	MW		10	17,5#	20,4#
	SD		8,8	10,3	13,6
	CV (%)		88	55,9	65,1
	Min		2,5	3,8	3,3
	Med		8,4	16,6	17,9
	Max		31,8	41,3	51,9

* Parameter unterscheiden sich signifikant (P<0,05) von denen des 1. Kinetiktages

Parameter unterscheiden sich signifikant (P<0,05) von denen des 1. Tagesprofils

Demgegenüber bot die Gruppe II trotz signifikanter Anstiege zwischen den Tagesprofilen Tag 5 und 10 zu Tag 1 deutlich niedrigere Serumtestosteronhöchstwerte. Bei ähnlichen Basiswerten von $2,7 \text{ nmol/l} \pm 1,0$ (MW \pm SD) wurden am Tag 1 nur $8,0 \text{ nmol/l} \pm 4,2$, am Tag 5 $12,5 \text{ nmol/l} \pm 5,1$ und am Tag 10 der Gelanwendung $12,7 \text{ nmol/l} \pm 7,7$ (MW \pm SD) erreicht. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Tag 5 und 10 (vgl. Tabelle 6).

Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch bei der Analyse der maximalen Netto-Serumkonzentrationen nach Subtraktion der basalen Serumkonzentrationen. Die erzielten maximalen Netto-Testosteronspiegel (C δ max) der Gruppe I lagen mit durchschnittlich $10,0 \text{ nmol/l} \pm 8,8$ (Tag 1), $17,5 \text{ nmol/l} \pm 10,3$ (Tag 5) und $20,4 \text{ nmol/l} \pm 13,6$ (Tag 10) (MW \pm SD) (vgl. Tabelle 5) über denen der Gruppe II. Hier fanden sich durchschnittlich für C δ max am Tag 1 $5,3 \text{ nmol/l} \pm 3,7$, am Tag 5 $9,8 \text{ nmol/l} \pm 4,4$ und am Tag 10 $10,1 \text{ nmol/l} \pm 7,5$ (MW \pm SD) (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6

Maximale Testosteron-Gesamt-u. Nettokonzentrationen der Gruppe II in nmol/l

Parameter in nmol/l		1. Kinetiktag (Tag 0)	1. Tagesprofil (Tag 1)	2. Tagesprofil (Tag 5)	3. Tagesprofil (Tag 10)
C max	MW	2,7	8,0*	12,5*#	12,7*#
	SD	1	4,2	5,1	7,7
	CV (%)	35,9	52,8	40,8	60,1
	Min	1,2	3,2	6,2	5,6
	Med	2,7	7,1	11,8	10,3
	Max	4,6	16,7	21,7	26,8
delta C max	MW		5,3	9,8#	10,1#
	SD		3,7	4,4	7,5
	CV (%)		69,8	44,7	74,3
	Min		0,7	4,9	3,9
	Med		1,4	9,2	6,5
	Max		5,5	17,3	24,6

* Parameter unterscheiden sich signifikant ($P < 0,05$) von denen des 1. Kinetiktages

Parameter unterscheiden sich signifikant ($P < 0,05$) von denen des 1. Tagesprofils

Die Fläche unter der Gesamt-Konzentrationskurve (AUC) für Testosteron der Gruppe I stieg bereits vom Tag 0 vor erster Gelanwendung signifikant von durchschnittlich 52,3 nmol/l*h ± 27,8 auf 212,1 nmol/l*h ± 122,1 (MW ± SD)(Tag 1) an. Zwischen der Flächenzunahme des Tages 5 (304 nmol/l*h ± 113,1 (MW ± SD)) und des Tages 10 (347,6 nmol/l*h ± 199,9 (MW ± SD)) war keine Signifikanz festzuhalten. Signifikant dagegen waren die Unterschiede dieser Tage zum Tag 1. Die Netto-Fläche verhielt sich dazu synchron. Die Differenz zwischen Tag 1 und 10 war signifikant (vgl. Tabelle 7).

Tabelle 7

Fläche unter der Testosteron -Gesamt-u. Nettokonzentrationskurve der Gruppe I in nmol/l*h

Parameter in nmol/l*h		1. Kinetiktag (Tag 0)	1. Tagesprofil (Tag 1)	2. Tagesprofil (Tag 5)	3. Tagesprofil (Tag 10)
AUC (0-24)	MW	52,3	212,1*	304,0*	347,6*#
	SD	27,8	122,1	113,1	199,9
	CV (%)	53,1	57,5	37,2	57,5
	Min	14,5	39,8	77,6	56,5
	Med	44,4	189,3	314,6	309,9
	Max	102,9	508,5	496,2	801
d AUC (0-24)	MW		159,8	251,7	295,2#
	SD		127,7	117,3	200,6
	CV (%)		79,9	46,6	68
	Min		25,3	63,1	42
	Med		116,7	257,4	271,1
	Max		467,1	442,6	753,6

* Parameter unterscheiden sich signifikant (P<0,05) von denen des 1.Kinetiktages

Parameter unterscheiden sich signifikant (P<0,05) von denen des 1. Tagesprofils

Im Vergleich zur Gruppe I war die Fläche unter der Gesamtkonzentrationskurve (AUC) für Testosteron der Gruppe II des entsprechenden Studientages jeweils signifikant kleiner. Beim 1. Kinetiktag vor der Gelanwendung betrug die AUC $48,2 \text{ nmol/l} \cdot \text{h} \pm 17,8$ (MW \pm SD), stieg dann signifikant auf $126,5 \text{ nmol/l} \cdot \text{h} \pm 64,3$ (MW \pm SD) (Tag 1), $161,4 \text{ nmol/l} \cdot \text{h} \pm 61,9$ (MW \pm SD) (Tag 5) und $182,6 \text{ nmol/l} \cdot \text{h} \pm 71,8$ (MW \pm SD) (Tag 10). Tag 1, 5, 10 unterscheiden sich signifikant zum Tag 0 (1. Kinetiktag); nicht signifikant ist der Anstieg von Tag 5 auf Tag 10.

Auch in der Gruppe II stellte sich die Netto-Fläche für Testosteron synchron dazu dar. Die Tage 5 und 10 unterscheiden sich signifikant zum Tag 1; zwischen Tag 5 und Tag 10 lagen gleichfalls keine signifikanten Unterschiede vor (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8

Fläche unter der Testosteron -Gesamt-u. Nettokonzentrationskurve der Gruppe II in $\text{nmol/l} \cdot \text{h}$

Parameter in $\text{nmol/l} \cdot \text{h}$		1. Kinetiktag (Tag 0)	1. Tagesprofil (Tag 1)	2. Tagesprofil (Tag 5)	3. Tagesprofil (Tag 10)
AUC (0-24)	MW	48,2	126,5*	161,4*	182,6*#
	SD	17,8	64,3	61,9	71,8
	CV (%)	36,9	50,9	38,4	39,3
	Min	20,4	52,6	83,7	100,8
	Med	48,6	117,4	164,5	178,5
	Max	89	273,2	280,2	304,7
d AUC (0-24)	MW		78,3	113,2#	134,4#
	SD		57,5	53,3	67
	CV (%)		73,5	47,1	49,9
	Min		26,3	44	64
	Med		49,4	111,1	105
	Max		220,3	227,3	255,8

* Parameter unterscheiden sich signifikant ($P < 0,05$) von denen des 1. Kinetiktages

Parameter unterscheiden sich signifikant ($P < 0,05$) von denen des 1. Tagesprofils

9.4.2.1 Akkumulation

Im Verlauf der Anwendung offenbarte sich in beiden Gruppen eine Akkumulation der Testosteronkonzentrationen. Jedoch waren die Unterschiede sämtlicher untersuchter Parameter vom Tag 5 auf den Tag 10 nicht signifikant. In der Annahme einer hyperbolen Kinetik wurde eine Modellkalkulation durchgeführt. Gemäß dieser Modellkalkulation konnte keine weitere Akkumulation im Fortlauf der Anwendung über 10 Tage hinaus erwartet werden (vgl. Abbildung 16).

Modellkalkulation für die Gruppe I + II: theoretische Akkumulation der Testosteronserumkonzentrationen (Annahme einer hyperbolen Kinetik)

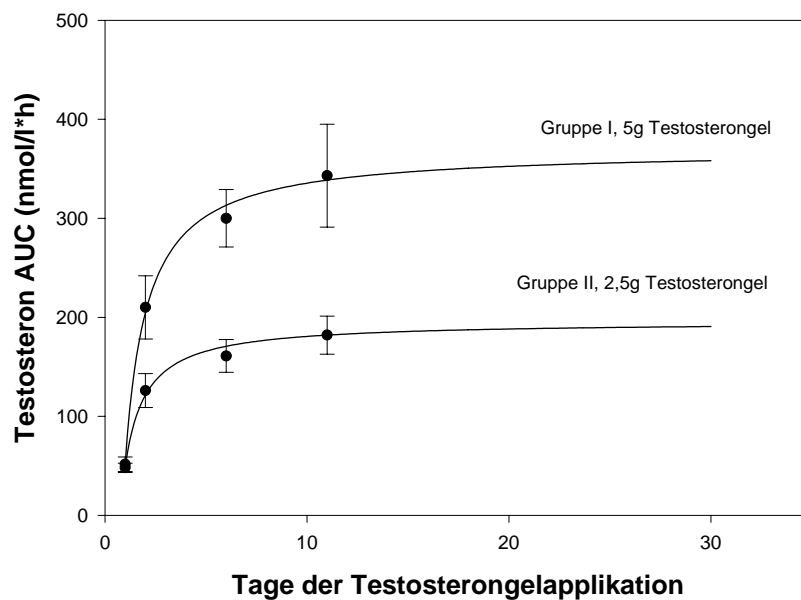


Abbildung 16

Modellkalkulation der Gruppe I und II: theoretische Akkumulation der Testosteronserumkonzentrationen in nmol/l

9.4.3. Estradiol

Wie die Testosteron-Konzentrationen sanken auch die Estradiolspiegel nach der NET-Gabe im Vergleich zu den basalen Screeningwerten der Gruppe I von $59,0 \text{ pmol/l} \pm 12,9$ (MW \pm SD) auf Werte von $24,5 \text{ pmol/l} \pm 8,4$ – $31,1 \pm 11,1 \text{ pmol/l}$ (MW \pm SD) am ersten 24 Stunden-Kinetiktag (Tag 0)(Gruppe I).

Auch hier konnten die Konzentrationen für Estradiol durch die Testdosis von 5 g der Gruppe I signifikant in den unteren Bereich der Werte der Screeninguntersuchung gehoben werden. Insbesondere vom Tag 0 und auf den Tag 1 erfolgte ein signifikanter Anstieg. Am Tag 5 und 10 fanden sich relativ gleichmäßige Konzentrationen. Erwartungsgemäß verhielt sich die kumulative Kinetik ähnlich zu denen von Testosteron und DHT. Da zwischen Tag 5 und 10 kein weiterer signifikanter Anstieg der Konzentrationen lag, ist eine weitere Kumulation nicht zu erwarten. Supraphysiologische Konzentrationen fanden sich zu keinem Zeitpunkt.

Da in der Gruppe II unzureichende Testosteronspiegel erzielt wurden, wurde auf eine Bestimmung der Estradiol-Spiegel in dieser Gruppe verzichtet.

Durch die tägliche Applikation von 5 g Testosterongel konnten die Estradiol-Konzentrationen der Gruppe I im Tagesverlauf des Tag 0 zwischen im Mittel $24,5 \text{ pmol/l} \pm 8,4$ – $31,1 \pm 11,1 \text{ pmol/l}$, auf $27,0 \text{ pmol/l} \pm 10,5$ – $46,9 \text{ pmol/l} \pm 40,5$ (Tag 1), $42,6 \text{ pmol/l} \pm 16,5$ – $52,1 \text{ pmol/l} \pm 20,6$ (Tag 5) und letztendlich auf $45,3 \text{ pmol/l} \pm 15,9$ – $52,2 \text{ pmol/l} \pm 19,6$ (Tag 10) (MW \pm SD) kontinuierlich in den unteren Ausgangsbereich angehoben werden. Die Abbildung 17 stellt diesen Verlauf dar.

Gruppe I
Estradiolserumwerte vor und nach der Gelapplikation
(5g Testosterongel)
Mittelwert +/- Standardfehler

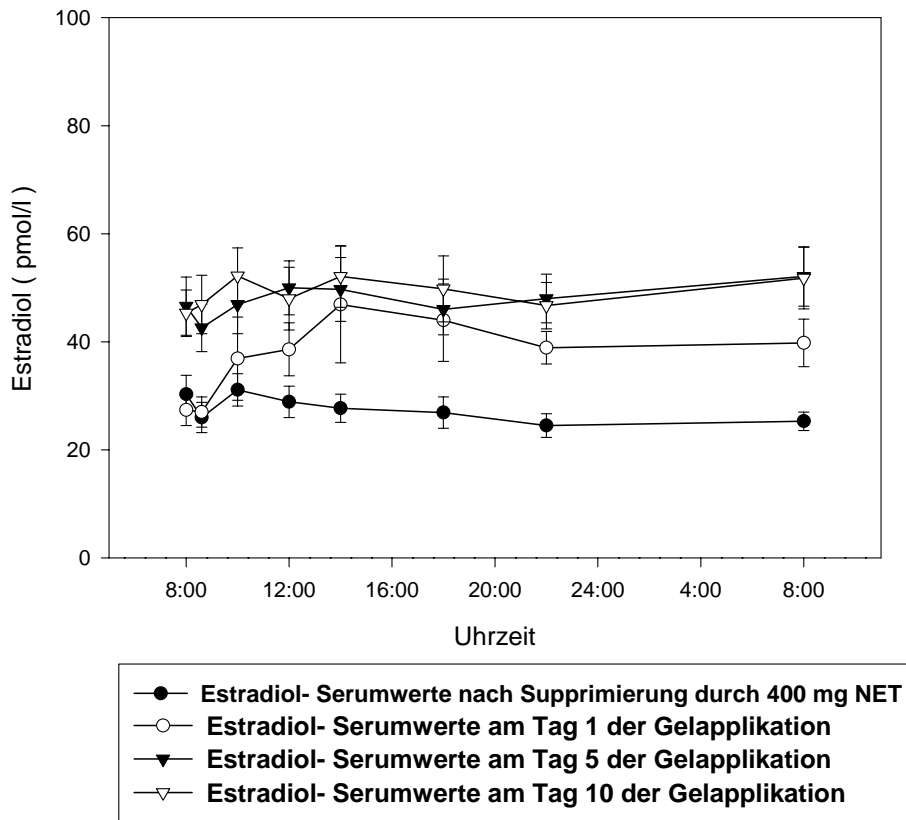


Abbildung 17

Estradiolserumwerte der Gruppe I vor und während der Gelanwendung in pmol/l

Nach der erfolgreichen NET-Supprimierung wurden am Tag 0 der Gruppe I durchschnittliche Maximalkonzentrationen (C max) für Estradiol von 34,6 pmol/l ± 10,4 (MW ± SD) erzielt. Am Tag 1 wurden nach einem signifikanten Anstieg durchschnittliche Maximalkonzentrationen für Estradiol von 54,1 pmol/l ± 38,4 (δ C max 19,5 pmol/l ± 38,5) (MW ± SD) deutlich. Am Tag 5 fand sich bei einem durchschnittlichen C max von 62,7 pmol/l ± 19,4 (δ C max 28,1 pmol/l ± 18,5) (MW ± SD) keine Signifikanz zu Tag 1. Ähnliche Konzentrationen des Tag 10 (65 pmol/l ± 22,4 und δ C max 30,4 pmol/l ± 22,1) (MW ± SD) boten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zu Tag 1 und 5 (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9

Maximale Estradiol-Gesamt-u. Nettokonzentrationen der Gruppe I in pmol/l

Parameter in pmol/l		1. Kinetiktag (Tag 0)	1. Tagesprofil (Tag1)	2. Tagesprofil (Tag 5)	3. Tagesprofil (Tag 10)
C max	MW	34,6	54,1*	62,7*	65,0*
	SD	10,4	38,4	19,4	22,4
	CV (%)	30,1	70,9	30,9	34,4
	Min	22	28	27	20
	Med	33	43*	68,5*	68*
	Max	62	180	92	97
	delta C max	MW		19,5	28,1
	SD		38,5	18,5	22,1
	CV (%)		197,4	65,8	72,6
	Min		-2	-7	-14
	Med		8	29	31
	Max		148	58	59

* Parameter unterscheiden sich signifikant ($P < 0,05$) von denen des 1. Kinetiktages

Die Fläche unter der Gesamtkonzentrationskurve (AUC) für Estradiol der Gruppe I stieg vom Tag 0 (630 pmol/l*h \pm 183 (MW \pm SD)) signifikant zum Tag 1 (960 pmol/l*h \pm 462 (MW \pm SD)) an. Zwischen der Flächenzunahme des Tages 5 (1158 nmol/l*h \pm 391 (MW \pm SD)) und des Tages 10 (1180 nmol/l*h \pm 415 (MW \pm SD)) war keine Signifikanz festzuhalten. Die Flächen waren annähernd gleich groß. Signifikant dagegen waren die Unterschiede dieser Tage zum Tag 1 (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10

Fläche unter der Estradiol -Gesamtkonzentrationskurve der Gruppe I in pmol/l*h

Parameter in pmol/l		1. Kinetiktag (Tag 0)	1. Tagesprofil (Tag1)	2. Tagesprofil (Tag 5)	3. Tagesprofil (Tag 10)
AUC (0-24)	MW	630	960*	1158*	1180*
	SD	183	462	391	415
	CV (%)	29	48	34	35
	Min	396	506	489	410
	Med	608	834	1106	1234
	Max	1041	2335	1890	1778

* Parameter unterscheiden sich signifikant ($P < 0,05$) von denen des 1. Kinetiktages

Die Serumestradiolkonzentrationen des 1. Kinetiktages und der Tagesprofile 1-3 zu den einzelnen Blutentnahmezeiten eines jeden Probanden der Gruppe I sind den Tabellen 34 und 35 im Anhang zu entnehmen.

9.4.4 DHT

Am 1. Kinetiktag (Tag 0) konnte die erwünschte Supprimierung der DHT-Konzentrationen im Tagesverlauf zwischen im Mittel $0,2 \text{ nmol/l} \pm 0,1$ (SD) und $0,3 \text{ nmol/l} \pm 0,2$ (SD) bestimmt werden. Die durchschnittliche Maximalkonzentration (C_{max}) der Gruppe I lag bei $0,3 \text{ nmol/l} \pm 0,2$ (SD).

Die durch die NET-Gabe supprimierten DHT-Spiegel der Gruppe I konnten während der Gelapplikation deutlich und signifikant angehoben werden. Der Konzentrationsverlauf entsprach dem des Testosteron; eine Akkumulation war auch hier zu erkennen. Da sich zwischen dem Tag 5 und Tag 10 kein signifikanter Konzentrationsunterschied offenbarte, ist hier eine weitere Akkumulation über den Tag 10 hinaus eher nicht anzunehmen. Da am Tag 10 der Anwendung bei 6 von 14 Probanden supraphysiologische Spiegel $> 2,9 \text{ nmol/l}$ auftraten, war dies als Hinweis für eine große transdermale Konversion von Testosteron zu DHT zu werten. Darüberhinaus zeigten sich am 10. Tag (3. Tagesprofil) erheblich interindividuell variierende DHT-Maximalspiegel von $0,7 \text{ nmol/l}$ bis zu $11,3 \text{ nmol/l}$. Am Tag 1 überschritten zunächst 3 Probanden den physiologischen Bereich mit Konzentrationen zwischen $3,2 \text{ nmol/l}$ und $11,1 \text{ nmol/l}$; am Tag 5 der Anwendung waren es 5 Probanden mit Konzentrationen zwischen $3,18 \text{ nmol/l}$ und $6,7 \text{ nmol/l}$.

In der Auswertung der durchschnittlichen DHT-Gesamtkonzentrationen im Tagesverlauf der Gruppe I konnten im Mittel zu keinem Zeitpunkt supraphysiologische Spiegel dargestellt werden. Durch die Applikation von 5 g Testosterongel täglich konnten die DHT-Konzentrationen im Tagesverlauf des Tag 0 zwischen im Mittel $0,2 \text{ nmol/l} \pm 0,1$ (MW \pm SD) und $0,3 \text{ nmol/l} \pm 0,2$, auf $0,3 \text{ nmol/l} \pm 0,2$ und $2,1 \text{ nmol/l} \pm 2,9$ (MW \pm SD) (Tag 1), $1,1 \text{ nmol/l} \pm 0,6$ und $2,2 \text{ nmol/l} \pm 1,8$ (MW \pm SD) (Tag 5) und letztendlich auf $1,4 \text{ nmol/l} \pm 1,4$ und $2,8 \text{ nmol/l} \pm 2,7$ (MW \pm SD) (Tag 10) in den physiologischen Bereich angehoben werden. Abbildung 18 stellt diesen Verlauf dar.

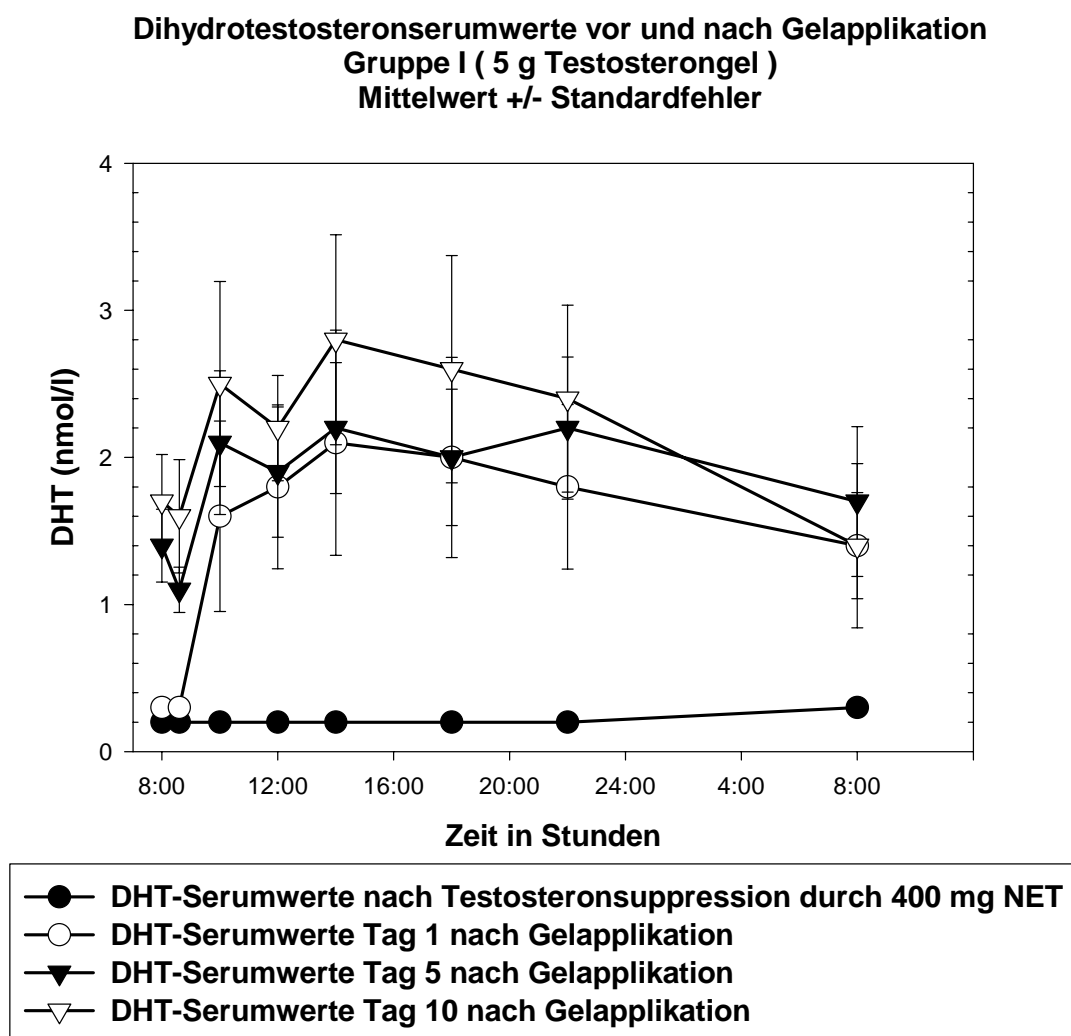


Abbildung 18

Dihydrotestosteronserumwerte der Gruppe I vor und während der Gelanwendung in nmol/l

Im Vergleich zu den mittleren maximalen Ausgangskonzentrationen (C max) für DHT nach NET-Supprimierung von $0,3 \text{ nmol/l} \pm 0,2$ kam es in der Gruppe I zu einem signifikanten Anstieg der maximalen, durchschnittlichen DHT-Konzentrationen (Cmax) am Tag 1 auf $2,5 \text{ nmol/l} \pm 3,0$ ($\delta \text{ C max } 2,2 \text{ nmol/l} \pm 2,9$) (MW \pm SD), am Tag 5 auf $3,0 \text{ nmol/l} \pm 2,2$ ($\delta \text{ C max } 2,7 \text{ nmol/l} \pm 2,1$) (MW \pm SD) und am Tag 10 auf $3,4 \text{ nmol/l} \pm 3,1$ ($\delta \text{ C max } 3,1 \text{ nmol/l} \pm 3,0$) (MW \pm SD), wobei beim Anstieg von Tag 1 auf 5 und von Tag 5 auf 10 keine Signifikanz darstellbar war (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11

Maximale DHT-Gesamt-u. Nettokonzentrationen der Gruppe I in nmol/l

Parameter in nmol/l		1. Kinetiktag (Tag 0)	1. Tagesprofil (Tag1)	2. Tagesprofil (Tag 5)	3. Tagesprofil (Tag 10)
C max	MW	0,3	2,5*	3,0*	3,4*
	SD	0,2	3,0	2,2	3,1
	CV (%)	66,6	120,0	73,3	91,1
	Min	0,1	0,4	0,9	0,7
	Med	0,3	1,4	2,3	2,7
	Max	0,9	11,1	6,9	11,3
delta C max	MW		2,2*	2,7*	3,1*
	SD		2,9	2,1	3,0
	CV (%)		131,8	77,8	96,7
	Min		0,2	0,6	0,3
	Med		1,1	2,1	2,2
	Max		10,6	6,4	10,8

* Parameter unterscheiden sich signifikant ($P < 0,05$) von denen des 1. Kinetiktages

Die durchschnittliche Fläche unter der Gesamt-Konzentrationskurve (AUC) für DHT stieg in der Gruppe I bereits vom Tag 0 vor erster Gelanwendung signifikant von durchschnittlich $5,6 \text{ nmol/l} \cdot \text{h} \pm 3,1$ auf $40,7 \text{ nmol/l} \cdot \text{h} \pm 51,0$ (MW \pm SD)(Tag 1) an. Weder der Anstieg von Tag 1 auf Tag 5 noch die Flächenzunahme des Tages 5 ($47,4 \text{ nmol/l} \cdot \text{h} \pm 37,0$ (MW \pm SD)) auf die des Tages 10 ($53,3 \text{ nmol/l} \cdot \text{h} \pm 49,3$ (MW \pm SD)) war signifikant. Signifikant dagegen stellten sich die Unterschiede dieser Tage zum Tag 0 dar (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12

Fläche unter der DHT -Gesamtkonzentrationskurve der Gruppe I in nmol/l*h

Parameter in nmol/l		1. Kinetiktag (Tag 0)	1. Tagesprofil (Tag1)	2. Tagesprofil (Tag 5)	3. Tagesprofil (Tag 10)
AUC (0-24)	MW	5,6	40,7*	47,4*	53,3*
	SD	3,1	51,0	37,0	49,3
	CV (%)	55,3	125,3	78,1	92,5
	Min	2,0	6,3	14,5	8,0
	Med	4,6	24,9	29,0	44,9
	Max	12,5	202,9	142,8	198,1

* Parameter unterscheiden sich signifikant ($P < 0,05$) von denen des 1. Kinetiktages

Die Serum-DHT-Konzentrationen des 1. Kinetiktages und der Tagesprofile 1-3 zu den einzelnen Blutentnahmezeiten eines jeden Probanden der Gruppe I sind den Tabellen 36 und 37 im Anhang zu entnehmen.

Da in der Gruppe II unzureichende Testosteronspiegel erzielt wurden, wurde auf eine Bestimmung der DHT-Spiegel und der entsprechenden Parameter in dieser Gruppe gänzlich verzichtet.

9.4.5 SHBG

Vor der Supprimierung mit NET lagen die Serum-Konzentrationen der Gruppe I für SHBG im Mittel bei 40,7 nmol/l \pm 27,5 (SD). Nach der Supprimierung sanken sie kontinuierlich und signifikant auf Mittelwerte von 27,5 nmol/l \pm 18,8 (SD) (Tag 0, 1. Kinetiktag vor der Gelanwendung) bzw. auf 20,8 nmol/l \pm 22,1 (SD) des 3. Tagesprofil ab (vgl. Abbildung 19 und Tabelle 39 im Anhang). Anzunehmen ist, daß durch die niedrigeren, sinkenden SHBG –Spiegel auch tendenziell geringere Testosteronkonzentrationen analysierbar waren. Eine Bestimmung des freien Testosteron, welche im Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt wurde, hätte diese Annahme bestätigen können.

Die Serum-SHBG-Konzentrationen des 1. Kinetiktages und der Tagesprofile 1-3 eines jeden Probanden der Gruppe I ist der Tabelle 39 im Anhang zu entnehmen.

Da in der Gruppe II unzureichende Testosteronspiegel erzielt wurden, wurde auf eine Bestimmung der SHBG-Spiegel in dieser Gruppe verzichtet.

Gruppe I
SHBG-Serumkonzentrationen zur
Screening-Untersuchung und im Verlauf
der Gelapplikation
(Mittelwert +/- Standardabweichung)

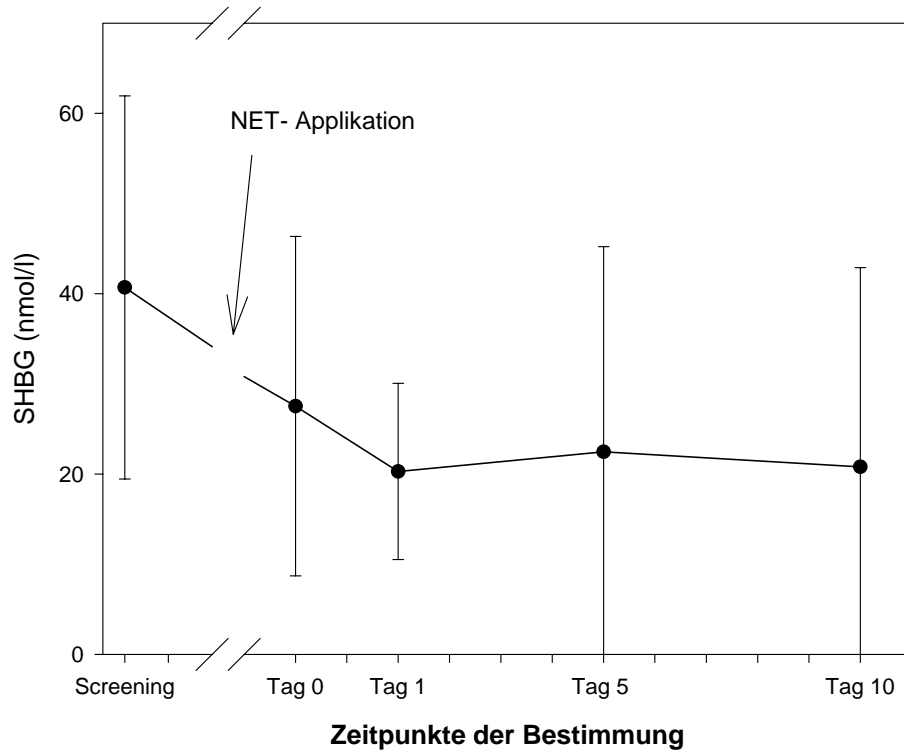


Abbildung 19

SHBG-Serumwerte der Gruppe I vor und während der Gelapplikation in nmol/l

9.4.6 FSH

Auch FSH wurde fortdauernd und effektiv über den Zeitraum der Anwendung supprimiert. Der Mittelwert für FSH der Gruppe I beim Screening betrug $3,2 \text{ U/L} \pm 1,3$ (MW \pm SD) und sank signifikant bis zum 3. Tagesprofil auf einen Mittelwert von $0,3 \text{ U/L} \pm 0,2$ (MW \pm SD) (vgl. Tabelle 13). Bei 10 von 14 Probanden lag der FSH-Spiegel am Tag 10 unterhalb der Nachweisgrenze. Bei der statistischen Auswertung wurden die Konzentrationen unter der Nachweisgrenze für FSH auf $0,24 \text{ U/L}$ festgelegt (vgl. Tabelle 13).

Da in der Gruppe II unzureichende Testosteronspiegel erzielt wurden, wurde auf eine Bestimmung der FSH-Spiegel in dieser Gruppe verzichtet.

9.4.7 PSA

Zu keinem Zeitpunkt ist ein erhöhter PSA-Wert ($> 4 \text{ ng/ml}$) festgestellt worden. Beim Screening lag die maximale Konzentration bei $1,7 \text{ ng/ml}$ bei einem Mittelwert von $0,6 \text{ ng/ml} \pm 0,4$ (MW \pm SD), nahezu unverändert fand sich ein Mittelwert von $0,5 \text{ ng/ml} \pm 0,3$ (SD) am 3. Tagesprofil nach 10-tägiger Gelanwendung. Die Höchstkonzentration bezifferte sich auf $1,5 \text{ ng/ml}$. Ein Anstieg des PSA-Wertes unter der Substitution fand sich nicht (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13

FSH in U/L und PSA in ng/ml zum Zeitpunkt des Screening und 3. Tagesprofils der Gruppe I

Proband Nr.	FSH (1-7 U/L)	FSH (1-7 U/L)	PSA (< 4ng/ml)	PSA (< 4ng/ml)
	Screening	3. Tagesprofil	Screening	3. Tagesprofil
1	3,9	0,42	1,7	1,53
2	3	0,24	0,4	0,35
3	3,5	0,24	0,3	0,3
4	3,6	0,24	0,4	0,3
5	3	0,24	0,3	0,29
6	3,7	0,24	0,5	0,52
7	2,4	0,24	0,4	0,85
8	1,1	0,24	0,6	0,5
9	6,7	0,24	0,7	0,37
10	3,9	0,24	0,5	0,45
11	2,1	0,51	0,6	0,48
12	2,5	n.d.	0,7	nd
13	1,7	0,24	0,7	0,6
14	3,7	0,91	0,9	0,44
N	14	13	14	13
MW	3,2	0,3	0,6	0,5
SD	1,3	0,2	0,4	0,3
CV%	0,41	0,66	66,7	60,0
Min	1,1	0,24	0,3	0,3
Median	3,25	0,24	0,6	0,5
Max	6,7	0,91	1,7	1,5

(Zur statistischen Auswertbarkeit mußten die FSH-Werte unterhalb der Nachweisgrenze von 0,25 U/L auf 0,24 U/L festgelegt werden)

9.5 Testosteronwerte nach Kontamination

Die wichtige Fragestellung der möglichen Testosteron-Kontamination unbeteiligter Zweiter im Sinne einer ungewollten Übertragung durch den Testosterongel-Anwender konnte im Rahmen dieser Studie beantwortet werden.

Nachdem das Gel völlig getrocknet und der Alkohol evaporiert war, erfolgte die Gelübertragung, wobei jeweils eine Subgruppe (Ia, IIa) sich zuvor die applizierten Hautareale abwusch, in den beiden anderen Subgruppen direkt nach Evaporation der Hautkontakt erfolgte. Eine Übertragung im Sinne eines messbaren, klinisch relevanten Testosteronanstieges der Empfänger zeigte sich weder in der Spender-Gruppe, der sich vor Hautkontakt waschenden Probanden, noch in der Gruppe der nicht-waschenden Probanden.

Vor der Übertragung des Gels durch Reiben des Unterarms des gelanwendenden waschenden/nicht waschenden Probanden auf den Rücken des Empfängers zeigten sich deutlich supprimierte Serumtestosteronwerte der Empfänger: Gruppe I $3,2 \text{ nmol/l} \pm 1,3$ (MW \pm SD) und Gruppe II $2,6 \text{ nmol/l} \pm 0,7$ (MW \pm SD) im Mittel um 8.00 Uhr vor Hautkontakt. Nach Hautkontakt wurden weder in der Gruppe I noch in der Gruppe II die Testosteronausgangswerte der Empfänger überschritten. Da in keiner Subgruppe ein Anstieg des Testosteronserumspiegels gemessen werden konnte, waren somit auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen. Auch bei der Beobachtung der Parameter der individuellen Probanden zeigten sich keine Hinweise auf kontaminationsbedingte Testosteronserumspiegel.

Ein deutlich erhöhter Serum-Testosteronwert von $9,2 \text{ nmol/l}$ war direkt nach dem Hautkontakt bei Proband 20 (Gruppe II) gemessen worden. Die übrigen Bestimmungen 30 Minuten und 2 Stunden nach Hautkontakt entsprachen denen vor Hautkontakt. Da bei diesem Probanden darüberhinaus während seiner eigenen Gelanwendung die erhobenen Hormonwerte deutlich unterhalb dieses einmalig erhöhten Wertes lagen, ist trotz aller eingehaltenen Vorsichtsmaßnahmen von einer Kontamination des venösen Zugangs mit dem Testosterongel ausgegangen worden. Dementsprechend wurde dieser Messwert nicht in die Analytik eingeführt.

Die Tabellen 40 und 41 im Anhang sowie die Abbildung 20 geben den beschriebenen Sachverhalt wieder.

Zusammenfassend kann aus diesen Ergebnissen geschlossen werden, daß nach Evaporation des Alkohols unabhängig davon, ob die betroffenen Hautareale zuvor mit

Wasser und Seife abgewaschen wurden, eine ungewollte Kontamination anderer Personen nicht zu erwarten ist.

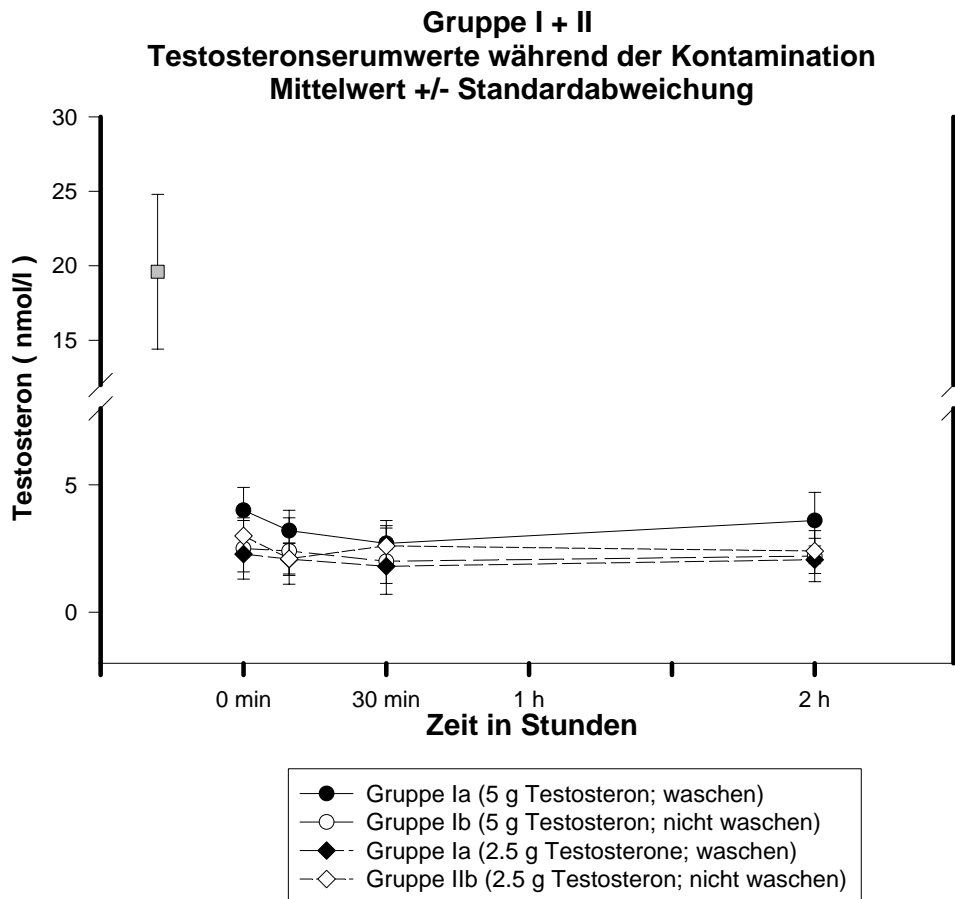


Abbildung 20

Testosteronserumwerte der Gruppe I+ II während der Kontaminationsstudie in nmol/l

9.6 Hormonwerte nach der Gelanwendung

Bereits 3 Tage nach der letzten Gelapplikation fanden sich erneut hypogonadale Serumhormonwerte, die mit den Ausgangswerten nach der NET-Gabe vor Gelanwendung vergleichbar waren.

Das Testosteron lag für beide Gruppen im Mittel bei 4,7 nmol/l ($\pm 3,4$ (SD)), LH bei 1,2 U/L ($\pm 1,5$ (SD)) und FSH bei 0,5 U/L ($\pm 0,6$ (SD)). Es bewies sich ein Fortbestehen einer suffizienten Gonadotropinsuppression nach NET-Gabe mit entsprechender verminderter endogener Testosteronsynthese. Darüberhinaus konnte hierdurch die kurze Halbwertszeit und somit die gute Steuerbarkeit der Therapie mit dem Testosterongel bestätigt werden (vgl. Tabelle 14).

Tabelle 14

Hormonwerte 3 Tage nach der letzten Gelapplikation der Gruppen I+ II

Proband Nr.	LH (2-10 U/L)	FSH (1-7 U/L)	Testosteron (> 12nmol/)	SHBG (11-71 nmol/L)	Östradiol (< 250pg/L)	PSA (< 4ng/ml)
1	0,81	0,41	3,02	8,6	21,2	1,53
2	0,12	0,25	2,88	96,6	28,6	0,35
4	3,92	0,96	4,15	30,9	21,3	0,2
5	0,12	0,25	6,9	17,4	26,3	0,27
6	0,2	0,25	2,96	23,7	35,4	0,38
7	0,69	0,25	3,09	8	34,9	0,66
8	0,12	0,25	4,41	7,6	46,6	0,4
9	2,69	0,68	1,91	33,2	20,9	0,41
10	0,18	0,25	5,18	21,1	25,1	0,36
11	0,12	0,25	19,14	7	51,9	0,58
12	0,12	0,25	3,11	13,6	27,8	0,63
13	2,93	0,48	5,66	19,7	25	0,42
14	5,1	3,06	5,32	8,3	28,3	0,48
15	2,33	0,62	4,71	24,6	26,3	0,46
16	1,21	0,33	7,54	23,5	23,3	0,26
17	0,41	0,25	2,21	13	nd	0,25
18	0,12	0,25	6,7	8,2	44,6	0,65
19	1,57	0,81	2,81	14,1	nd	0,24
20	0,88	0,25	1,87	17,9	29,4	0,37
21	0,12	0,25	3,77	19,9	31,1	0,27
22	0,21	0,25	3,8	7,7	38,2	0,77
23	3,39	0,37	3,13	10,3	17,8	0,96
24	2,76	1,07	8,11	18,8	41,3	1
25	0,12	0,25	3,62	19,1	29,2	0,37
27	0,93	0,4	2,6	14,1	21,4	0,32
28	0,12	0,25	3,88	12	25,3	0,35
N	26,0	26,0	26,0	26,0	24,0	26,0
MW	1,2	0,5	4,7	19,2	30,1	0,5
SD	1,5	0,6	3,4	17,4	8,9	0,3
CV%	125	120	72,3	90,6	29,6	60
Min	0,1	0,3	1,9	7,0	17,8	0,2
Median	0,6	0,3	3,8	15,8	28,1	0,4
Max	5,1	3,1	19,1	96,6	51,9	1,5

9.7 Abschlußuntersuchung

Die Abschlußuntersuchungen der jeweiligen Gruppen fanden 17 (Gruppe I) bzw. 19 (Gruppe II) Tage nach der letzten Gelanwendungen statt.

Im Falle abweichender, klinisch relevanter Befunde wurden Nachuntersuchungen bis zum Erreichen der Ausgangswerte vorgenommen.

9.7.1 Vitalparameter, körperliche Untersuchungsergebnisse, allgemeine Angaben

Sowohl während der Kinetiktage als auch zum Zeitpunkt der Abschlußuntersuchung konnten keine signifikanten Abweichungen des Blutdruckes, der Herzfrequenz oder des körperlichen Untersuchungsbefundes festgehalten werden.

9.7.2 Laborparameter

9.7.2.1 Routinelabor und Urinanalyse

Es konnten keine klinisch relevanten Abweichungen, Änderungen oder Tendenzen der Blutwerte und Urinanalyse zwischen den Screeningergebnissen und der Abschlußuntersuchung gefunden werden (vgl Tabellen 22-25 im Anhang).

9.7.2.2 Hormonwerte

Bei der regulären Abschlußuntersuchung etwa 4 Wochen nach der NET-Supprimierung boten nur 8 von 26 Probanden Serumtestosteronwerte im Referenzbereich. In der 1. Nachuntersuchung (etwa 8 Wochen nach NET) hatten 13 von 26, in der 2. Nachuntersuchung (etwa 12 Wochen nach NET) 25 von 26 Probanden und in der 3. Nachuntersuchung (5 Monate nach NET) 26 von 26 Probanden normwertige Hormonspiegel wiedererlangt (vgl. Tabellen 20-21 im Anhang).

Im Durchschnitt erlosch die NET-Suppression nach 54,8 Tagen ($\pm 23,8$) (MW \pm SD) postinjektionem; bei einem Probanden waren bereits nach 27 Tagen wieder normwertige Androgenspiegel zu finden. Allerdings unterlag demgegenüber ein Patient einer 131-tägigen Suppression.

Die Nachuntersuchungstermine sind zum Teil interindividuell vereinbart worden und die Folgehormonbestimmungen liegen meist in 4 Wochenabständen, so daß das Wiedererreichen eines normogonadotropen Eugonadismus mutmaßlich innerhalb des Zeitfensters der Bestimmungen stattfand. Somit sind die Berechnungen des Mittelwertes und seiner Standardabweichung hinsichtlich des Wiedererreichen des normogonadotropen Eugonadismus nicht sicher bestimmbar.

Sinn dieser Abschlußuntersuchung bzw. der Nachuntersuchungen war vielmehr die Gewährleistung der Wiederherstellung der Ausgangswerte der Probanden und des Nachweises der Unversehrtheit der Gesundheit der Probanden bei Ausscheiden aus der Studie.

9.8 Applikationsort

Die Wahl des Applikationsortes war beliebig unter Aussparung übermäßig behaarter Hautareale und insbesondere der Skrotalhaut.

20 der 26 Probanden applizierten das Gel an sämtlichen Studientagen ausschließlich auf den Bauch.

Zusammenfassend wurde das Gel 248 mal auf den Bauchbereich, davon in 10 Fällen zusätzlich noch auf den Lendenbereich und 4 Fällen auf den rechten Unterarm aufgetragen (bei insgesamt 260 Studientagen). Die übrigen Applikationsstellen und deren Häufigkeit waren wie folgt: Oberschenkel 1 mal, Unterarm 4 mal, einen oder beide Oberarme 7 mal (mit einbezogen 2 mal Schulter und 2 mal die Unterarme). Ein Bezug zwischen Applikationsort und Hormonserumspiegel war nicht ersichtlich.

9.9 Unerwünschte Ereignisse

Es traten insgesamt sechs unerwünschte Ereignisse auf, von denen vier von leichter und zwei von mäßiger Intensität waren. Bei mehreren Probanden wurden keine unerwünschten Ereignisse, die eine vorzeitige Beendigung der Studie hätte bedingen können, beobachtet.

9.9.1 Unerwünschte Ereignisse nach NET-Supprimierung

Als Folge der intramuskulären Injektion von NET berichtete ein Patient unmittelbar postinjektionem über Schmerzen im Bereich des Nervus Gluteus superior und im

Oberschenkel rechts lateral mit Ausstrahlung in den rechten Zeh. Neurologische Ausfälle, Hypästhesien oder Paresen waren nicht nachweisbar. Eine orale medikamentöse Therapie mit Diclofenac 150 mg führte rasch zur Linderung der Schmerzen. Zum Ende der Studie war der Patient auch ohne Schmerzmedikation völlig beschwerdefrei. Eine weitere Diagnostik und Therapie war somit nicht notwendig.

Die von 6 Probanden berichtete reversible Reduktion der Libido war durch die notwendige Gonadotropin-Suppression bedingt. Diese war zu erwarten, und diesbezüglich wurden die Probanden im Rahmen der Patientenaufklärung informiert.

9.9.2 Unerwünschte Ereignisse unter Gelanwendung

Das Auftreten eines Hauterythems nach der Gelapplikation ist mit dem Auftragen des Gels in Verbindung zu bringen. Allerdings ist ein allergisch bedingtes Auftreten eher unwahrscheinlich, da das Erythem nur vorübergehend und zu späteren Anwendungstagen nicht mehr zu finden war.

9.9.3 Sonstige unerwünschte Ereignisse

Kurzfristige febrile Temperaturen und Schwindel im Sinne eines grippalen Infektes sind eher unwahrscheinlich als Gelanwendungsfolge zu betrachten.

9.10 Schwerwiegende und/oder unerwartete unerwünschte Ereignisse

Todesfälle, andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder andere signifikante unerwünschte Ereignisse traten nicht auf.

9.11 Abweichungen vom Prüfplan

Abweichungen vom Prüfplan, die die Auswertbarkeit der Studie hätten in Frage stellen können, sind nicht aufgetreten.

Zu allen Zeitpunkten konnten bei allen Probanden Serumproben abgenommen werden. Aufgrund des z. T. relativ geringen Probenvolumens konnte bei vereinzelt Serumproben keine DHT-Messung durchgeführt werden.

Der Gelübertragungsversuch wurde bei Proband 28 aus beruflichen Gründen nach beendeter Gelanwendung unter noch hypogonadalen Hormonparametern vorgenommen.

27 Probanden wurden zunächst in die Studie aufgenommen. Da am Tag der NET-Supprimierung ein zur Gruppe I randomisierter Proband nicht erschien, trug Proband 16 der Gruppe II anstatt 2,5 g 5 g Testosterongel auf, um die Unterarmgruppengröße der Gruppe I von 7 Probanden aufrecht zu halten und die Auswertbarkeit der Studie nicht zu gefährden. Die endgültige Teilnehmerzahl betrug somit 26 Probanden.

10 Diskussion

Es galt in dieser Studie, ein Testosterongel auf seine Effektivität als exogenes Testosteron-Substitutionpräparat bei Hypogonadismus zu untersuchen.

Neben den bereits in Deutschland erhältlichen Präparaten wie Hautpflaster, Kapseln, intramuskulär zu applizierende Injektionsampullen sollte das von der Firma Wolff, Bielefeld entwickelte Gel (2,5 % reines Testosteron) eine alternative, perkutane Darreichungsform darstellen. In den USA war bereits ein Testosterongel (Androgel®) mit gutem Erfolg für Patienten zugelassen.

Zur Messbarkeit der exogenen Testosteronresorption mußte zuvor die endogene Testosteronsynthese durch das Gestagen NET (400 mg, intramuskulär) via Gonadotropinsuppression aufgehoben werden.

Die Suppression wurde am 1. Kinetiktag durch Bestimmung der Hormonwerte überprüft, und im folgenden sollte das Testgel über einen Zeitraum von 10 Tagen auf die Haut aufgetragen werden. An den Applikationstagen 1,5 und 10 wurde erneut ein Hormontagesprofil zur Überprüfung des effektiv resorbierten Testosteron erstellt.

Weitere Fragestellungen wie eine Dosisreduktion um 50 %, der Einfluß des Abwaschens des Gels 10 Minuten nach Auftragen auf die Pharmakokinetik und das Risiko einer möglichen ungewollten Gel-Übertragung auf Zweite mit messbarem Serumtestosteronanstieg waren zu klären.

Die physiologische, endogene Testosteronsynthese unterliegt einer diurnalen Regulation [Vermeulen 1993] und ist durch eine exogene Testosteronsubstitution beeinflussbar, wodurch die Differenzierung zwischen endogenem und exogenem Testosteron sowie die Bestimmung seiner Kinetik bei gesunden eugonadalen Männern erschwert ist [Rolf et al. 1999]. Da selbst auch eine kurze Anwendung eines hochdosierten Testosteronpräparates bei Frauen, die aufgrund ihrer niedrigen Testosteronkonzentrationen die notwendigen Voraussetzungen zur Beurteilung der exogenen Testosteronzufuhr bieten, zu Nebenwirkungen wie Virilisierung, Hirsutismus oder Klitorishypertrophie führt, sind derartige Studien aus ethischen Gründen nicht umsetzbar.

In früheren Studien zur Entwicklung männlicher Kontrazeptionsformen zeigte sich, daß das Gestagen Norethisteronenanthat (NET) in einer Dosierung von 200 mg intramuskulär eine langandauernde, nahezu nebenwirkungsfreie Suppression der Hormone LH, FSH und Testosteron bewirkt [Kamischke et al. 2000, Kamischke et al. 2001]. Bisher fand dieses Gestagen schon seit Jahren in der Langzeit-Kontrazeption der Frau Verwendung.

In Anlehnung dieser Erkenntnisse wurde für diese klinische Studie ein Modell zur Herstellung eines künstlichen und vorübergehenden Hypogonadismus bei jungen, gesunden Männer im Alter von 18-45 Jahren durch die einmalige intramuskuläre Injektion von 400 mg Norethisteronenanthat (NET) zur notwendigen Gonadotropinsuppression entworfen. Gleichzeitig stellte dieses Modell hinsichtlich der Studienfragestellung durch die einmalige Injektion eine sinnvolle Alternative zu dem Modell der täglichen Applikation eines Gonadotropin-Releasing-Hormon-Antagonisten dar [Rolf et al. 1999]. Weitere, zukünftige Fragestellungen zur Beurteilung anderer Medikamente oder exogener Hormone ließen sich auf dieser Grundlage bearbeiten [Rolf et al. 2002].

Nach der NET-Injektion wurde bei allen Probanden eine deutliche Suppression der Gonadotropin- und Testosteronserumkonzentration beobachtet.

Die durchschnittliche LH-Serumkonzentration sank von initial $4,4 \pm 1,5$ U/l zum Zeitpunkt vor der NET-Gabe auf $0,5$ U/l $\pm 0,4$. Bei einem Probanden war zum Zeitpunkt des 1. Kinetiktages LH nicht mehr nachweisbar ($< 0,12$ U/l), am Tag 10 (3. Tagesprofil) bereits bei 10 von 14 Probanden. Der Mittelwert für FSH beim Screening betrug $3,2$ U/L $\pm 1,3$ und sank signifikant bis zum 3. Tagesprofil auf einen Mittelwert von $0,3$ U/L $\pm 0,2$. Bei 10 von 14 Probanden lag auch hier der FSH-Spiegel am Tag 10 unterhalb der Nachweisgrenze.

Der durchschnittliche Serumtestosteronspiegel aller Probanden betrug $19,6$ nmol/l $\pm 5,2$ im Rahmen der Screeninguntersuchung. Im Vergleich dazu ließ sich am 1. Kinetiktag nach der Supprimierung ein deutlicher, laborchemischer Hypogonadismus (< 12 nmol/l) bei einem Mittelwert $2,1$ nmol/l ± 1 beweisen.

Somit lagen vor der ersten Gelanwendung die Testosteron-, LH- und FSH-Spiegel im erwünschten, hypogonadalen Bereich (< 12 nmol/l bzw. < 2 U/l bzw. < 1 U/l). Die Grundlage zur Messbarkeit des Testosteron-Testgels ohne Einfluß des endogenen Testosteron durch Aufhebung der endogenen Sekretion war geschaffen. Weitere Bestimmungen dieser Parameter im Fortlauf der Studie bestätigten eine Suppression über den gesamten Zeitraum der Gelanwendung.

Der artifiziell hergestellte Hypogonadismus war bei allen 26 Probanden passager und vollständig reversibel.

Die NET-Suppression erlosch im Mittel nach $54,8$ Tagen ($\pm 23,8$) postinjektionem; bei einem Probanden waren bereits nach 27 Tagen wieder normwertige Androgenspiegel zu finden. Allerdings unterlag demgegenüber ein Patient einer 131-tägigen Suppression.

Die Nachuntersuchungstermine sind zum Teil interindividuell vereinbart worden und die Folgehormonbestimmungen lagen meist in 4 Wochenabständen, so daß das

Wiedererreichen eines normogonadotropen Eugonadismus mutmaßlich innerhalb des Zeitfensters der Bestimmungen stattfand. Somit sind die Berechnungen des Mittelwertes und seiner Standardabweichung hinsichtlich des Wiedererreichen des normogonadotropen Eugonadismus nicht vollkommen korrekt. Kamischke et al. [2000] belegte eine Testosteronsuppression nach der einmaligen Gabe von 200 mg NET über 29 bzw. 35 Tage. Diese Ergebnisse wurden unter der Annahme einer Proportionalität zwischen der Dosis des NET und der Zeitdauer der Suppression in der aktuellen Studie bestätigt.

Als Folge der intramuskulären Injektion von NET berichtete ein Patient unmittelbar postinjektionem über Schmerzen im Bereich des Nervus glutaeus superior und im Oberschenkel rechts lateral mit Ausstrahlung in den rechten Zeh. Eine orale medikamentöse Therapie mit Diclofenac 150 mg führte rasch zur Linderung der Schmerzen. Zum Ende der Studie war der Patient auch ohne Schmerzmedikation völlig beschwerdefrei. Eine weitere Diagnostik und Therapie war somit nicht notwendig.

Eine Reduktion der Libido bei diesem Probanden war durch die notwendige Gonadotropin-Suppression bedingt und nach Wiedererreichen eines Eugonadismus auch aufgehoben.

Klinisch relevante Abweichungen der Serumchemie, des Blutbildes und Vitalzeichen konnten zu keinem Zeitpunkt gefunden werden. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die früheren Ergebnisse, wonach NET eine effektive, nebenwirkungsarme Gonadotropinsuppressionsform darstellt.

In vielen Studien zu der meist üblichen Standardsubstitution mit dem intramuskulären Präparat Testosteron-Enanthat oder -Cypionat wurden stark schwankende Testosteronkonzentrationen nach Applikation beobachtet. Initial kam es insbesondere bei Testosteron-Enanthat zu deutlichen supraphysiologischen Spiegeln mit bis zu 78 nmol/l [Nieschlag et al. 1976, Anderson et al. 1996]. Im folgenden sank die Konzentration zügig ab und erreichte 12-14 Tage nach der Injektion wieder die Ausgangswerte bzw. unterschritt diese [Nieschlag et al. 1976, Schulte-Beerbühl et al. 1980, Snyder et al. 1980]. Gegenstand der Forschung ist die Entwicklung einer intramuskulären Langzeit-Depot-Substitution. Nieschlag et al. [1999] beschrieb in einer Studie über 24 Wochen mit 13 hypogonadalen Probanden durch eine viermalige intramuskuläre Substitutionstherapie mit Testosteron-Undecanoat (1000 mg, i.m.) im 6 Wochenintervall das Erreichen physiologischer Testosteronkonzentrationen über einen Zeitraum von 6 Wochen, die nicht unter den Schwellenwert sanken. Supraphysiologische Konzentrationen traten hingegen nur diskret und von kurzer Dauer nach der 3. und 4. Applikation auf. Diese Therapieform

wurde von allen Probanden gut toleriert. Eine Vergrößerung der Intervalle über 6 Wochen hinaus sei möglich.

Von Eckardstein et al [2002] veröffentlichte die Ergebnisse einer klinischen Studie, in der über einen Zeitraum von 3,2 Jahren bei 7 hypogonadalen Probanden die intramuskulären Injektionsintervalle mit Testosteron-Undecanoat kontinuierlich auf 12 Wochen (nach der 10. Injektion) erweitert wurden. Nach der 13. Injektion stellte sich nach 1 Woche eine Maximaltestosteronserumkonzentration von $32.0 \text{ nmol/l} \pm 11.7$ ein, danach folgte ein steady-state. Vor der nächsten Injektion 12 Wochen nach der letzten betrug die Durchschnittskonzentration $12.6 \text{ nmol/l} \pm 3.7$. Bei guter Verträglichkeit änderten sich das Körpergewicht, das Hämoglobin, die Blutfette, das PSA sowie das Prostatavolumen nicht signifikant.

Verglichen mit der konventionellen Therapie mit Testosteron-Enanthat oder -Cypionat, die 2-3 wöchentliche Injektionsintervalle notwendig machte und supraphysiologische Konzentrationen aufwies, stellte die Applikationsform mit Testosteron-Undecanoat, die keine supraphysiologischen Spiegel verursachte und einen 12 Wochen-Intervall erlaubte, eine gute alternative Substitutionsform dar. Die Markteinführung einer Substitutionsform mit einer anhaltenden Depot-Wirkung ohne Entwicklung der für den Patienten unangenehmen starken Konzentrationsschwankungen und klinisch relevanter Nebenwirkungen als Alternative zu den bereits erhältlichen Präparaten ist wünschenswert. Insbesondere bei der oralen Darreichungsform des Testosteron-Undecanoat traten wegen der erheblich unterschiedlichen Resorption, die durch viele Faktoren beeinflusst wird, unvorhersehbare, maximale Konzentrationsschwankungen auf. Nach Erreichen initialer Spiegel von $17-96 \text{ nmol/l}$ fielen diese auch hier rasch unter den Schwellenwert [Schürmeyer et al. 1983, Conway et al. 1988].

Für den diese Präparate anwendenden Patienten stellten diese stark schwankenden Testosteronkonzentrationen mit Über- und Unterschreiten des Referenzbereiches eine erhebliche Belastung der Stimmungslage dar.

Ohne derartige Konzentrationsschwankungen ließe sich eine effektive und konstante Testosteronsubstitution durch transdermale Darreichungsformen erzielen.

In den folgenden Studien zur Testosteronsubstitution mittels nicht-skrotaler, transdermal-therapeutischer Systeme fanden $12,8 \text{ mg}$ Testosteron-enthaltene Pflaster, Androderm® (Freigabe von $2,6 \text{ mg}$ Testosteron/Tag) Verwendung.

Meikle et al. [1992] wies durch die Anwendung von 2 Pflastern Androderm® ($25,6 \text{ mg}$ Testosteron) an hypogonadalen Probanden physiologische Serumkonzentrationen

sämtlicher Hormonwerte wie Testosteron, seiner Metabolite und der entsprechenden Quotienten DHT bzw. Estradiol zu Testosteron nach. Insbesondere das die Quotienten innerhalb der Referenzbereiche verblieben stellte sich vorteilig gegenüber den skrotalen Pflastern dar.

Nach Erreichen maximaler Serumkonzentrationen für Testosteron von C_{max} 44,1 nmol/l \pm 4,8 (δC_{max} : 38,3 nmol/l \pm 3,9) folgte ein konstanter Spiegel von 16,9 nmol/l \pm 2,9 . Es kam zu einer physiologischen, biphasischen Rhythmik, da die Pflaster am Abend geklebt wurden. In seiner Folgestudie (Phase III) zur Beurteilung der Abhängigkeit vom Applikationsort zeigte Meikle et al. [1996], daß unter gleichen Voraussetzungen mit 25,6 mg Androderm® maximale Netto-Serumkonzentrationen δC_{max} von 24,2 nmol/l \pm 10,4 8 Stunden nach der Applikation erzielt wurden. Im Anschluß folgte erneut ein steady state von 18,1 nmol/l \pm 7,5.

Ähnlich wie in der ersten Studie sanken die Serumwerte nach Beendigung der Substitution rasch auf die Initialwerte zurück.

Mazer et al. [1992] und Arver et al. [1997] veröffentlichten vergleichbare Ergebnisse. Auch hier konnten unter einer biphasischen Rhythmik physiologische Konzentrationen für Testosteron und seine Metaboliten erzielt werden. Durch die verwendeten Enhancer der Pflaster zur transdermalen Penetrationsbeschleunigung traten allerdings in Abhängigkeit vom Präparat bei bis zu 33 % mäßige Hautirritationen und bei bis zu 15 % allergische Kontaktreaktionen auf. Auch Bhasin et al. [1997] und Yu et al. [1997a, 1997b] beschrieben diese unerwünschte Nebenwirkung.

In den folgenden Studien zur Testosteronsubstitution mittels skrotaler, transdermaltherapeutischer Systeme fanden 5-15 mg Testosteron-enthaltene Pflaster (Freigabe von 1,2 –3,6 mg Testosteron/Tag) Verwendung.

Bals-Pratsch et al. [1986] hielt in einer Studie zur Beurteilung der Pharmakokinetik bei der Anwendung von 15 mg Testoderm® (skrotales Pflaster) durch gesunde eugonadale und hypogonadale Probanden einen vergleichbaren Anstieg der Testosteronkonzentrationen beider Gruppen fest. Eine ausreichende Substitution konnte gewährleistet werden. Die maximale Nettoserumkonzentration (δC_{max}) betrug bei den gesunden Probanden 10,9 nmol/l, bei den hypogonadalen Probanden 10,4 nmol/l. Die Netto-Fläche unter Konzentrationskurve (δAUC) lag bei 184 nmol/l*h bzw. 181 nmol/l*h. Wegen der vermehrten Umwandlung von Testosteron zu DHT aufgrund der erhöhten 5 α -Reduktase-Aktivität der Skrotalhaut [Kuttann et al. 1980] zeichneten sich supraphysiologische DHT-Spiegel ab, so daß der DHT/Testosteron-Quotient merklich den Referenzbereich von 0,1-

0,2 überschritt. Demgegenüber verblieben die Estradiol- u. SHBG-Konzentrationen unbeeinflusst.

Findlay et al. [1987] stellte in einer 3-monatigen Studie zur Dosisabhängigkeit der Kinetik durch tägliches Tragen von Testoderm® durch hypogonadale Probanden durchschnittliche Serumkonzentrationen für Testosteron (Ct) von 15,8 nmol/l \pm 2,7 (10 mg Pflaster) und 21,6 nmol/l \pm 2,3 (15 mg Pflaster) dar. Auch hier ließen sich physiologische Konzentrationen erzielen. Die AUC lag bei 307 nmol/l*h (10 mg Pflaster), in der 15 mg-Gruppe bei 585 nmol/l*h.

In einem vergleichbaren Modellansatz, allerdings in einem deutlich kürzeren Anwendungszeitraum von 7 Tagen zeigten sich in der Gruppe der 10 mg – Pflaster-Auftragenden maximale Testosteronkonzentrationen (Cmax) von 12 nmol/l und eine AUC von 224 nmol/l*h \pm 132 und in der Gruppe der 15 mg – Pflaster-Auftragenden von 17 nmol/l bzw. 332 nmol/l*h \pm 211 [Place et al. 1990]. Allerdings bestätigten sich auch hier deutlich erhöhte DHT-Konzentrationen.

Behre et al. [1999] bewies in einer Langzeitstudie über 7-10 Jahre von 15 mg Testoderm®-Pflaster anwendenden hypogonadalen Probanden einen prompten Anstieg der Testosteronkonzentration, nach 3 Monaten ein Erreichen und in Folge ein Verbleiben im Referenzbereich über den gesamten Anwendungszeitraum. Nach einem Anstieg der DHT-Konzentrationen in den supraphysiologischen Bereich blieben diese nahezu konstant bei 3,9 nmol/l \pm 1,4.

Die Studien zur skrotalen Substitutionstherapie offenbarten physiologische 24 Stunden-Serumtestosteronkonzentrationen. Eine zirkadiane Rhythmik bei entsprechenden Applikationszeitpunkten konnten imitiert werden. Negativ zu bewerten waren die erhöhten DHT-Konzentrationen sowie derer Quotienten DHT/Testosteron. Wobei diesbezügliche Nebenwirkungen (BPH, Prostatacarcinom) nicht gehäuft dokumentiert wurden. Die Verträglichkeit lokal und systemisch war insgesamt gut.

Zusammenfassend waren beide Systeme (skrotal/nicht skrotal) in der Lage physiologische und über 24 Stunden andauernde Serumtestosteronkonzentrationen zu schaffen. Als nachteilig gegenüber den nicht-skrotalen Applikationen erwies sich bei den skrotalen Pflastern das Überschreiten der Referenzbereiche für DHT und seines Verhältnisses zu Testosteron. Insgesamt wurden auch niedrigere Testosteronspiegel erreicht. Bezüglich der lokalen Verträglichkeit waren die skrotalen Pflaster den nicht-skrotalen überlegen; mäßige Hautirritationen im Sinne eines Erythems bis zu allergischen Kontaktdermatiden wurden bei der Verwendung von nicht-skrotalen Pflastern gehäuft festgestellt.

Eine in den USA relativ neue und in Deutschland erst im Frühjahr 2003 zugelassene Substitutionsform ist die Verwendung eines Testosterongels (1 %-iges reines Testosteron) auf einer Alkohol-Wasser-Basis. Zu dem in den USA seit dem Jahre 2000 erhältlichen AndroGel® 1 % zeigte sich im Vorfeld in einer klinischen Multicenterstudie zur Pharmakokinetik-u. dynamik von Swerdloff et al. [2000] und Wang et al. [2001] mit 227 hypogonadalen Probanden über den Zeitraum von 180 Tagen eine adäquate Substitutionsform mit Erreichen physiologischer Testosteronserumwerte. Dieses Modell beinhaltete jeweils eine Gruppe, die 5 g bzw. 10 g Testosterongel (1 % entspricht somit 50 mg bzw. 100 mg Testosteron) auftrug und eine weitere Anwenderschaft, die Androderm®-Pflaster in konventioneller Art und Weise klebte und als Kontrollgruppe diente. Erst nach 90 Tagen erfolgte in Abhängigkeit der Testosteron-Serumkonzentration eine Dosisanpassung von 50 mg auf 75 mg bzw. von 100 mg auf 75 mg. Bereits am ersten Tag wurden in jeder Gruppe normwertige, durchschnittliche Testosteronkonzentration gemessen, nach 48-72 Stunden wurde ein steady-state erreicht, der über den gesamten Zeitraum von 180 Tagen konstant blieb. In der 5 g Gruppe betrug der mittlere Testosteronspiegel $13,8 \text{ nmol/l} \pm 0,6 \text{ nmol/l}$, nach 4 Wochen $19,6 \text{ nmol/l} \pm 1,1$ und nach 3 Monaten $19,2 \text{ nmol/l} \pm 1,1$. Demgegenüber boten die 10 g-Anwender im gleichen Zeitintervall $17,8 \text{ nmol/l} \pm 0,9$, $27,5 \text{ nmol/l} \pm 1,2$ und $27,5 \text{ nmol/l} \pm 1,1$.

In der Niedrigdosisgruppe erzielten nicht alle Probanden physiologische Spiegel, so daß modellgemäß nach 3 Monaten eine Dosiserhöhung auf 75 mg erfolgte, welche allerdings nicht zu einem signifikanten Anstieg der Konzentration für Testosteron führte. Ursächlich dafür konnten neben individuellen Resorptions-und Eliminationsverhalten auch eine verminderte Compliance sein. In der Hochdosisgruppe zeigten einige Probanden über der Norm liegende Testosteron-Konzentrationen. Die Reduktion auf 75 mg führte zur Senkung der Konzentration um 15 %, so daß die meisten Probanden nun referenzwertige Testosteronspiegel boten. Der DHT-Spiegel stieg signifikant an und lag bei der 100 mg anwendenden Gruppe 3 fach über dem, der Kontrollgruppe mit Androderm®. Der DHT/Testosteron-Quotient war in beiden Gruppen (50 mg/100 mg) leicht erhöht. Das Estradiol stieg ebenfalls signifikant an, verblieb aber innerhalb des Referenzbereiches. Das SHBG unterschritt nur in der Hochdosisgruppe die untere Normgrenze nach 180 Tagen der Anwendung.

Es resultierte eine signifikante Abnahme des Körperfettgehaltes sowie der Anstieg des lean body mass in enger Korrelation zur Testosteronkonzentration. Neben der Anhebung des allgemeinen Wohlbefindens konnte die Libido und Potenz gesteigert werden.

Insgesamt war ein gute Verträglichkeit der Prüfmedikation festzuhalten. An unerwünschten Nebenwirkungen beklagten in der Androderm®-anwendenden Kontrollgruppe 66 % der Probanden Hautirritationen, während nur 5,5 % der Gel-anwendenden Probanden derartige Erscheinungen aufwiesen.

Zusammenfassend wurde in dieser umfangreichen Studie eine neue Applikationsform zur Testosteronsubstitution vorgestellt, die aufgrund ihrer effektiven Pharmakokinetik, guten Steuerbarkeit, Verträglichkeit und einfachen Anwendung eine sinnvolle ergänzende Alternative zu den auf den Markt befindlichen Präparaten darstellte.

Testosteronnebenwirkungen waren bei perkutaner Anwendung bisher nicht bekannt. Allerdings gab es Publikationen, die eine Übertragung des Testosterongels auf die Partnerin mit Androgenisierung beschrieben.

In einer Studie der US-amerikanischen Federal Drug Administration sollte eine mögliche Kontamination mit dem Testosterongel nach Auftragen durch Hautkontakt Zweiter untersucht werden. Bei allen 38 Partnerinnen der gelauftragenden Probanden wurde im Rahmen der Studie 2 bis 12 Stunden nach der Applikation nach 15 minütigen und intensiven Hautkontakt in den Testosteronserumbestimmungen Konzentrationen gemessen, die zweifach die Ausgangskonzentrationen überschritten.

Delanoe et al [1984] beobachte in einer Kontrazeptionsstudie für den Mann bei 11 von 17 Partnerinnen der Probanden, die sich einer perkutanen Kontrazeption mit einer DHT-haltigen Salbe unterzogen, erhöhte Testosteronkonzentrationen. Nur eine der Partnerin trug dem Probanden die Salbe auf. In den übrigen Fällen muß die Übertragung über intensiven Hautkontakt oder über das ins Bettlaken infiltrierte DHT stattgefunden haben.

In einer weiteren Studie zeigte sich, daß eine Übertragung von perkutanen DHT durch Abduschen 10 Minuten nach dem Salbenauftragen unterblieb [Schaison und Couzinet 1998].

Eine ungewollte Übertragung auf einen zweijährigen Jungen, bei dem innerhalb einiger Monate eine Virilisierung mit einer Penisvergrößerung und Akne auftrat, publizierte Yu et al. [1999]. Der Vater des Kindes benutzte eine testosteron-haltige Creme. Nach Behebung der Exposition verschwanden die Virilisierungserscheinungen, die Penislänge reduzierte sich nicht.

In der vorliegenden klinischen Studie sollte ein neu entwickeltes Testosterongel auf seine Eignung als alternative transdermale Testosteronsubstitutionsform nach artifizieller Gonadotropinsuppression freiwilliger Probanden untersucht werden. Auch sollte das bei dieser Applikationsform in der Vergangenheit oft diskutierte Übertragungsrisiko auf Zweite

durch einen Kontaminationsversuch erneut beurteilt werden. Ferner wurde durch die unterschiedliche Wahl der Gesamtdosis (2,5 g bzw. 5 g Gel) versucht, eine adäquate Dosis zu finden. Gruppe I trug 5 g 2,5 %iges Testosterongel, welches 125 mg Testosteron enthielt und Gruppe II 2,5 g des gleichen Gels, was 62,5 mg Testosteron entspricht, jeweils morgens um 8 Uhr über einen Zeitraum von 10 Tagen auf.

In beiden Gruppen konnte ein signifikanter Testosteronserumkonzentrationsanstieg vom Tag 1 auf Tag 10 der Gelanwendung beobachtet werden. Wobei nur die Gruppe I (5 g Gel) dauerhafte physiologische Testosteronserumkonzentrationen, die eine ausreichende Substitution gewährleisten, bot. Wenige Probanden der Gruppe II (2,5 g Gel) konnten den Schwellenwert von 12 nmol/l für Testosteron nur intermittierend, die Mehrzahl der Probanden gar nicht überschreiten. Somit konnte die Gruppe II keine ausreichende Substitution erzielen.

In der Gruppe I (5 g Gel) stiegen im Vergleich zu den mittleren maximalen Ausgangskonzentrationen (C max) nach NET-Supprimierung von $2,8 \text{ nmol/l} \pm 0,4$ (MW \pm SF) die maximalen, durchschnittlichen Testosteronkonzentrationen am Tag 1 signifikant auf $12,7 \text{ nmol/l} \pm 2,3$ (C δ max: $9,9 \text{ nmol/l} \pm 2,3$), (MW \pm SF), am Tag 5 signifikant auf $20,2 \text{ nmol/l} \pm 2,6$ (C δ max: $17,4 \text{ nmol/l} \pm 2,8$), (MW \pm SF) und am Tag 10 auf $23,1 \text{ nmol/l} \pm 3,6$ (C δ max: $20,3 \text{ nmol/l} \pm 3,7$), (MW \pm SF) an, wobei beim Anstieg von Tag 5 auf 10 keine Signifikanz darstellbar war. Supraphysiologische Konzentrationsspitzen konnten nicht offenbart werden. Das entstandene Konzentrationstagesprofil folgte dem physiologischen endogenen Verlauf, so daß der zirkadiane Rhythmus imitiert wurde.

In der bereits erwähnten Studie von Bals-Pratsch et al. [1986] wurde das exogene Testosteron ebenfalls durch Netto-Konzentrationen bestimmt. Es wurden durch die Verwendung skrotaler Pflaster durch gesunde Probanden maximale Testosteron-Nettokonzentrationen von δ C max: $10,9 \text{ nmol/l}$ und δ AUC: $184 \text{ nmol/l} \cdot \text{h}$ erzielt, die den Werten der vorliegenden Studie entsprachen. Es konnte gefolgert werden, daß mit dem aktuellen Testgel eine adäquate Substitution möglich war.

Obwohl in der aktuellen Studie 125 mg Testosteron aufgetragen wurde, wurden in der Langzeitstudie von Swerdloff et al. [2000] bei der Verwendung von 10 g AndroGel® (1 %, entspricht 100 mg Testosteron) vergleichsweise höhere durchschnittliche Maximalkonzentrationen erreicht. Am 1 Tag betrug Cmax $25,9 \text{ nmol/l} \pm 1,4$ (MW \pm SF) und am Tag 30 $41,6 \text{ nmol/l} \pm 1,9$ (MW \pm SF). Wobei die Testosteronbasalwerte der 100 mg-Gruppe zum Zeitpunkt des Screening mit durchschnittlich $6,5 \text{ nmol/l} \pm 0,4$ (MW \pm SF) dreimal höher sind als in der aktuellen Studie nach artifizieller Suppression. Das Ziel der

vorliegenden Studie war dennoch referenzwertige Konzentrationen unter der Anwendung zu erhalten, welches somit erreicht werden konnte.

In der Betrachtung der Fläche unter der Konzentrationskurve ließ sich eine Akkumulation der Testosteronkonzentration vom Tag 1 zu Tag 10 festhalten. Am Tag 1 bezifferte sich in der Gruppe I die AUC auf $210,5 \text{ nmol/l} \cdot \text{h} \pm 32,4$ (MW \pm SF), nach einen weiteren signifikanten Anstieg auf $300,6 \text{ nmol/l} \cdot \text{h} \pm 29,9$ (MW \pm SF) am Tag 5, war der Unterschied zu Tag 10 ($343,1 \text{ nmol/l} \cdot \text{h} \pm 52,9$ (MW \pm SF) dagegen nicht mehr signifikant. In der Annahme einer hyperbolen Kinetik, dargestellt in einer Modellkalkulation, war aufgrund der fehlenden Signifikanz von Tag 5 zu Tag 10 eine weitere Zunahme der Fläche im Sinne einer weiteren Akkumulation nicht zu erwarten. Die AUC für Testosteron aus den Ergebnissen von Swerdloff et al. [2000] am Tag 30 lag 1,3 fach höher als die des Tages 10 der aktuellen Studie. Eine Akkumulation bis zum Tag 30 fand statt, danach zeigten sich ebenfalls steady-State-Konzentrationen bis zum Tag 180.

In der aktuellen Studie zeigten sich in der Gruppe II, die 62,5 mg Testosteron auftrugen deutlich niedrigere und insbesondere nicht für eine adäquate Substitution ausreichende Testosteronkonzentrationen. Am Tag 1 betrug die durchschnittlich maximal erzielte Konzentration $8,0 \text{ nmol/l} \pm 1,2$ (C δ max: $5,3 \text{ nmol/l} \pm 1,1$), (MW \pm SF), am Tag 5 $12,5 \text{ nmol/l} \pm 1,5$ (C δ max: $9,8 \text{ nmol/l} \pm 1,3$), (MW \pm SF) und am Tag 10 der Gelanwendung $12,7 \text{ nmol/l} \pm 2,2$ (C δ max: $10,0 \text{ nmol/l} \pm 2,2$), (MW \pm SF). Auch hier zeigte sich keine Signifikanz zwischen Tag 5 und 10. Die Fläche unter der Konzentrationskurve stellte sich deutlich kleiner, proportional zur Dosis und ähnlich im Verlauf zu Gruppe I dar. Die maximale AUC am Tag 10 ($182,6 \text{ nmol/l} \cdot \text{h} \pm 20,7$), (MW \pm SF) war fast doppelt so klein (Faktor 1,9). Eine Akkumulation über den Tag 10 hinaus war auch hier nicht ersichtlich.

Anhand dieser Ergebnisse wurde deutlich, daß eine Proportionalität zwischen der Gesamtdosis und der Serumtestosteron-Konzentrationszunahme besteht und eine Dosisreduktion auf 2,5 g (62,5 mg Testosteron) keine zur Substitution ausreichenden Testosteronkonzentrationen erzielen konnte. Dennoch ist in der klinischen Anwendung zu bedenken, daß der sich in der Praxis oder Klinik meist vorstellende hypogonadale Patient in der Regel Serumtestosteronkonzentrationen aufweist, die über den Basalwerten der Probanden der aktuellen Studie liegen. Durch Nettoserumkonzentrationsanstiege von C δ max: $10,0 \text{ nmol/l} \pm 2,2$ (MW \pm SF) nach 10-tägiger Anwendung wird auch in der realen Anwendung, nicht unter studienbedingter Suppression, in Abhängigkeit von den Testosteronausgangswerten eine ausreichende Substitution möglich sein. Aufgrund der guten Dosierbarkeit ist eine individuelle Anpassung der Dosis jederzeit möglich.

Aus welchen Gründen sich bei 3 von 16 Probanden der Gruppe I selbst am 10. Tag der Anwendung keine dauerhaften, normwertigen Testosteronkonzentrationen erzielen ließen, ist nicht eruierbar. Applikationsfehler konnten ausgeschlossen werden. Es mußte allerdings angenommen werden, daß die unterschiedliche Applikationstechnik eines jeden Probanden sowie der Applikationsort einen Einfluß auf die Resorption nahm.

Bei einem Proband lag die maximale Konzentration selbst am Tag 10 um 8:10 Uhr direkt nach dem Auftragen des Gels aus unerklärlichen Gründen sogar nur bei 5,1 nmol/l (δ C max: 4,0 nmol/l). Es fand sich zudem ein auffällig erniedrigter SHBG-Serumspiegel (6,1 nmol/l) und ein relativ wenig erniedrigtes bioaktives Testosteron (181 pmol/l). In der Gruppe II waren nur bei 2 von 12 Probanden nur kurzfristige Schwellenwertüberschreitungen von >12 nmol/l für Testosteron sichtbar; eine adäquate Substitution war auch hier nicht möglich.

In bereits erwähnten Studien [Bals-Pratsch et al. 1986, Behre et al. 1999] offenbarten sich in der Vergangenheit bei der Verwendung skrotaler Pflaster aufgrund der erhöhten 5 α -Reduktase-Aktivität der Skrotalhaut [Kuttann et al. 1980] DHT-Spiegel, die oberhalb des Schwellenwertes lagen.

Nach signifikanter Zunahme der DHT-Konzentrationen nach 1. Gelanwendung betrug in der aktuellen Studie nach Akkumulation bis zum Tag 5 am Tag 10 die Durchschnittskonzentration der Gruppe I 2,8 nmol/l \pm 0,8 (MW \pm SF) und lag damit im oberen Konzentrationsreferenzbereich von < 2,9 nmol/l. Deutlich wurden allerdings starke interindividuelle Schwankungen, so daß Referenzbereich-Überschreitungen einiger Probanden resultierten. Da in der Gruppe II keine ausreichenden Testosteronspiegel erzielt werden konnten, ist auf eine Bestimmung der DHT-Konzentration verzichtet worden.

Swerdloff et al. [2000] berichtete über hochnormale DHT-Spiegel nach AndroGel®-Anwendung. Den Referenzbereich von < 2,9 nmol/l zu Grunde gelegt, lagen die DHT-Spiegel sowohl der 50 mg als auch der 100 mg Gruppe allerdings überhalb dieses Bereiches. Die Konzentrationen stiegen um das 3,6 bzw. 4,8 fache zu den Basalwerten. Entsprechend war der DHT/Testosteron-Quotient erhöht. Den publizierten Daten von Swerdloff et al. [2000] zu Folge wurde der Referenzbereich für DHT < 6,66 nmol/l und DHT/Testosteron-Quotient auf 0,05-0,34 festgelegt. Demzufolge blieben bei Erreichen hochnormaler Werte supraphysiologische Spiegel und Quotienten aus. Die Kontrollgruppe der Androderm®-Anwender bestätigte die aus früheren Studien bekannten Ergebnisse, die Konzentrationen und Quotienten für DHT blieben deutlich normwertig. Das zu den nicht-

skrotalen Pflastern vergleichsweise großflächige Auftragen des Gels auf die 5 α -Reduktase enthaltende Haut wurde als mögliche Interpretation dieser Ergebnisse und Verhältnisse angesehen.

Der Einfluß und die Bedeutung erhöhter DHT-Spiegel auf das vermehrte Wachstum der Prostata ist nicht sicher geklärt [Rolf et al. 1998]. In der Langzeitstudie von Behre et al. [1999] war keine negative Korrelation zwischen DHT und Prostatawachstum zu finden.

Die Konzentrationen für Estradiol konnten durch die Testdosis von 5 g der Gruppe I signifikant in den unteren Bereich der Werte der Screeninguntersuchung gehoben werden. Supraphysiologische Spiegel blieben aus. Auch hier wurde auf die Bestimmung dieser Parameter in der Gruppe II verzichtet.

Durch die hormonelle Regulation unterliegt der SHBG-Spiegel dem Einfluß der Höhe der Testosteron-Konzentration [Weinbauer et al. 1998]. Bisher konnten weder Kurz- noch Langzeitanwendungen mit nicht-skrotalen und skrotalen Systemen [Bals-Pratsch et al. 1986, Behre et al. 1999] Veränderungen der SHBG-Konzentrationen nachweisen [Meikle et al. 1996]. Demgegenüber wurde allerdings im Rahmen der Langzeitstudie von Swerdloff et al. [2000] bei allen 3 Anwendergruppen (Androderm®, 5 g AndroGel®, 10 g AndroGel®) über den Zeitraum von 180 Tagen ein leichter Abfall der SHBG-Konzentrationen unterhalb der Basalwerte insbesondere der Hochdosisgruppe deutlich. Dieses Verhalten wurde durch das Umgehen des First-Pass-Metabolismus der Leber durch die transdermale Resorption bedingt gedeutet.

In der vorliegenden Studie sanken nach der Supprimierung die durchschnittlichen SHBG-Konzentrationen kontinuierlich von 27,5 nmol/l \pm 5 auf 20,8 nmol/l \pm 5,6 (MW \pm SF) des 3. Tagesprofil ab. Dieser Abfall war im Vergleich zu der Studie von Swerdloff et al. [2000] deutlicher und insbesondere durch die Kürze der Anwendung nicht mit der Begründung der Umgehung des First-Pass-Metabolismus der Leber zu erklären. Vielmehr mußte die Ursächlichkeit in der NET-Supprimierung gesehen werden, denn in der Studie zur männlichen Kontrazeption durch NET von Kamischke et al. [2000] wurde nach der intramuskulären Injektion von 200 mg NET im Verlauf ein Abfall der SHBG-Spiegel bis zum 20. Tag auf 15 nmol/l deutlich, erst dann erfolgte ein Wiederanstieg. Der Zeitraum zwischen NET-Supprimierung in der aktuellen Studie und letzter SHBG-Bestimmung betrug 16 Tage.

Anzunehmen war, daß durch die niedrigen sinkenden SHBG –Spiegel auch tendenziell geringere Testosteronkonzentrationen analysierbar waren. Eine Bestimmung des freien Testosteron, welche im Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt wurde, hätte diese

Annahme bestätigen können. So ließe sich auch das Nichtansprechen auf die 5 g-Substitution des Probanden 14 mutmaßlich interpretieren, denn die SHBG-Konzentration am Tag 10 der Anwendung lag bei 6,1 nmol/l.

Bae et al. [2001] beschrieb in einer Studie, daß das Abwaschen des Hautareals, auf dem 1 Stunde zuvor AndroGel® aufgetragen, wurde keinen Einfluß auf die Pharmakokinetik hatte.

Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Unter den aktuellen Studienbedingungen wurde jeweils von den Subgruppen Ia und IIa das Testosterongel nach 10 Minuten abgewaschen. Es offenbarten sich vergleichbare pharmakokinetische Profile zu den Nicht-Waschenden Subgruppen Ib und IIb. Nach Evaporation des Alkohols mußte die Resorption zum Zeitpunkt des Abwaschens bereits abgeschlossen sein. Das Abwaschen des Gels 10 Minuten nach dem Auftragen hatte somit keinen Einfluß auf die transdermale Resorption.

In bereits erwähnten Studien (s.o.) offenbarten sich Virilisierungserscheinungen durch erhöhte, laborchemisch meßbare Testosteronkonzentrationen bei Partnerinnen und Kinder der gelanwendenden Probanden.

Diese unerwünschten Nebenwirkungen waren oftmals irreversibel [Rolf et al. 1998].

Im Rahmen der klinischen Prüfung von AndroGel® waren die Probanden zur Verbesserung der transdermalen Resorption dazu angehalten worden, das Gel für mehrere Stunden auf der Haut zu belassen. Es resultierten erhöhte Testosteronkonzentrationen der Partnerinnen [Unimed-Pharmaceuticals Inc. 2000].

Daß das Abwaschen des gelapplizierten Hautareals 10 Minuten nach dem Auftragen das Risiko der Übertragung des perkutanen DHT mindert, zeigten die Ergebnisse von Schaison und Couzinet [1998]. Eine Übertragung ließ sich in seiner Studie nicht nachweisen.

Diesbezüglich war in der aktuellen Studie das ungewollte Übertragungsrisiko bei perkutaner Anwendung des Testosterongels nach Auftragen durch Hautkontakt oder Gegenstände der gemeinsamen Nutzung auf Zweite zu überprüfen. Auch bei dem Übertragungsversuch fand das Subgruppen-festgelegte Abwaschen 10 Minuten nach dem Gelauftragen direkt vor dem Hautkontakt auf den Empfänger statt.

Trotz intensiven Hautkontaktes nach vorheriger 10 minütiger Einwirkzeit des Testosterongels und Abwaschen des entsprechenden Hautareals der Subgruppen Ia und IIa konnte bei keinem Probanden, auch nicht bei den Empfängern, die von den nicht zuvor waschenden Spendern (Ib und IIb) übertragen worden sind eine meßbare Erhöhung des

Serumtestosteron bestimmt werden. Die nach NET-Gabe supprimierten Testosteronkonzentrationen verblieben unverändert ohne jegliche Beeinflussung. Eine Übertragung konnte ausgeschlossen werden.

Nach 8 Stunden konnte in Pilotstudien der Entwicklung dieses Gels (s.o.) 60 %, nach vorherigem Waschen nur 14 % des Testosteron von der Haut zurückgewonnen werden. Obwohl ein Großteil des applizierten Gels für Stunden auf der Haut verblieb, wurde gefolgert, daß eine Übertragung auf Zweite nach Evaporation des Alkohols, der entscheidend für die transdermale Permeation des Testosteron war, eher unwahrscheinlich sei. Da wegen der vollständigen Evaporation des Alkohols 10 Minuten nach dem Auftragen das Abwaschen des Gels keinen negativen Einfluß auf die Pharmakokinetik hatte und eine adäquate Substitution trotz Waschens gewährleistet wurde, sollte präventiv bei der Anwendung des vorliegenden Gels vor Hautkontakt mit Zweiten das entsprechende Hautareal abgewaschen werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß mit der vorliegenden Prüfmedikation, einem neu entwickelten Testosterongel 2,5 %, eine ausreichende Testosteronsubstitution zur Behebung eines Hypogonadismus dosisabhängig gewährleistet werden kann. Eine Dosierung von 5 g Testosterongel 2,5 %, welches 125 mg Testosteron enthält, war in der täglichen morgendlichen Anwendung ausreichend, um den Testosteronspiegel dauerhaft im Sinne einer effektiven Substitution über den Schwellenwert von 12 nmol/l zu heben. Unter den Studienbedingungen konnten mit der 2,5 g Medikation keine physiologischen Testosteronkonzentrationen erzielt werden.

Eine Akkumulation der Konzentrationen für Testosteron und seine Metaboliten fand bis zum Tag 10 statt, eine weitere Zunahme war nach der Modellkalkulation nicht zu erwarten. Supraphysiologische Konzentrationen für Testosteron und Estradiol entstanden nicht. Die DHT-Konzentrationen in der Gruppe I waren bei einigen Probanden supraphysiologisch. Die Durchschnittskonzentration lag dennoch hochnormal bei 2,8 nmol/l.

Der zirkadiane Rhythmus konnte imitiert werden.

Das Abwaschen 10 Minuten nach Auftragen des Gels hat aufgrund der vollständigen Evaporation des Alkohols zum Zeitpunkt des Abwaschens keinen Einfluß auf die Pharmakokinetik der Prüfmedikation. Die Wirkungsprofile der Subgruppen waren vergleichbar.

Eine ungewollte Kontamination Zweiter mit dem Risiko einer Androgenisierung durch diese Prüfmedikation konnte anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht nachgewiesen werden.

Es kam zu keinen signifikanten oder klinisch relevanten Abweichungen der Serumchemie, des Blutbildes, der Vitalparameter oder der allgemeinen Befindlichkeit unter der Anwendung des Testgels. Insgesamt ließ sich eine gute Verträglichkeit ohne Auftreten erwähnenswerter Nebenwirkungen der Prüfmedikation festhalten. Nur ein Proband zeigte ein leichtes Erythem der Haut nach Auftragen des Gels über 3 Anwendungstage, danach trat das Erythem nicht mehr auf. Eine Behandlung oder gar ein Abbruch der Therapie war nicht notwendig.

Dieses Testgel stellt somit nicht zuletzt wegen seiner einfachen und unkomplizierten Handhabung eine adäquate und effektive Alternative zu den bereits erhältlichen Testosteronsubstitutionsformen dar.

11 Schlußfolgerung

Da die Zahl der Krankheiten, die einer Testosteronsubstitution bedürfen und die Kenntnis der großen therapeutischen Breite des Testosteron zunimmt, ist die Entwicklung adäquater Substitutionsformen notwendig. Neben der effektiven Behebung des Hypogonadismus, die durch bestehende Präparate bereits ausreichend gewährleistet ist, sollte eine Verbesserung der Pharmakokinetik der Medikation, der Anwendbarkeit und Verträglichkeit in den Vordergrund gestellt werden. Darüberhinaus sollte das Präparat vor Mißbrauch und ungewollter Überdosierung schützen. Die erhältlichen oralen, intramuskulären und transdermalen Substitutionsformen kommen diesen Ansprüchen der idealen Medikation in unterschiedlicher Weise nach.

Die seit vielen Jahren erhältlichen oralen und intramuskulären Applikationsformen unterliegen den erst seit wenigen Jahren erhältlichen transdermalen Systemen u.a. in puncto Pharmakokinetik und Anwenderfreundlichkeit, die entscheidend zur Akzeptanz des Präparates durch den Patienten beiträgt. Durch die transdermalen Pflaster-Systeme konnten supraphysiologische und stark schwankende Testosteronkonzentrationen vermieden und konstante physiologische, der zirkadianen Rhythmik folgende Konzentrationen erzielt werden. Ein Überdosierung ist nahezu nicht möglich.

Eine sinnvolle, neue alternative Substitutionsform ist in dem seit dem Jahre 2000 in den USA erhältlichen AndroGel® , einem transdermalen Testosterongel, zu sehen. Durch die tägliche Anwendung konnten dauerhafte, physiologische, konstante Serumtestosteronkonzentrationen erzielt werden. Auch hier zeigte sich eine günstige Pharmakokinetik ohne Erreichen supraphysiologischer Testosteronspiegel. Die Anwendung erwies sich durch einfaches Auftragen auf die Haut als äußerst simpel.

Das aktuell erprobte Testgel konnte in einer Dosierung von 125 mg vergleichsweise etwas erniedrigte Gesamtkonzentrationen erzielen, die sich dennoch ausreichend im physiologischen Referenzbereich befanden. Eine ausreichende und effektive Behebung des Hypogonadismus wurde deutlich. Supraphysiologische Testosteronkonzentrationen und die für den Patienten meist unangenehmen Schwankungen offenbarten sich nicht. Durch das morgendliche Auftragen war ein zirkadianer Rhythmus zu imitieren.

Eine Dosierung von 62,5 mg Testosterongel war unter der maximalen studienbedingten Gonadotropinsuppression nicht zur ausreichenden Substitution befähigt. Dennoch ist in der klinischen Anwendung zu bedenken, daß der übliche hypogonadale Patient oftmals Serumtestosteronkonzentrationen in leicht subnormalen Bereich verfügt und somit auch

durch diese Dosis entsprechend der Netto-Konzentrations-Leistungsfähigkeit von 10,0 nmol/l adäquat therapiert werden würde. Insbesondere ist durch die leichte Handhabung und Dosierbarkeit – aufgrund der Proportionalität von Dosis und Testosteronkonzentration – eine individuelle Anpassung der Dosis jederzeit möglich.

Das Testgel ist zumindest nach der Studienlage bezüglich der Kontaminationsgefahr dem AndroGel® überlegen. Im Gegensatz zum AndroGel® konnte in der aktuellen Studie eine Übertragung des Gels im Sinne einer ungewollten Androgenisierung zweiter Personen nicht nachgewiesen werden. Nach 10 Minuten Einwirkzeit ist eine transdermale Permeation aufgrund der Evaporation des Trägeralkohols nicht mehr möglich. Da nach dieser Einwirkzeit von 10 Minuten die Resorption abgeschlossen ist, hat das Abwaschen keinen negativen Einfluß auf die Pharmakokinetik. So besteht die Möglichkeit durch Abwaschen des Gels, ohne die Effektivität der Substitution zu beeinflussen, eine ungewollte Übertragung sicher auszuschließen.

Im Gegensatz zu den häufig auftretenden Hautirritationen (30 % bei nicht-skrotalen Pflastern), die nicht selten zum Wechsel der Substitutionsform insbesondere bei der Verwendung von nicht-skrotalen Pflastern führten, ist die Hautverträglichkeit deutlich besser. Nur selten zeigten sich leichte Hautirritationen (5 %), in der aktuellen Studie nur vorübergehend bei einem Probanden.

Die transdermale Substitution mittels eines Testosterongels bietet aufgrund seiner überzeugenden, effektiven Pharmakokinetik sowie einfachen, sicheren und diskreten Handhabung eine Applikationsform, die nicht nur alternativ anzusehen ist, sondern auch wegen ihrer Verträglichkeit für viele Patienten die nahezu perfekte Substitutionsform darstellt. Den notwendigen Anforderungen einer optimalen Substitutionsform ist man durch die Entwicklung dieses Testosterongels deutlich näher gekommen ist.

12 Literaturverzeichnis

Anderson RA, Wallace EM, Wu FC.

Effect of testosterone enanthate on serum lipoproteins in man.

Contraception 1995; 52: 115-9.

Anderson RA, Wu FC.

Comparison between testosterone enanthate-induced azoospermia and oligozoospermia in a male contraceptive study. II. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once weekly administration of testosterone enanthate.

J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 896-901.

Arce JC, De Souza MJ, Pescatello LS, Luciano AA.

Subclinical alterations in hormone and semen profile in athletes.

Fertil Steril 1993; 59: 398-404.

Arver S, Dobs AS, Meikle AW, Caramelli KE, Rajaram L, Sanders SW, Mazer NA.
Long-term efficacy and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in hypogonadal men.

Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 47: 727-37.

Bae A, Wang C, Swerdloff RS, Bermann N.

The effects of showering on serum testosterone levels after the application of transdermal testosterone gel.

in: Proceedings of the Endocrine Society. 83rd Annual Meeting edition.

Denver, Colorado, USA: 2001: pp 2-474.

Bagatell CJ, Heiman JR, Matsumoto AM, Rivier JE, Bremner WJ.

Metabolic and behavioral effects of high-dose, exogenous testosterone in healthy men.

J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 561-7.

Bals-Pratsch M, Knuth UA, Yoon YD, Nieschlag E.

Transdermal testosterone substitution therapy for male hypogonadism.

Lancet 1986; 2: 943-6.

Barrett-Connor E, Bush TL.

Estrogen and coronary heart disease in women.

JAMA 1991; 265: 1861-7.

Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ.

Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women.

Mech Ageing Dev 1999; 107: 123-36.

Bebb RA, Anawalt BD, Christensen RB, Paulsen CA, Bremner WJ, Matsumoto AM.
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 1996; 81: 757-62.

- Behre HM, Abshagen K, Oettel M, Hubler D, Nieschlag E.
Intramuscular injection of testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism: phase I studies.
Eur J Endocrinol 1999; 140: 414-9.
- Behre HM, Bockers A, Schlingheider A, Nieschlag E.
Sustained suppression of serum LH, FSH and testosterone and increase of high-density lipoprotein cholesterol by daily injections of the GnRH antagonist cetrorelix over 8 days in normal men.
Clin Endocrinol (Oxf) 1994a; 40: 241-8.
- Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E.
Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls.
Clin Endocrinol (Oxf) 1994b; 40: 341-9.
- Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E.
Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men.
J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2386-90.
- Behre HM, Nieschlag E.
Testosterone buciclate (20 Aet-1) in hypogonadal men: pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new long-acting androgen ester.
J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 1204-10.
- Behre HM, Nieschlag E.
Comparative pharmacokinetics of testosterone esters.
in: Nieschlag E, Behre HM. (eds.) Testosterone-Action, Deficiency, substitution. 2. edition.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1998: pp 329-48.
- Behre HM, Oberpenning F, Nieschlag E.
Comparative Pharmacokinetics of androgen preparations: Application of computer analysis and simulation.
in: Nieschlag E, Behre HM. (eds.). Testosterone: Action, Deficiency, substitution. 1. edition.
Berlin, Heidelberg, Tokyo: Springer, 1990: pp 115-35.
- Behre HM, von Eckardstein S, Kliesch S, Nieschlag E.
Long-term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone over 7-10 years.
Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 50: 629-35.
- Behre HM, Yeung CH, Nieschlag E.
Diagnostik der Infertilität und des Hypogonadismus.
in: Nieschlag E, Behre HM. (Hrsg.) Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1996: pp 103.

Belanger A, Candas B, Dupont A, Cusan L, Diamond P, Gomez JL, Labrie F.
Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40-to 80-year-old men.

J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1086-90.

Bhasin S.

Clinical review 34: Androgen treatment of hypogonadal men.

J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 1221-5.

Bhasin S, Bagatell CJ, Bremner WJ, Plymate SR, Tenover JL, Korenman SG, Nieschlag E.

Issues in testosterone replacement in older men.

J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3435-48.

Bhasin S, Bremner WJ.

Clinical review 85: Emerging issues in androgen replacement therapy.

J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3-8.

Bhasin S, Buckwalter JG.

Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not yet come.

J Androl 2001; 22: 718-31.

Bhasin S, Storer TW, Berman N, Yarasheski KE, Clevenger B, Phillips J, Lee WP, Bunnell TJ, Casaburi R.

Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men.

J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 407-13.

Bilezikian JP.

Osteoporosis in men.

J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3431-4.

Brämshwrig JH, Nieschlag E, Schellong G.

Pituitary-gonadal function in boys after high dose testosterone treatment for excessively tall stature.

Acta Endocrinol (Copenh) 1984; 107: 97-103.

Braunstein D.

The testes.

in: Greenspan FS, Forsham PH. (eds.) Basic and clinical endocrinology.

East Norwalk, CT: Appleton-Century Crofts: 1986 pp 351-84.

Breuer B, Trugold S, Martucci C, Wallenstein S, Likourezos A, Libow LS, Zumoff B.
Relationships of sex hormone levels to dependence in activities of daily living in the frail elderly.

Maturitas 2001; 39: 147-59.

Brocks DR, Meikle AW, Boike SC, Mazer NA, Zariffa N, Audet PR, Jorkasky DK.
Pharmacokinetics of testosterone in hypogonadal men after transdermal delivery: influence of dose.

J Clin Pharmacol 1996; 36: 732-9.

- Bross R, Javanbakht M, Bhasin S.
Anabolic interventions for aging-associated sarcopenia.
J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3420-30.
- Butler GE, Sellar RE, Walker RF, Hendry M, Kelnar CJ, Wu FC.
Oral testosterone undecanoate in the management of delayed puberty in boys:
pharmacokinetics and effects on sexual maturation and growth.
J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 37-44.
- Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, Korach KS,
Simpson ER.
Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency.
N Engl J Med 1997; 337: 91-5.
- Carani C, Zini D, Baldini A, Della Casa L, Ghizzani A, Marrama P.
Effects of androgen treatment in impotent men with normal and low levels of free
testosterone.
Arch Sex Behav 1990; 19: 223-34.
- Christiansen K.
Behavioural correlates to testosterone.
in: Nieschlag E, Behre HM. (eds.) Testosterone: Action, Deficiency, Substitution .
2. edition.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1998: pp 107-42.
- Conway AJ, Boylan LM, Howe C, Ross G, Handelsman DJ.
Randomized clinical trial of testosterone replacement therapy in hypogonadal men.
Int J Androl 1988; 11: 247-64.
- Dankbar B, Brinkworth MH, Schlatt S, Weinbauer GF, Nieschlag E, Gromoll J.
Ubiquitous expression of the androgen receptor and testis-specific expression of the
FSH receptor in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) revealed by a
ribonuclease protection assay.
J Steroid Biochem Mol Biol 1995; 55: 35-41.
- Delanoe D, Fougeyrollas B, Meyer L, Thonneau P.
Androgenisation of female partners of men on medroxyprogesterone
acetate/percutaneous testosterone contraception.
Lancet 1984; 1: 276.
- Dobs AS, Meikle AW, Arver S, Sanders SW, Caramelli KE, Mazer NA.
Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone
transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate
for the treatment of hypogonadal men.
J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3469-78.
- Findlay JC, Place VA, Snyder PJ.
Transdermal delivery of testosterone.
J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 266-8.

- Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ.
Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer.
J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1118-26.
- Gerstenbluth RE, Maniam PN, Corty EW, Seftel AD.
Prostate-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement.
J Androl 2002; 23: 922-6.
- Gooren LJ.
A ten-year safety study of the oral androgen testosterone undecanoate.
J Androl 1994; 15: 212-5.
- Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C.
Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study.
J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 1016-25.
- Greenspan SL, Oppenheim DS, Klibanski A.
Importance of gonadal steroids to bone mass in men with hyperprolactinemic hypogonadism.
Ann Intern Med 1989; 110: 526-31.
- Griffin HG, Wilson JD.
Disorders of the testes and male reproductive tract.
in: Wilson JD, Foster DW. Textbook of endocrinology .
Philadelphia: Saunders Company, 1994: pp 799-854.
- Griffiths K.
Estrogens and prostatic disease. International Prostate Health Council Study Group.
Prostate 2000; 45: 87-100.
- Gustafsson O, Norming U, Gustafsson S, Eneroth P, Astrom G, Nyman CR.
Dihydrotestosterone and testosterone levels in men screened for prostate cancer: a study of a randomized population.
Br J Urol 1996; 77: 433-40.
- Hackney AC, Sinning WE, Bruot BC.
Reproductive hormonal profiles of endurance-trained and untrained males.
Med Sci Sports Exerc 1988; 20: 60-5.
- Haffner SM, Shaten J, Stern MP, Smith GD, Kuller L.
Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial.
Am J Epidemiol 1996; 143: 889-97.
- Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE.
Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis.
J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3793-6.

Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA.
Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study.
J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3632-9.

Handelsman DJ, Mackey MA, Howe C, Turner L, Conway AJ.
An analysis of testosterone implants for androgen replacement therapy.
Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 47: 311-6.

Hayes FJ, Crowley WF Jr.
Gonadotropin pulsations across development.
Horm Res 1998; 49: 163-8.

Jain P, Rademaker AW, Mc Vary KT.
Testosterone supplementation for erectile dysfunction: results of a meta-analysis.
J Urol 2001; 164: 371-5.

Laboratoires Besins International
Testogel 50 mg im Beutel.
in: Jenapharm Fachinformation
Jena-Pharm-GmbH & Co KG, 2003.

Jöckenhovel F, Fingscheidt U, Khan SA, Behre HM, Nieschlag E.
Bio and immuno-activity of FSH in serum after intramuscular injection of highly purified urinary human FSH in normal men.
Clin Endocrinol (Oxf) 1990; 33: 573-84.

Jordan WP Jr.
Allergy and topical irritation associated with transdermal testosterone administration: a comparison of scrotal and nonscrotal transdermal systems.
Am J Contact Dermat 1997; 8: 108-13.

Jordan WP Jr, Atkinson LE, Lai C.
Comparison of the skin irritation potential of two testosterone transdermal systems: an investigational system and a marketed product.
Clin Ther 1998; 20: 80-7.

Kamischke A, Baumgardt A, Horst J, Nieschlag E.
Clinical and diagnostic features of patients with suspected Klinefelter syndrome.
J Androl 2003; 24: 41-8.

Kamischke A, Diebacker J, Nieschlag E.
Potential of norethisterone enanthate for male contraception: pharmacokinetics and suppression of pituitary and gonadal function.
Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 53: 351-8.

Kamischke A, Venherm S, Plöger D, von Eckardstein S, Nieschlag E.
Intramuscular testosterone undecanoate and norethisterone enanthate in a clinical trial for male contraception.
J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 303-9.

Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A.

Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism.

J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 4358-65.

Kelleher S, Turner L, Howe C, Conway AJ, Handelsman DJ.

Extrusion of testosterone pellets: a randomized controlled clinical study.

Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 51: 469-71.

Koenderink JJ, van Doorn AJ.

Visibility of unpredictably flickering lights.

J Opt Soc Am 1974; 64: 1517-22.

Kühnert B, Nieschlag E.

Androgene für Frauen ?

Reproduktionsmedizin 2002; 18: 105-109.

Kuttenn F, Mowszowicz I, Mauvais-Jarvis P.

Androgen metabolism in human skin.

in: Mauvais-Jarvis P, Vickers CFH, Wepierre J. Percutaneous absorption of steroids. Academic press, 1980: pp 99-121.

Leifke E, Körner HC, Link TM, Behre HM, Peters PE, Nieschlag E.

Effects of testosterone replacement therapy on cortical and trabecular bone mineral density, vertebral body area and paraspinal muscle area in hypogonadal men.

Eur J Endocrinol 1998; 138: 51-8.

Longcope C.

Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females.

Clin Endocrinol Metab 1986; 15: 213-28.

Maddocks S, Setchell BP.

Testosterone concentrations in testicular interstitial fluid collected with a push-pull cannula or by drip-collection from adult rats given testosterone or aminoglutethimide.

J Endocrinol 1989; 121: 303-9.

Mazer NA, Heiber WE, Moellmer JF, Meikle AW, Stringham JD, Sanders SW, Tolman KG, Odell WD.

Enhanced transdermal delivery of testosterone: a new physiological approach for androgen replacement in hypogonadal men.

J Contr Rel 1992; 19: 347-62.

Meikle AW.

A permeation-enhanced non-scrotal testosterone transdermal system for the treatment of male hypogonadism.

in: Nieschlag E, Behre HM. (eds.) Testosterone-Action Deficiency, Substitution. 2. edition.

Berlin, Heidelberg, Tokio, New York: Springer, 1998: pp 389-422.

Meikle AW, Arver S, Dobs AS, Adolfsson J, Sanders SW, Middleton RG, Stephenson RA, Hoover DR, Rajaram L, Mazer NA.
Prostate size in hypogonadal men treated with a nonscrotal permeation-enhanced testosterone transdermal system.
Urology 1997; 49: 191-6.

Meikle AW, Arver S, Dobs AS, Sanders SW, Rajaram L, Mazer NA.
Pharmacokinetics and metabolism of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in hypogonadal men: influence of application site- a clinical research center study.
J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1832-40.

Meikle AW, Mazer NA, Moellmer JF, Stringham JD, Tolman KG, Sanders SW, Odell WD.
Enhanced transdermal delivery of testosterone across nonscrotal skin produces physiological concentrations of testosterone and its metabolites in hypogonadal men.
J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 623-8.

Meikle AW, Smith JA, West DW.
Familial factors affecting prostatic cancer risk and plasma sex-steroid levels.
Prostate 1985; 6: 121-8.

Meikle AW, Stephenson RA, Lewis CM, Middleton RG.
Effects of age and sex hormones on transition and peripheral zone volumes of prostate and benign prostatic hyperplasia in twins.
J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 571-5.

Merigliola MC, Marcovina S, Paulsen CA, Bremner WJ.
Testosterone enanthate at a dose of 200 mg/week decreases HDL- cholesterol levels in healthy men.
Int J Androl 1995; 18: 237-42.

Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG.
Biological actions of androgens.
Endocr Rev 1987; 8: 1-28.

Morales A, Lunenfeld B.
Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male.
Aging Male 2002; 5: 74-86.

Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, Vellas B, Baumgartner RN, Garry PJ.
Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle- stimulating hormone in healthy older men.
Metabolism 1997; 46: 410-3.

Moyle WR, Campbell RK, Rao SN, Ayad NG, Bernard MP, Han Y, Wang Y.
Model of human chorionic gonadotropin and lutropin receptor interaction that explains signal transduction of the glycoprotein hormones.
J Biol Chem 1995; 270: 20020-31.

Nieschlag E.

Testosteron, Anabolika und aggressives Verhalten bei Männern.
Deutsches Ärzteblatt 1992; 89: 2967-72.

Nieschlag E, Behre HM.

Pharmacology and clinical uses of testosterone.

in: Nieschlag E, Behre HM. (eds.) Testosteron: Action, Deficiency, substitution.
2. edition.

Berlin, Heidelberg, New York : Springer, 1998: pp 293-328.

Nieschlag E, Behre HM.

Experimentelle Ansätze.

in: Nieschlag E, Behre HM. (Hrsg) Andrologie: Grundlagen und Klinik der
reproduktiven Gesundheit des Mannes. 2.Auflage

Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000a: pp 444-63.

Nieschlag E, Behre HM.

Testosterone therapy.

in: Nieschlag E, Behre HM. (eds.) Andrology: Male Reproductive Health and
Dysfunction. 2. edition

Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000b: pp 2311-26.

Nieschlag E, Büchter D, von Eckardstein S, Abshagen K, Simoni M, Behre HM.
Repeated intramuscular injections of testosterone undecanoate for substitution
therapy in hypogonadal men.

Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 51: 757-63.

Nieschlag E, Cüppers HJ, Wiegelmann W, Wickings EJ.

Bioavailability and LH-suppressing effect of different testosterone preparations in
normal and hypogonadal men.

Horm Res 1976; 7: 138-45.

Nieschlag E, Lammers U, Freischem CW, Langer K, Wickings EJ.

Reproductive functions in young fathers and grandfathers.

J Clin Endocrinol Metab 1982; 55: 676-81.

Orwoll ES, Klein RF.

Osteoporosis in men.

Endocr Rev 1995; 16: 87-116.

Paris F, Weinbauer GF, Blum V, Nieschlag E.

The effect of androgens and antiandrogens on the immunohistochemical localization
of the androgen receptor in accessory reproductive organs of male rats.

J Steroid Biochem Mol Biol 1994; 48: 129-37.

Partsch CJ, Weinbauer GF, Fang R, Nieschlag E.

Injectable testosterone undecanoate has more favourable pharmacokinetics and
pharmacodynamics than testosterone enanthate.

Eur J Endocrinol 1995; 132: 514-9.

Pavlou SN, Brewer K, Farley MG, Lindner J, Bastias MC, Rogers BJ, Swift LL, Rivier JE, Vale WW, Conn PM, et al.

Combined administration of a gonadotropin-releasing hormone antagonist and testosterone in men induces reversible azoospermia without loss of libido.

J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 1360-9.

Place VA, Atkinson L, Prather DA, Trunnel N, Yates FE.

Transdermal testosterone replacement through genital skin.

in: Nieschlag E, Behre HM. (eds.) Testosterone: Action, Deficiency, substitution.

Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1990: pp 165-81.

Price JF, Lee AJ, Fowkes FG.

Steroid sex hormones and peripheral arterial disease in the Edinburgh Artery Study.

Steroids 1997; 62: 789-94.

Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP.

Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men.

Arch Intern Med 1996; 156: 1173-7.

Rolf C, Gottschalk I, Behre HM, Rauch C, Thyroff U, Nieschlag E.

Pharmacokinetics of new testosterone transdermal therapeutic systems in gonadotropin-releasing hormone antagonist-suppressed normal men.

Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107: 63-9.

Rolf C, Kemper S, Lemnitz G, Eickenberg U, Nieschlag E.

Pharmacokinetics of a new transdermal testosterone gel in gonadotrophin-suppressed normal men.

Eur J Endocrinol 2002; 146: 673-9.

Rolf C, Nieschlag E.

Potential adverse effects of long-term testosterone therapy.

Baillieres Clin Endocrinol Metab 1998; 12: 521-34.

Rolf C, von Eckardstein S, Koken U, Nieschlag E.

Testosterone substitution of hypogonadal men prevents the age-dependent increases in body mass index, body fat and leptin seen in healthy ageing men: results of a cross-sectional study.

Eur J Endocrinol 2002; 146: 505-11.

Rommerts FF.

Testosterone: an overview of biosynthesis, transport, metabolism and action.

in: Nieschlag E., Behre HM. (eds.) Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 2. edition.

Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1998: pp 1-32.

Rosner W, Hryb DJ, Khan MS, Nakhla AM, Romas NA.

Sex hormone-binding globulin mediates steroid hormone signal transduction at the plasma membrane.

J Steroid Biochem Mol Biol 1999; 69: 481-5.

Saez JM.

Leydig cells: endocrine, paracrine, and autocrine regulation.
Endocr Rev 1994; 15: 574-626.

Schaison G CB.

Percutaneous dihydrotestosterone treatment.

Nieschlag E., Behre HM. (eds.) Testosterone: action, deficiency, substitution.
2. edition.

Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, 1998: pp 423-36.

Schubert M, Bullmann C, Minnemann T, Reiners C, Krone W, Jockenhövel F.

Osteoporosis in male hypogonadism: responses to androgen substitution differ among men with primary and secondary hypogonadism.

Horm Res. 2003; 60: 28-1.

Schulte-Beerbühl M, Nieschlag E.

Comparison of testosterone, dihydrotestosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in serum after injection of testosterone enanthate or testosterone cypionate.

Fertil Steril 1980; 33: 201-3.

Schürmeyer T, Knuth UA, Freischem CW, Sandow J, Akhtar FB, Nieschlag E.

Suppression of pituitary and testicular function in normal men by constant gonadotropin-releasing hormone agonist infusion.

J Clin Endocrinol Metab 1984; 59: 19-24.

Schürmeyer T, Wickings EJ, Freischem CW, Nieschlag E.

Saliva and serum testosterone following oral testosterone undecanoate administration in normal and hypogonadal men.

Acta Endocrinol (Copenh) 1983; 102: 456-62.

Signoretti S, Loda M.

Estrogen receptor beta in prostate cancer: brake pedal or accelerator?

Am J Pathol 2001; 159: 13-6.

Simon D, Preziosi P, Barrett-Connor E, Roger M, Saint-Paul M, Nahoul K, Papoz L.

The influence of aging on plasma sex hormones in men: the Telecom Study.

Am J Epidemiol 1992; 135: 783-91.

Slater S, Oliver RT.

Testosterone: its role in development of prostate cancer and potential risk from use as hormone replacement therapy.

Drugs Aging 2000; 17: 431-9.

Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS.

Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man.

N Engl J Med 1994; 331: 1056-61.

Snyder PJ, Lawrence DA.

Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate.

J Clin Endocrinol Metab 1980; 51: 1335-9.

Sokol RZ, Palacios A, Campfield LA, Saul C, Swerdloff RS.
Comparison of the kinetics of injectable testosterone in eugonadal and hypogonadal men.
Fertil Steril 1982; 37: 425-30.

Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB.
Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study.
Diabetes Care 2000; 23: 490-4.

Stocco DM.
An update on the mechanism of action of the Steroidogenic Acute Regulatory (StAR) protein.
Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107: 229-35.

Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, Weber T, Longstreth J, Berman N.
Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men.
J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4500-10.

Swerdloff RS, Wang C, Cunningham GR.
Serum- Testosteronspiegel am Tag 90 nach täglicher Applikation des transdermalen Testosterons.
in: Frühstorfer B, Hafner U. Testosteron- Mangel- Syndrom: Substitution mittels Testosterongel stärkt Knochen und erhöht Lebensqualität
Beilage in „Der Urologe“. 2002a, 42:2

Swerdloff RS, Wang C, Cunningham GR.
Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule und in der Hüfte durch die Hormonsubstitution mit dem Testosterongel.
in: Frühstorfer B, Hafner U. Testosteron- Mangel- Syndrom: Substitution mittels Testosterongel stärkt Knochen und erhöht Lebensqualität
Beilage in „Der Urologe“. 2002b, 42:2

Tenover JL.
Testosterone and the aging male.
J Androl 1997; 18: 103-6.

Tenover JS.
Effects of testosterone supplementation in the aging male.
J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 1092-8.

Tom L, Bhasin S, Salameh W, Steiner B, Peterson M, Sokol RZ, Rivier J, Vale W, Swerdloff RS.
Induction of azoospermia in normal men with combined Nal-Glu gonadotropin-releasing hormone antagonist and testosterone enanthate.
J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 476-83.

Unimed- Pharmaceuticals Inc.
AndroGel® prescribing information for health care professionals.
Unimed- Pharmaceuticals Inc
Deerfield, Illinois, USA: 2000.

Uyanik BS, Ari Z, Gumus B, Yigitoglu MR, Arslan T.
Beneficial effects of testosterone undecanoate on the lipoprotein profiles in healthy elderly men. A placebo controlled study.
Jpn Heart J 1997; 38: 73-82.

Vatten LJ, Ursin G, Ross RK, Stanczyk FZ, Lobo RA, Harvei S, Jellum E.
Androgens in serum and the risk of prostate cancer: a nested case- control study from the Janus serum bank in Norway.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6: 967-9.

Vermeulen A.
Androgens and male senescence.
in: Nieschlag E, Behre HM. (eds.) Testosterone- Action, Deficiency, Substitution.
Berlin , Heidelberg, New York: 1990: pp 261-76.

Vermeulen A.
Environment, human reproduction, menopause, and andropause.
Environ Health Perspect 1993; 101 Suppl 2: 91-100.

Vermeulen A, Kaufman JM.
Role of the hypothalamo-pituitary function in the hypoandrogenism of healthy aging.
J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 704-6.

Vermeulen A, Kaufman JM.
Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men.
Horm Res 1995; 43: 25-8.

Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G.
Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men.
J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 1140-6.

von Eckardstein A, Kliesch S, Nieschlag E, Chirazi A, Assmann G, Behre HM.
Suppression of endogenous testosterone in young men increases serum levels of high density lipoprotein subclass lipoprotein A-I and lipoprotein(a).
J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3367-72.

von Eckardstein S, Nieschlag E.
Treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks: a phase II study.
J Androl 2002; 23: 419-25.

von Eckardstein S, Simoni M, Bergmann M, Weinbauer GF, Gassner P, Schepers AG, Nieschlag E.

Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples.

J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2496-501.

von Eckardstein A.

Androgens, cardiovascular risk factors and atherosclerosis.

in: Nieschlag E, Behre HM. (eds.) Testosteron: Action, deficiency, substitution. 2 edition. Vol. 2.

Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1998: pp 229-58.

Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, Matsumoto AM, Weber T, Berman N.

Effects of transdermal testosterone gel on bone turnover markers and bone mineral density in hypogonadal men.

Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 54: 739-50.

Weinbauer GF, Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E.

Physiologie der Hodenfunktion.

in: Nieschlag E, Behre HM. (Hrsg.) Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes.2. Auflage.

Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000a: pp 56-7.

Weinbauer GF, Gromoll J., Simoni M, Nieschlag E.

Physiology of testicular function.

in: Nieschlag E, Behre HM. (eds.) Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction. 2 edition. Vol. 2.

Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2000b: pp 23-61.

Weinbauer GF, Nieschlag E.

LH-RH antagonists: state of the art and future perspectives.

Recent Results Cancer Res 1992; 124: 113-36.

Weinbauer GF, Nieschlag E.

The role of testosterone in spermatogenesis.

Nieschlag E, Behre HM. (eds.) Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 2. edition.

Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1998.

Wheeler GD, Singh M, Pierce WD, Epling WF, Cumming DC.

Endurance training decreases serum testosterone levels in men without change in luteinizing hormone pulsatile release.

J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 422-5.

Winkler UH.

Effects of androgens on haemostasis.

Maturitas 1996; 24: 147-55.

World Health Organisation.

Special programme of research, development and research training in human reproduction.

In: Nieschlag E, Wang CCL. Guidelines for the use of androgens in men. Geneva: 1992.

Wu AH, Whittemore AS, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, West DW, Hankin J, Teh CZ, Dreon DM, Paffenbarger RS Jr.

Serum androgens and sex hormone-binding globulins in relation to lifestyle factors in older African-American, white, and Asian men in the United States and Canada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 735-41.

Wu FC, Butler GE, Kelnar CJ, Huhtaniemi I, Veldhuis JD.

Ontogeny of pulsatile gonadotropin releasing hormone secretion from midchildhood, through puberty, to adulthood in the human male: a study using deconvolution analysis and an ultrasensitive immunofluorometric assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1798-805.

Yaffe K, Lui LY, Zmuda J, Cauley J.

Sex hormones and cognitive function in older men.

J Am Geriatr Soc 2002; 50: 707-12.

Yang XC, Jing TY, Resnick LM, Phillips GB.

Relation of hemostatic risk factors to other risk factors for coronary heart disease and to sex hormones in men.

Arterioscler Thromb 1993; 13: 467-71.

Young NR, Baker HW, Liu G, Seeman E.

Body composition and muscle strength in healthy men receiving testosterone enanthate for contraception.

J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 1028-32.

Yu YM, Punyasavatsu N, Elder D, D'Ercole AJ.

Sexual development in a two-year-old boy induced by topical exposure to testosterone.

Pediatrics 1999; 104: e23.

Yu Z, Gupta SK, Hwang SS, Cook DM, Duckett MJ, Atkinson LE.

Transdermal testosterone administration in hypogonadal men: comparison of pharmacokinetics at different sites of application and at the first and fifth days of application.

J Clin Pharmacol 1997a; 37: 1129-38.

Yu Z, Gupta SK, Hwang SS, Kipnes MS, Mooradian AD, Snyder PJ, Atkinson LE.

Testosterone pharmacokinetics after application of an investigational transdermal system in hypogonadal men.

J Clin Pharmacol 1997b; 37: 1139-45.

Zgliczynski S, Ossowski M, Slowinska-Srzednicka J, Brzezinska A, Zgliczynski W, Soszynski P, Chotkowska E, Srzednicki M, Sadowski Z.
Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men.
Atherosclerosis 1996; 121: 35-43.

Zhang GY, Gu YQ, Wang XH, Cui YG, Bremner WJ.
A pharmacokinetic study of injectable testosterone undecanoate in hypogonadal men.
J Androl 1998; 19: 761-8.

Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E.
Prostate volume and growth in testosterone-substituted hypogonadal men are dependent on the CAG repeat polymorphism of the androgen receptor gene: a longitudinal pharmacogenetic study.
J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88: 2049-54.

Zitzmann M, Nieschlag E.
Hormone substitution in male hypogonadism.
Mol Cell Endocrinol 2000; 161: 73-88.

Zitzmann M, Nieschlag E.
Der Altershypogonadismus des Mannes
Rationale Diagnostik und Therapie
Der Internist 2003; 44: 1313-21.

Zitzmann M, Weckesser M, Schober O, Nieschlag E.
Changes in cerebral glucose metabolism and visuospatial capability in hypogonadal males under testosterone substitution therapy.
Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001; 109: 302-4.

13 Anhang

13.1 Tabellen

Tabelle 15

Demographische Daten

PatNr	Alter	Geb-Datum	Grösse in m	Gewicht in kg	Brocca Index in %	BMI in kg/qm
1	26	30.05.74	1,9	105	117	29,1
2	30	18.10.69	1,93	75	81	20,1
4	25	25.07.75	1,75	75	100	24,5
5	28	09.02.72	1,73	64	88	21,4
6	24	24.02.76	1,96	95	99	24,7
7	30	22.07.70	1,8	87	109	26,9
8	26	16.10.73	1,81	82	101	25
9	29	25.11.70	1,79	85	108	26,5
10	25	03.01.75	1,76	65	86	21
11	26	13.05.74	1,8	75	94	23,1
12	25	26.02.75	1,9	95	106	26,3
13	22	03.02.78	1,78	67	86	21,1
14	34	05.07.66	1,86	75	87	21,7
15	26	01.02.74	1,73	62	85	20,7
16	27	05.10.72	1,81	85	105	25,9
17	28	03.06.72	1,85	80	94	23,4
18	25	03.03.75	1,92	83	90	22,5
19	26	10.04.74	1,88	75	85	21,2
20	29	15.07.71	1,9	76	84	21,1
21	35	23.03.65	1,87	85	98	24,3
22	25	03.03.75	1,9	80	89	22,2
23	21	10.07.79	1,89	89	100	24,9
24	28	23.11.71	1,79	87	110	27,2
25	25	31.01.75	1,8	80	100	24,7
27	37	01.06.63	1,8	73	91	22,5
28	27	18.07.73	1,79	84	106	26,2
N	26		26	26	26	26
MW	27,27		1,83	80,15	96,12	23,78
SD	3,68		0,07	10,04	9,78	2,43
CV %	13,4%		3,80%	12,50%	10,20%	10,20%
Min	21		1,73	62	81	20,1
Median	26		1,81	80	96	23,85
Max	37		1,96	105	117	29,1

Tabelle 16

Vitalparameter der Probanden zum Screening

PatNr	Blutdruck syst	Blutdruck diast	Puls
1	140	85	76
2	120	80	68
4	130	80	60
5	120	75	68
6	115	80	68
7	110	70	72
8	130	75	64
9	110	60	72
10	120	80	64
11	120	80	60
12	115	70	80
13	120	70	68
14	110	70	64
15	120	80	68
16	120	75	75
17	115	80	60
18	110	80	64
19	115	80	60
20	120	80	80
21	100	70	68
22	120	80	56
23	125	70	60
24	125	70	68
25	120	80	70
27	130	90	52
28	120	70	60
N	26	26	26
MW	119,23	76,15	66,35
SD	8,09	6,37	6,97
CV %	6,80%	8,40%	10,50%
Min	100	60	52
Median	120	80	68
Max	140	90	80

Tabelle 17

Vitalparameter der Probanden zum 1.Kinetiktag und 1. Tagesprofil

PatNr	Blutdruck syst	Blutdruck diast	Puls/ Minute	PatNr	Blutdruck syst	Blutdruck diast	Puls/ Minute
1. Kinetiktag				1. Tagesprofil			
1	135	70	nd	1	130	70	56
2	125	80	68	2	125	70	68
4	125	80	60	4	130	80	64
5	125	70	68	5	120	80	72
6	120	85	68	6	125	75	64
7	115	70	60	7	130	75	64
8	120	90	68	8	125	80	76
9	115	80	80	9	135	80	80
10	110	80	72	10	nd	nd	nd
11	120	80	72	11	125	70	68
12	150	85	80	12	140	80	80
13	105	75	68	13	110	75	68
14	100	70	72	14	110	80	76
15	125	80	68	15	130	70	72
16	130	80	72	16	120	75	72
17	115	75	60	17	nd	nd	nd
18	115	70	68	18	130	75	68
19	125	80	72	19	120	60	56
20	120	80	64	20	120	70	56
21	110	75	68	21	125	75	70
22	120	75	56	22	130	65	72
23	130	80	72	23	130	65	66
24	120	70	68	24	130	70	72
25	125	85	62	25	135	80	68
27	130	85	70	27	135	80	68
28	125	75	64	28	100	60	60
N	26	26	26	N	24	24	24
MW	121,3	77,9	68,0	MW	125,4	73,3	68,2
SD	10,0	5,7	5,7	SD	9,1	6,4	6,7
CV %	8,20%	7,30%	8,45%	CV %	7,24%	8,69%	9,90%
Min	100	70	56	Min	100	60	56
Median	120	80	68	Median	127,5	75	68
Max	150	90	80	Max	140	80	80

Tabelle 18

Vitalparameter der Probanden zum 2. und 3. Tagesprofil

PatNr	Blutdruck syst	Blutdruck diast	Puls/ Minute	PatNr	Blutdruck syst	Blutdruck diast	Puls/ Minute
2. Tagesprofil				3. Tagesprofil			
1	125	80	64	1	120	70	68
2	125	80	68	2	130	75	70
4	120	75	64	4	125	80	60
5	110	70	68	5	115	70	68
6	125	75	70	6	130	80	74
7	135	80	72	7	130	80	68
8	140	85	72	8	135	75	72
9	125	80	72	9	125	80	72
10	105	75	70	10	110	75	70
11	115	80	68	11	120	80	72
12	145	85	72	12	145	80	76
13	120	80	60	13	nd	nd	nd
14	125	80	64	14	130	70	66
15	115	70	66	15	125	70	66
16	120	60	70	16	130	65	64
17	135	70	72	17	130	70	64
18	110	55	65	18	125	75	70
19	125	75	60	19	115	60	62
20	125	70	70	20	115	70	64
21	125	70	68	21	125	70	66
22	115	60	60	22	115	55	60
23	120	80	64	23	125	70	50
24	135	70	66	24	120	70	68
25	130	70	77	25	130	60	80
27	nd	nd	nd	27	nd	nd	nd
28	130	75	72	28	125	70	66
N	25	25	25	N	24	24	24
MW	124,0	74,0	67,8	MW	124,8	71,7	67,3
SD	9,6	7,6	4,4	SD	7,7	6,9	6,1
CV %	7,72%	10,32%	6,49%	CV %	6,19%	9,58%	9,00%
Min	105	55	60	Min	110	55	50
Median	125	75	68	Median	125	70	68
Max	145	85	77	Max	145	80	80

Tabelle 19

Alkohol-, Nikotin-u. Drogenkonsum

PatNr	Alkohol verzehr	Alkohol in g/d	Rauchen	Zig/d	Drogenkon sum
1	ja	8	nein		nein
2	ja	5	nein		nein
4	ja	10	ja	1	nein
5	ja	25	nein		nein
6	ja	5	nein		nein
7	ja	1	ja	3	nein
8	ja	25	nein		nein
9	ja	50	ja	30	nein
10	ja	5	nein		nein
11	ja	10	nein		nein
12	ja	40	ja	15	nein
13	ja	25	nein		nein
14	ja	10	nein		nein
15	ja	50	ja	10	nein
16	ja	5	nein		nein
17	ja	25	nein		nein
18	ja	25	ja	10	nein
19	ja	5	ja	1	nein
20	ja	25	ja	1	nein
21	ja	5	ja	3	nein
22	ja	25	nein		nein
23	ja	20	nein		nein
24	ja	60	ja	20	nein
25	nein		ja	6	nein
27	ja	25	nein		nein
28	ja	10	nein		nein
N		25		11	
MW		19,96		9,09	
SD		16,14		9,34	
CV %		80,10%		102%	
Min		1		1	
Median		20		6	
Max		60		30	

Tabelle 20

Hormonwerte der Gruppe I zum Screening (1), Abschlußuntersuchung (2), Nachuntersuchung I (3), Nachuntersuchung II (4), Nachuntersuchung III (5)

Proband Nr.	Untersuchung	NET- Gabe	Datum	Zeitspanne in Tagen	LH (2-10 U/L)	FSH (1-7 U/L)	Testosteron (> 12nmol/l)	SHBG (11- 71 nmol/L)	Östradiol (< 250pg/L)	PSA (< 4ng/ml)
1	1		18.08.00		6	3,9	17,3	16,8	51,7	1,7
1	2		06.10.00		2,8	2,4	8,9	11,6	41,2	1,7
1	3	08.09.00	12.11.00	64	3,9	4,7	13,8	16,2	69,2	
2	1		21.08.00		4	3	19,6	83,9	58,8	0,4
2	2		05.10.00		2,8	1,2	4,7	72,9	16,1	0,3
2	3	08.09.00	27.11.00	79	3,4	3,7	26,7	69,1	67,9	0,6
4	1		21.08.00		7,5	3,6	20,4	52,9	60,7	0,4
4	2	08.09.00	06.10.00	28	2,8	1,7	13,9	41,2		0,2
5	1		25.08.00		4,8	3	21	46	63,8	0,3
5	2		06.10.00		4	1,6	4,9	19	46,3	0,3
5	3		20.10.00		2,6	1,7	8,8	27,8	33,1	0,3
5	4	08.09.00	22.11.00	74	3,5	3	13	32,7	52,2	0,3
6	1		18.08.00		4,7	3,7	19,5	52,4	57,6	0,5
6	2	08.09.00	16.10.00	38	3,2	3,2	12,3	41,8	78,1	0,5
7	1		23.08.00		2,9	2,4	13,8	17	55,7	0,4
7	2		09.10.00		3,4	1,5	9,3	9,4	37	0,9
7	3	08.09.00	20.10.00	42	3,4	1,7	11,5	10,5		0,5
8	1		21.08.00		3,3	1,1	15,4	25,6	68,6	0,6
8	2		06.10.00		0,2	0,25	1,3	7,3	12,5	0,3
8	3		20.10.00		1,6	0,4	3,3	10,3	14,5	0,3
8	4	08.09.00	22.11.00	74	1,7	1,1	9,4	29,5	46	0,9
9	1		22.08.00		6,9	6,7	24,7	62,5	70	0,7
9	2	08.09.00	05.10.00	27	5,6	3,8	10,9	45,8	30,9	0,4
10	1		21.08.00		4,7	3,9	18,4	45,5	56,8	0,5
10	2		06.10.00		0,2	0,25	2,4	24	13,6	0,3
10	3		20.10.00		2,3	1,4	4,1	18,1	15,8	0,3
10	4	08.09.00	22.11.00	74	2,9	4,6	12,3	28	50,8	0,6
11	1		22.08.00		3,4	2,1	17	21,4	94	0,6
11	2	08.09.00	09.10.00	31	4,4	1,6	13,8	8,9	49,7	0,6
12	1		21.08.00		3,1	2,5	12,4	26,7	50,2	0,7
12	2		06.10.00		3,2	2,2	9,5	19,4	44,6	0,6
12	3	08.09.00	20.10.00	42	1,8	1,4	12,4	17,9	31,4	0,7
13	1		22.08.00		2,7	1,7	26,7	37,5	51,6	0,7
13	2		06.10.00		2	1,1	11,6	31,1	31,4	0,6
13	3	08.09.00	20.10.00	42	2,6	1,5	20,2	29,9	39,3	0,6
14	1		25.08.00		4,3	3,7	14,1	15,7	45,6	0,9
14	2		04.10.00		4,7	3,9	7,4	10,2	33,9	0,6
14	3		27.10.00		3,2	3,7	10,3	15,8	34,3	0,9
14	4		10.11.00		4	3,9	9,8	18,8	30	0,8
14	5	20.09.00	11.12.00	81	5,9	3,9	11,5	18,1	37,8	0,8

Tabelle 21

Hormonwerte der Gruppe II zum Screening (1), Abschlußuntersuchung (2), Nachuntersuchung I (3), Nachuntersuchung II (4), Nachuntersuchung III (5)

Proband Nr.	Untersuchung	NET- Gabe	Datum	Zeitspanne in Tagen	LH (2-10 U/L)	FSH (1-7 U/L)	Testosteron (> 12nmol/)	SHBG (11-71 nmol/L)	Östradiol (< 250pg/L)	PSA (< 4ng/ml)
15	1		23.08.00		3,9	1,6	34,3	64,7	51,7	1,7
15	2	20.09.00	23.10.00	33	1,6	1,5	17,8	39,9	41,2	1,7
16	1		23.08.00		3,2	3,5	30,1	65,7	69,2	
16	2	20.09.00	18.10.00	28	3	1,8	12,4	30,7	58,8	0,4
17	1		22.08.00		3,5	2,5	16,7	28	16,1	0,3
17	2		18.10.00		4,1	1,2	10	15,5	67,9	0,6
17	3	20.09.00	21.11.00	61	3,3	2,8	15	22,7	60,7	0,4
18	1		29.08.00		1,6	1,8	18,4	23,8		0,2
18	2		18.10.00		0,5	1	4,4	9,1	63,8	0,3
18	3	20.09.00	22.11.00	62	1,3	2,1	12,5	20,2	46,3	0,3
19	1		22.08.00		3,5	3,6	16,3	36,9	33,1	0,3
19	2		18.10.00		2,1	1,6	6,7	19,8	52,2	0,3
19	3	20.09.00	07.11.00	47	1,6	3,1	11	26,5	57,6	0,5
20	1		23.08.00		4,7	3,1	19	42,4	78,1	0,5
20	2		18.10.01		4,2	1	7,6	22,9	55,7	0,4
20	3	20.09.00	22.11.00	62	3,7	3,9	20,2	50,5	37	0,9
21	1		23.08.00		1,8	1,8	16,8	46,2		0,5
21	2	20.09.00	18.10.00	28	0,7	0,4	1,2	19,7	68,6	0,6
22	1		29.08.00		1,9	1,2	17,1	18,6	12,5	0,3
22	2		18.10.00		2	0,9	11,2	8,4	14,5	0,3
22	3	20.09.00	22.11.00	62	2,1	1,5	16	19,3	46	0,9
23	1		25.08.00		3,3	1,9	22,7	28,8	70	0,7
23	2		18.10.00		4,3	1,2	10,3	13,4	30,9	0,4
23	3	20.09.00	22.11.00	62	3,2	2,2	12,2	24,7	56,8	0,5
24	1		12.09.00		3,1	1,8	27,5	46,5	13,6	0,3
24	2	20.09.00	18.10.00	28	2,5	1,4	12,5	26,7	15,8	0,3
25	1		23.08.00		2,7	3,3	16,6	36,7	50,8	0,6
25	2		18.10.00		1,8	1,3	8,7	22,1	94	0,6
25	3	20.09.00	22.11.00	62	4,2	4,2	17,2	29,9	49,7	0,6
27	1		28.08.00		4,5	3,1	18,5	31,8	50,2	0,7
27	2		18.10.00		2,4	2,4	8,6	18,9	44,6	0,6
27	3	20.09.00	22.11.00	62	2,8	4,3	17,1	31,3	31,4	0,7
28	1		23.08.00		3,7	2,9	16,4	28,3	51,6	0,7
28	2		18.10.00		1,4	1,2	4,4	11,1	31,4	0,6
28	3		22.11.00		2,5	2,5	9,6	20	39,3	0,6
28	4	20.09.00	01.02.01	131	2,2	2,5	11,3	27,8	45,6	0,9

Tabelle 22

Abweichungen vom Routinelabor der Gruppe I beim Screening und der Abschlußuntersuchung (Teil A) 1= Screening 2= Abschlußuntersuchung

PatNr	Untersuchung	Na 132-145 mmol/l	K 3,5- 4,8 mmol/l	Ca 2,1- 2,65 mmol/l	Chlorid 96-109 mmol/l	A Phosphat 2,5-4,5mg/dl	Eiweiß 6,6- 8,3 g/dl	Cholesterin < 200 mg/dl	Triglyzeride <200 mg/dl	Glucose 60- 110 mg/dl
1	1							275		
1	2	146								
2	1	147						227	234	
2	2							202		
4	1						8,5	221		124
4	2									
5	1						6,5			111
5	2	149	5,7	2,66	111	4,9		230		
6	1									
6	2									
7	1	148		2,71			8,4	226	259	
7	2					4,7				
8	1									121
8	2	148						221		
9	1									144
9	2									
10	1									
10	2									
11	1									
11	2									
12	1	148								
12	2	146								
13	1		4,9					203		
13	2							213		
14	1									
14	2	150						224		

Tabelle 23

Abweichungen vom Routinelabor der Gruppe I beim Screening und der Abschlußuntersuchung (Teil B) 1= Screening 2= Abschlußuntersuchung

PatNr	Untersuchung	Harnsäure 3,6- 6,5 mg/dl	Harnstoff-N <24 mg/dl	Kreatinin < 1,3 mg/dl	Bilirubin (gesamt)	GPT < 23 U/L	Gamma- GT < 28 U/L	Alk. Phosphatase 60- 170 U/L	Hämoglobin 14- 18 g/dl	Hämatokrit 42-52 %	MCH 28-36 pg	Thrombozyten 150- 350 Tsd/µl
1	1					25						
1	2											
2	1					24						
2	2					23						
4	1	6,7										
4	2	7,9										
5	1											
5	2											
6	1				1,6							
6	2			1,3	1,6							
7	1	7,5							13,4	40,4		395
7	2								13,4	41,1		393
8	1										31,5	
8	2											
9	1											
9	2						32					
10	1								12,8	39,9		512
10	2								13,7			
11	1					23						
11	2											
12	1					23						
12	2											
13	1											
13	2											
14	1											
14	2	8,1										

Tabelle 24

Abweichungen vom Routinelabor der Gruppe II beim Screening und der Abschlußuntersuchung (Teil A) 1= Screening 2= Abschlußuntersuchung

PatNr	Untersuchung	Na 132-145 mmol/l	K 3,5- 4,8 mmol/l	Ca 2,1- 2,65 mmol/l	Chlorid 96-109 mmol/l	A Phosphat 2,5- 4,5mg/dl	Eiweiß 6,6- 8,3 g/dl	Cholesterin < 200 mg/dl	Triglyceride <200 mg/dl	Glucose 60- 110 mg/dl
15	1		5							
15	2									
16	1									
16	2									
17	1							240	238	
17	2									
18	1							227	225	
18	2							206		
19	1		5,2							
19	2		4,9							
20	1	147	5,1							
20	2									
21	1	148	5,1					221		
21	2		5,1							
22	1							207		
22	2							205		
23	1									
23	2									
24	1				95			264	272	
24	2							219		
25	1	148	4,9							
25	2		4,9							
27	1									
27	2									
28	1							207		
28	2							215		

Tabelle 25

Abweichungen vom Routinelabor der Gruppe II beim Screening und der Abschlußuntersuchung (Teil B) 1= Screening 2= Abschlußuntersuchung

PatNr	Untersuchung	Harnsäure 3,6- 6,5 mg/dl	Harnstoff-N <24 mg/dl	Kreatinin < 1,3 mg/dl	Bilirubin (gesamt)	GPT < 23 U/L	Gamma- GT < 28 U/L	Alk. Phosphatase 60- 170 U/L	Hämoglobin 14- 18 g/dl	Hämatokrit 42-52 %	MCH 28-36 pg	Thrombozyten 150- 350 Tsd/µl
15	1											
15	2											
16	1											
16	2											
17	1											
17	2											
18	1		6,7									
18	2				1,3							
19	1	7,7										
19	2											
20	1											395
20	2											393
21	1							50			31,5	
21	2											
22	1											
22	2											
23	1						27					512
23	2											
24	1					35						
24	2											
25	1	6,6										
25	2											
27	1											
27	2											
28	1					23			13,9	41,6		
28	2											

Tabelle 26

Gruppe I Testosteronserumkonzentrationen in nmol/l 1. Kinetiktag

Proband Nr.	08:00 h	08:10 h	10:00 h	12:00 h	14:00 h	18:00 h	22:00 h	08:00 h
1	4,5	3,9	4,4	4,1	3,7	5,1	3,6	5,2
2	3	2,5	2	2	1,9	1,7	1,6	1,5
3	5,6	4,7	3,7	4,3	4,1	3,2	3,6	4
4	2,9	2,6	2,1	2,4	2,3	2,6	1,8	2,5
5	1,3	1,2	0,9	1,1	1,2	0,9	0,6	0,7
6	2,3	1,9	1,6	1,5	1,8	1,5	1,1	2,2
7	2,3	2	2	1,5	1,5	1,7	1,3	2,1
8	2,2	1,8	1,2	1,8	1,7	1,3	1,3	1,8
9	2,4	1,8	1,1	1,3	1,4	1,5	1,2	1,3
10	2,6	2,1	2	2,5	2,6	2	1,9	2,8
11	7,2	5,7	4,7	4,9	4	4,4	3,2	4,6
12	2,3	1,8	1,8	2,2	1,9	2,1	1,9	2,1
13	4,8	3,7	2,6	2,9	3,4	2,9	2,2	2,7
14	1	0,9	0,5	0,5	0,4	0,4	0,5	1,1
N	14	14	14	14	14	14	14	14
MW	3,2	2,6	2,2	2,4	2,3	2,2	1,8	2,5
SD	1,7	1,4	1,3	1,3	1,1	1,3	1	1,3
CV (%)	54,7	52,8	58,1	54,8	49,6	58,5	54,5	53,4
Min	1	0,9	0,5	0,5	0,4	0,4	0,5	0,7
Med	2,5	2,1	2	2,1	1,9	1,9	1,7	2,2
Max	7,2	5,7	4,7	4,9	4,1	5,1	3,6	5,2
Gruppe Ia Probanden 1 -7 (waschen)								
MW	3,1	2,7	2,4	2,4	2,4	2,4	1,9	2,6
SD	1,5	1,2	1,2	1,3	1,1	1,4	1,2	1,5
CV (%)	46,7	45,3	51,3	53,4	47,2	59,3	61,5	58,7
Min	1,3	1,2	0,9	1,1	1,2	0,9	0,6	0,7
Med	2,9	2,5	2	2	1,9	1,7	1,6	2,2
Max	5,6	4,7	4,4	4,3	4,1	5,1	3,6	5,2
Gruppe Ib Probanden 8 -14 (ohne waschen)								
MW	3,2	2,5	2	2,3	2,2	2,1	1,7	2,3
SD	2,1	1,6	1,4	1,4	1,2	1,3	0,9	1,2
CV (%)	65	63,9	69,4	60,6	55,9	61,7	49,2	50,6
Min	1	0,9	0,5	0,5	0,4	0,4	0,5	1,1
Med	2,4	1,8	1,8	2,2	1,9	2	1,9	2,1
Max	7,2	5,7	4,7	4,9	4	4,4	3,2	4,6

Tabelle 27

Gruppe I Testosteronserumkonzentrationen in nmol/l 1. Tagesprofil

Proband Nr.	08:00 h	08:10 h	10:00 h	12:00 h	14:00 h	18:00 h	22:00 h	08:00 h
1	5,7	5,3	5,3	5,9	6,2	6,4	6,8	6,6
2	1,9	3,9	26,1	28,1	27,6	26,9	17,4	17,3
3	4,6	4,7	4,9	7,1	8,2	7,4	12,7	4,87
4	2,6	2,4	5,4	9,9	10,9	10,4	8,7	5,5
5	1,2	4,6	24,2	32,9	13,9	19,9	12,1	5
6	2	3,2	2,4	4,8	5,7	5,9	4,6	6,2
7	2	2,1	1,9	2,5	3,4	4,7	3,5	5,6
8	2	2,1	7,3	10,8	13,5	15,7	16,1	17,3
9	1,9	2,7	5,5	8,2	9,5	8,1	6,8	4,4
10	2,8	3,4	4,7	6,9	6,1	6,5	4,8	4,4
11	5,8	5,3	4,9	7,9	7,9	8,2	5,8	11,3
12	3,3	3,3	6,9	9,8	12,1	11,1	10,5	12,5
13	3,4	4,4	11,9	13,2	13,7	11,1	11,4	7,8
14	1,2	1,4	0,9	1,8	2,9	1,8	1,4	1,5
N	14	14	14	14	14	14	14	14
MW	2,9	3,5	8	10,7	10,1	10,3	8,8	7,9
SD	1,5	1,3	7,7	9	6,2	6,6	4,8	4,9
CV (%)	52,5	36	96,3	84	61,7	64,2	54,5	61,8
Min	1,2	1,4	0,9	1,8	2,9	1,8	1,4	1,5
Med	2,3	3,4	5,4	8,1	8,9	8,2	7,8	5,9
Max	5,8	5,3	26,1	32,9	27,6	26,9	17,4	17,3
Gruppe Ia Probanden 1 -7 (waschen)								
MW	2,9	3,7	10	13	10,8	11,7	9,4	7,3
SD	1,6	1,2	10,4	12,2	8,2	8,5	5	4,5
CV (%)	57,7	32,5	104,1	93,8	75,4	72,6	52,7	61
Min	1,2	2,1	1,9	2,5	3,4	4,7	3,5	4,9
Med	2	3,9	5,3	7,1	8,2	7,4	8,7	5,6
Max	5,7	5,3	26,1	32,9	27,6	26,9	17,4	17,3
Gruppe Ib Probanden 8 -14 (ohne waschen)								
MW	2,9	3,2	6	8,4	9,4	8,9	8,1	8,5
SD	1,5	1,3	3,3	3,6	4	4,3	4,9	5,5
CV (%)	51,5	41,2	55,3	42,8	43,1	48,7	60,3	65,5
Min	1,2	1,4	0,9	1,8	2,9	1,8	1,4	1,5
Med	2,8	3,3	5,5	8,2	9,5	8,2	6,8	7,8
Max	5,8	5,3	11,9	13,2	13,7	15,7	16,1	17,3

Tabelle 28

Gruppe I Testosteronserumkonzentrationen in nmol/l 2. Tagesprofil

Proband Nr.	08:00 h	08:10 h	10:00 h	12:00 h	14:00 h	18:00 h	22:00 h	08:00 h
1	6,1	8	9,2	9,5	8,3	9,2	8,8	6,5
2	6,7	6,8	15,4	13,3	19,4	16,5	12,9	13,8
3	8,2	8,9	7,3	9,3	9	10,4	12,8	9,8
4	17,5	11,9	10,7	13,9	8,7	21,9	14,9	43,8
5	7,2	7,8	19,7	32,1	27,3	24,8	16,3	5,7
6	10,5	10,5	9,3	15,3	17,5	11,1	9,8	11,2
7	16,7	10,8	7,5	14,1	12,5	9,7	20,5	8,1
8	22,3	26,3	18,5	18,7	22,2	19,3	13,1	11,1
9	4,9	7,9	7,2	15,6	10,3	17	6,9	3,4
10	5,4	4,1	7,9	14,3	9,1	7,7	6,3	4,9
11	21,4	15,9	17,3	13,1	16,4	11,9	11,6	12,9
12	13,1	13,3	25,4	18,6	17,8	20,7	11,3	11,9
13	12,2	13,4	22,7	22,2	21,6	11,7	21,4	7
14	2,1	2,1	1,4	3,4	4,1	4,2	2,3	4,2
N	14	14	14	14	14	14	14	14
MW	11	10,6	12,8	15,2	14,6	14	12,1	11
SD	6,4	5,9	7	6,7	6,7	6	5,3	10
CV (%)	57,9	55,5	54,6	43,7	45,9	43,2	43,5	90,9
Min	2,1	2,1	1,4	3,4	4,1	4,2	2,3	3,4
Med	9,4	9,7	10	14,2	14,5	11,8	12,2	9
Max	22,3	26,3	25,4	32,1	27,3	24,8	21,4	43,8
Gruppe Ia Probanden 1 -7 (waschen)								
MW	10,4	9,2	11,3	15,4	14,7	14,8	13,7	14,1
SD	4,8	1,9	4,6	7,7	7,1	6,4	4	13,4
CV (%)	45,9	20,1	40,6	50,4	48,4	43,1	29	94,7
Min	6,1	6,8	7,3	9,3	8,3	9,2	8,8	5,7
Med	8,2	8,9	9,3	13,9	12,5	11,1	12,9	9,8
Max	17,5	11,9	19,7	32,1	27,3	24,8	20,5	43,8
Gruppe Ib Probanden 8 -14 (ohne waschen)								
MW	11,6	11,9	14,3	15,1	14,5	13,2	10,4	7,9
SD	8	8,2	8,9	6	6,8	6,1	6,1	4
CV (%)	69	68,9	62,2	39,8	47	46,1	58,8	50,3
Min	2,1	2,1	1,4	3,4	4,1	4,2	2,3	3,4
Med	12,2	13,3	17,3	15,6	16,4	11,9	11,3	7
Max	22,3	26,3	25,4	22,2	22,2	20,7	21,4	12,9

Tabelle 29

Gruppe I Testosteronserumkonzentrationen in nmol/l 3. Tagesprofil

Proband Nr.	08:00 h	08:10 h	10:00 h	12:00 h	14:00 h	18:00 h	22:00 h	08:00 h
1	6,4	5,7	4,8	5,4	6,2	6,2	6,9	7,5
2	11,6	28,3	35,9	33	34,5	30,4	17,8	18,3
3	20,6	24,9	9,4	13	13,8	11,9	11,5	13,2
4	29,2	21	42,9	20,9	23,5	23	24,2	25,9
5	9,8	6,4	7	7,5	9,6	9,1	11,2	5,9
6	16,3	11,9	13,9	9,8	15,4	8,6	17,9	10,9
7	10,4	11,6	15,1	8,6	16,5	13,6	9,5	7,4
8	7,8	13,5	17,2	22,8	20,9	19,5	10,5	9,4
9	9,3	11,1	9,8	20	16,1	11,9	14,8	6,5
10	5,9	14,4	9	10,8	8,5	8,1	5,4	6,6
11	14,2	15,5	12,6	20,4	15,9	20,9	9,5	21,6
12	16,8	4,8	31,4	33,1	51,8	54,02	33,9	12,3
13	17,3	15,9	29	27,3	16,1	15	10,8	5,8
14	4	5,1	2,2	3,6	2,4	1,9	1,3	3,3
N	14	14	14	14	14	14	14	14
MW	12,8	13,6	17,2	16,9	17,9	16,7	13,2	11
SD	6,8	7,3	12,6	9,9	12,5	13,1	8,2	6,6
CV (%)	52,9	53,5	73,2	58,6	69,7	78,3	62,4	60,2
Min	4	4,8	2,2	3,6	2,4	1,9	1,3	3,3
Med	11	12,7	13,3	16,5	16	12,8	11	8,5
Max	29,2	28,3	42,9	33,1	51,8	54	33,9	25,9
Gruppe Ia Probanden 1 -7 (waschen)								
MW	14,9	15,7	18,4	14	17,1	14,7	14,1	12,7
SD	7,8	9	14,9	9,8	9,4	8,8	6	7,2
CV (%)	52,6	57,6	80,9	69,6	55,2	60	42,6	56,5
Min	6,4	5,7	4,8	5,4	6,2	6,2	6,9	5,9
Med	11,6	11,9	13,9	9,8	15,4	11,9	11,5	10,9
Max	29,2	28,3	42,9	33	34,5	30,4	24,2	25,9
Gruppe Ib Probanden 8 -14 (ohne waschen)								
MW	10,8	11,5	15,9	19,7	18,8	18,8	12,3	9,4
SD	5,3	4,7	10,8	9,9	15,8	16,9	10,4	6,1
CV (%)	49,7	41,2	67,8	50,1	83,8	89,9	84,8	65,2
Min	4	4,8	2,2	3,6	2,4	1,9	1,3	3,3
Med	9,3	13,5	12,6	20,4	16,1	15	10,5	6,6
Max	17,3	15,9	31,4	33,1	51,8	54	33,9	21,6

Tabelle 30

Gruppe II Testosteronserumkonzentrationen in nmol/l 1. Kinetiktag

Proband Nr.	08:00 h	08:10 h	10:00 h	12:00 h	14:00 h	18:00 h	22:00 h	08:00 h
15	2,5	1,9	1,7	1,8	1,9	1,4	1,4	2,1
17	1,7	1,2	1,3	1,5	1,3	0,9	0,8	1,4
18	3	2,4	1,7	1,8	1,8	1,7	1,5	2,8
19	2,5	2,1	1,9	2,2	2,7	1,8	1,7	2,6
20	2,6	2	1,5	1,6	1,7	1,6	1,5	1,6
21	1,5	1,1	1,2	1,1	0,7	0,5	0,8	1,1
22	2,9	2,7	2,2	2,5	2,2	2,1	1,7	2,2
23	3,8	3,4	2,3	2,2	2,4	2,2	1,9	2,5
24	4,1	4	3,4	3,1	3,3	2,5	2,1	2,9
25	2,3	3,1	3,1	2,5	2,1	2,5	2,2	2,3
27	2,9	2	2	2,3	2,3	1,9	1,6	2,6
28	5	4,5	2,7	2,8	3,8	4,6	3,7	3,9
N	12	12	12	12	12	12	12	12
MW	2,9	2,5	2,1	2,1	2,2	2	1,7	2,3
SD	1	1	0,7	0,6	0,8	1	0,8	0,7
CV (%)	34,2	41,4	33,2	27,2	38,2	51,6	43,2	32,1
Min	1,5	1,1	1,2	1,1	0,7	0,5	0,8	1,1
Med	2,8	2,3	2	2,2	2,2	1,9	1,7	2,4
Max	5	4,5	3,4	3,1	3,8	4,6	3,7	3,9
Gruppe IIa Probanden 15 -21 (waschen)								
MW	2,3	1,8	1,6	1,7	1,7	1,3	1,3	1,9
SD	0,6	0,5	0,3	0,4	0,7	0,5	0,4	0,7
CV (%)	25,1	29,1	17,2	22	39,5	38,9	30,1	35,2
Min	1,5	1,1	1,2	1,1	0,7	0,5	0,8	1,1
Med	2,5	2	1,6	1,7	1,8	1,5	1,5	1,9
Max	3	2,4	1,9	2,2	2,7	1,8	1,7	2,8
Gruppe IIb Probanden 22 -28 (ohne waschen)								
MW	3,5	3,3	2,6	2,6	2,7	2,6	2,2	2,7
SD	1	0,9	0,5	0,3	0,7	1	0,8	0,6
CV (%)	28,2	27,3	21	13	26	37,6	35	22,7
Min	2,3	2	2	2,2	2,1	1,9	1,6	2,2
Med	3,4	3,3	2,5	2,5	2,4	2,4	2	2,6
Max	5	4,5	3,4	3,1	3,8	4,6	3,7	3,9

Tabelle 31

Gruppe II Testosteronserumkonzentrationen in nmol/l 1. Tagesprofil

Proband Nr.	08:00 h	08:10 h	10:00 h	12:00 h	14:00 h	18:00 h	22:00 h	08:00 h
15	2,4	1,8	1,5	2,8	4,4	3,4	3,6	4,1
17	1,6	1,1	1,5	3,2	2,3	2,1	2,2	2,4
18	3	3,5	3,5	3,6	4,1	6,7	5,7	8,5
19	2,6	2	2,8	3,6	3,6	2,9	2,5	4,9
20	1,9	2,3	4,6	3	5,7	5,2	2,6	2,3
21	1	0,7	2	2,4	2,7	3,3	2,7	2,7
22	3,1	3,6	3,7	4,3	4,9	6,3	4,8	11,6
23	2,6	2,7	5,2	11,2	14,6	16,7	10,7	10,8
24	3,6	3,7	3,7	4,3	5,2	5,4	11	5,9
25	2,2	2,2	6,4	12,8	7,2	9,4	9,7	7,3
27	2,9	2,5	3,5	6,2	6,2	3,7	3,6	4,4
28	4	4,3	4,6	4,8	6,1	5,3	4,8	7,9
N	12	12	12	12	12	12	12	12
MW	2,6	2,5	3,6	5,2	5,6	5,9	5,3	6,1
SD	0,8	1,1	1,5	3,4	3,2	4	3,3	3,2
CV (%)	32,5	42,9	41,6	64,8	57,1	67,4	61,8	52,3
Min	1	0,7	1,5	2,4	2,3	2,1	2,2	2,3
Med	2,6	2,4	3,6	4	5,1	5,3	4,2	5,4
Max	4	4,3	6,4	12,8	14,6	16,7	11	11,6
Gruppe IIa Probanden 15 -21 (waschen)								
MW	2,1	1,9	2,7	3,1	3,8	3,9	3,2	4,2
SD	0,7	1	1,2	0,5	1,2	1,7	1,3	2,4
CV (%)	34,9	51,7	46,6	15,1	32,4	43,1	40,6	57,1
Min	1	0,7	1,5	2,4	2,3	2,1	2,2	2,3
Med	2,2	1,9	2,4	3,1	3,9	3,4	2,7	3,4
Max	3	3,5	4,6	3,6	5,7	6,7	5,7	8,5
Gruppe IIb Probanden 22 -28 (ohne waschen)								
MW	3,1	3,2	4,5	7,3	7,4	7,8	7,4	8
SD	0,7	0,8	1,1	3,8	3,6	4,8	3,4	2,8
CV (%)	21,4	25,9	25	51,8	49,4	60,9	45,5	34,8
Min	2,2	2,2	3,5	4,3	4,9	3,7	3,6	4,4
Med	3	3,2	4,2	5,5	6,2	5,9	7,3	7,6
Max	4	4,3	6,4	12,8	14,6	16,7	11	11,6

Tabelle 32

Gruppe II Testosteronserumkonzentrationen in nmol/l 2. Tagesprofil

Proband Nr.	08:00 h	08:10 h	10:00 h	12:00 h	14:00 h	18:00 h	22:00 h	08:00 h
15	3,3	3,7	3	7,1	5,7	2,8	2,5	3,1
17	5,5	3,4	6,2	2,9	3,7	3	2,7	5
18	9,1	9,7	5,7	6,3	5,3	6,2	6	8,2
19	12	7,3	9,7	15,2	14,6	9,8	2,8	5,6
20	2,8	4,3	7,1	5	6,2	8,8	2,6	2,3
21	7,6	4,1	4,9	3,8	6,8	4,5	2,1	7,1
22	6,7	7,9	7,9	5,5	9,5	16,2	9,5	10,3
23	16,1	8,9	9,1	8,4	10,7	12,8	8,3	19,8
24	5,3	5,5	4,6	6,2	10,9	6,3	8,2	9,1
25	7,6	5,6	6,6	9,3	10,2	14,4	3,9	5
27	7,8	7,1	12,7	7,8	6,9	5,1	3,2	3,7
28	10,6	21,7	7,6	6,9	8,4	8,3	6,6	10,8
N	12	12	12	12	12	12	12	12
MW	7,9	7,4	7,1	7	8,2	8,2	4,9	7,5
SD	3,7	4,9	2,6	3,2	3,1	4,4	2,7	4,8
CV (%)	47,6	66,6	36,6	44,9	37,1	53,9	55,3	63,6
Min	2,8	3,4	3	2,9	3,7	2,8	2,1	2,3
Med	7,6	6,4	6,9	6,6	7,7	7,3	3,6	6,4
Max	16,1	21,7	12,7	15,2	14,6	16,2	9,5	19,8
Gruppe IIa Probanden 15 -21 (waschen)								
MW	6,7	5,4	6,1	6,7	7,1	5,9	3,1	5,2
SD	3,5	2,5	2,2	4,4	3,8	3	1,4	2,3
CV (%)	52,8	46,6	36,8	66	54,5	50,5	46	43,4
Min	2,8	3,4	3	2,9	3,7	2,8	2,1	2,3
Med	6,6	4,2	6	5,7	6	5,4	2,7	5,3
Max	12	9,7	9,7	15,2	14,6	9,8	6	8,2
Gruppe IIb Probanden 22 -28 (ohne waschen)								
MW	9	9,5	8,1	7,4	9,4	10,5	6,6	9,8
SD	3,9	6,1	2,7	1,4	1,5	4,6	2,6	5,7
CV (%)	43,1	65	33,6	19,3	16,3	43,5	38,7	58,2
Min	5,3	5,5	4,6	5,5	6,9	5,1	3,2	3,7
Med	7,7	7,5	7,8	7,4	9,9	10,6	7,4	9,7
Max	16,1	21,7	12,7	9,3	10,9	16,2	9,5	19,8

Tabelle 33

Gruppe II Testosteronserumkonzentrationen in nmol/l 3. Tagesprofil

Proband Nr.	08:00 h	08:10 h	10:00 h	12:00 h	14:00 h	18:00 h	22:00 h	08:00 h
15	6,6	5,9	5,2	6,3	4,9	4,9	4,9	6,7
17	6,3	2,5	3,2	8,1	5,3	4,1	3,1	4,6
18	13,7	9,8	10,4	8,3	8	6,6	7,3	14
19	13,7	24,3	11,3	23,3	12,7	6,6	8,8	8,9
20	3,4	3,7	4,2	4,2	5,6	4,7	3,8	4,1
21	4,7	3,4	3,2	4,5	6,2	4,8	5	5,7
22	18,6	14	10,9	9,7	8,7	6,8	9,7	26,8
23	24,4	11,4	23,1	14,2	19,8	16,4	6,9	8
24	15,9	10,3	7,7	7,5	9,2	8,7	5,9	7,2
25	9,7	8,8	7,6	11,1	6,7	9,5	7,8	7,4
27	8,1	5,4	5,5	6,5	5,9	5,9	4,1	5,9
28	9,6	10,2	8,6	7,7	8,4	6,7	5,6	10,2
N	12	12	12	12	12	12	12	12
MW	11,2	9,1	8,4	9,3	8,5	7,1	6,1	9,1
SD	6,2	6	5,4	5,2	4,2	3,3	2,1	6,2
CV (%)	55,5	65,4	64,8	56	49,6	46,6	33,8	67,6
Min	3,4	2,5	3,2	4,2	4,9	4,1	3,1	4,1
Med	9,7	9,3	7,7	7,9	7,4	6,6	5,8	7,3
Max	24,4	24,3	23,1	23,3	19,8	16,4	9,7	26,8
Gruppe IIa Probanden 15 -21 (waschen)								
MW	8,1	8,3	6,3	9,1	7,1	5,3	5,5	7,3
SD	4,5	8,3	3,7	7,2	2,9	1,1	2,2	3,7
CV (%)	56	100,2	58,4	78,5	41,4	20	39,4	50,2
Min	3,4	2,5	3,2	4,2	4,9	4,1	3,1	4,1
Med	6,5	4,8	4,7	7,2	5,9	4,9	5	6,2
Max	13,7	24,3	11,3	23,3	12,7	6,6	8,8	14
Gruppe IIb Probanden 22 -28 (ohne waschen)								
MW	14,4	10	10,6	9,5	9,8	9	6,7	10,9
SD	6,4	2,9	6,4	2,9	5,1	3,9	1,9	7,9
CV (%)	44,5	28,5	60,4	30,3	51,8	43	29,1	72,4
Min	8,1	5,4	5,5	6,5	5,9	5,9	4,1	5,9
Med	12,8	10,3	8,2	8,7	8,6	7,8	6,4	7,7
Max	24,4	14	23,1	14,2	19,8	16,4	9,7	26,8

Tabelle 34

Estradiol-Serumkonzentration der Gruppe I am 1. Kinetiktag und im 1. Tagesprofil
in pmol/l

Proband Nr.	08:00 h	08:10 h	10:00 h	12:00 h	14:00 h	18:00 h	22:00 h	08:00 h
Gruppe I 1. Kinetiktag								
1	26,2	28,8	20,5	19,3	22,4	33,9	28,2	27
2	14,4	13,2	28,7	19,3	15,5	11,6	9,4	32,3
3	23,7	27,3	27,7	26,6	26,3	25,8	19,3	21,7
4	20,4	16,2	27,4	24,9	18	22,3	21	13,3
5	27,9	12	25,4	25,4	20,8	18,6	18,1	18
6	42,2	36,2	39,2	43,4	41,3	46	34,9	31,7
7	33,7	38,8	31,2	26,9	29,7	19,5	22,3	28,3
8	23,8	24,9	19,9	21,8	30,7	30,4	23,8	23,4
9	15,3	13,9	19,1	17,3	16,8	15,4	12,8	22,2
10	24	18,4	24,9	24,6	22,8	25,3	21,8	17,8
11	64,2	45,4	62,1	54,9	48	46,5	38,5	34,2
12	33	24,8	34,7	34,5	36,5	37,5	30,9	21,6
13	32,9	29,8	35,6	25,2	25,4	21,4	34,6	32,7
14	42,2	34,5	38,5	39,9	34,2	22,3	26,9	30,2
N	14	14	14	14	14	14	14	14
MW	30,3	26	31,1	28,9	27,7	26,9	24,5	25,3
SD	13	10,4	11,1	10,7	9,6	10,7	8,4	6,5
CV (%)	42,8	39,9	35,7	36,9	34,6	39,8	34,5	25,8
Min	14,4	12	19,1	17,3	15,5	11,6	9,4	13,3
Med	27,1	26,1	28,2	25,3	25,9	23,8	23,1	25,2
Max	64,2	45,4	62,1	54,9	48	46,5	38,5	34,2
Gruppe I 1. Tagesprofil								
1	29,2	21,9	28	34,1	29,9	32,4	28,1	24,5
2	31,4	37,1	133	79	180	135	64,1	71,9
3	23,9	28,8	24,7	14,5	23,6	32	37,2	33,6
4	20,4	15	17,8	19,1	17,5	16,5	27,8	21,4
5	18	15,9	32,7	62,5	38,5	49,2	33	25,8
6	34,3	37,2	37,6	49,3	43,3	44,1	39	43,6
7	22,2	24,8	20,8	27,3	26,8	37	34,6	40,4
8	17,5	22,9	34,7	37,4	45,9	47,6	46,2	38,5
9	16,9	13	22,3	31,7	29,2	26,3	23,4	21,9
10	20,5	19,3	20,3	23,6	22,8	23,4	30,2	31,5
11	59	51,1	47,1	56,6	60	56,9	54,7	70,4
12	31	33,3	37,4	31,1	43,7	30,4	44	45,6
13	32,3	32,3	31,9	49,4	61,2	47	47,2	54,4
14	26,6	24,8	28,8	24,4	34,1	37,7	35,2	33,3
N	14	14	14	14	14	14	14	14
MW	27,4	27	36,9	38,6	46,9	44	38,9	39,8
SD	10,9	10,5	28,8	18,4	40,5	28,5	11,3	16,3
CV (%)	39,7	38,9	78	47,7	86,4	64,8	29	41,1
Min	16,9	13	17,8	14,5	17,5	16,5	23,4	21,4
Med	25,3	24,8	30,4	32,9	36,3	37,4	36,2	36,1
Max	59	51,1	133	79	180	135	64,1	71,9

Tabelle 35

Estradiol-Serumkonzentration der Gruppe I im 2. und 3. Tagesprofil in pmol/l

Proband Nr.	08:00 h	08:10 h	10:00 h	12:00 h	14:00 h	18:00 h	22:00 h	08:00 h
Gruppe I 2. Tagesprofil								
1	26,3	27,1	21	16,9	16,7	18,2	22,1	22,5
2	44,8	38,6	60	56,8	58,1	42,6	51,6	59,5
3	32,6	33,9	22,3	27,6	26,6	32,1	34,6	39,7
4	31,5	28,4	30,1	43,8	28,5	37,1	43,7	84,6
5	34,3	30	42,3	45,5	69,4	44,9	34,8	37,1
6	70,9	53,1	55,3	59	63,6	68	57,3	63,1
7	41,6	36,8	33,5	30,3	33,4	34,1	49,1	37,3
8	54,9	57	62,2	61,8	66	71,3	59,7	58,7
9	29,6	32	29,1	39,7	28,1	25,1	34,8	29,9
10	31,4	24,9	35,8	70,4	46,6	41,1	48,4	40,7
11	90	66,5	84,8	84,3	91,3	72,3	67,9	91,9
12	75,3	64,5	68,6	44,1	60,4	57	53,2	74,1
13	60,2	72,6	73,2	72,3	71,1	63,4	85,1	47,9
14	29,4	30,8	38,4	47,5	35,9	37,3	29,1	43
N	14	14	14	14	14	14	14	14
MW	46,6	42,6	46,9	50	49,7	46	48	52,1
SD	20,3	16,5	20,3	18,7	21,9	17,5	16,7	20,6
CV (%)	43,6	38,9	43,2	37,4	44	38	34,8	39,6
Min	26,3	24,9	21	16,9	16,7	18,2	22,1	22,5
Med	38	35,4	40,4	46,5	52,4	41,9	48,8	45,5
Max	90	72,6	84,8	84,3	91,3	72,3	85,1	91,9
Gruppe I 3. Tagesprofil								
1	20,8	15,7	17,9	12	13	18,7	20	16,8
2	46,4	69,4	87,2	62,7	77,8	67	56,1	74,6
3	45,5	57,3	40,9	31,4	38,6	39,5	37,5	35,3
4	39,8	36,9	71,1	30	38,3	38,9	43,3	85,7
5	40,4	26,4	39,5	33,6	37,1	27,7	44,4	52,9
6	63,1	55,6	71,1	65,3	57	49,4	65,2	73,2
7	44,1	26,8	44,4	35,5	45,8	31,8	25,2	26,8
8	45,9	53,7	46,5	68,7	76,5	84,7	65,1	64
9	46,6	47,8	46,8	40,5	67,2	43,5	66,5	45,3
10	33,8	52,4	37,4	43,1	46,2	43,4	45,3	46,1
11	77,8	85,6	76,6	97,2	81,3	87,6	54,5	76,6
12	33	29,4	58,1	56,1	76,5	83,7	62,9	56,3
13	70,2	69,3	63,4	62,1	47,9	57,3	45,7	46,8
14	27	30,5	29,7	34,3	26,4	24,2	22,2	24,3
N	14	14	14	14	14	14	14	14
MW	45,3	46,9	52,2	48	52,1	49,8	46,7	51,8
SD	15,9	20,1	19,6	21,8	21,2	23	16,1	21,3
CV (%)	35	42,8	37,6	45,3	40,7	46,2	34,4	41,1
Min	20,8	15,7	17,9	12	13	18,7	20	16,8
Med	44,8	50,1	46,7	41,8	47,1	43,5	45,5	49,9
Max	77,8	85,6	87,2	97,2	81,3	87,6	66,5	85,7

Tabelle 36

DHT-Serumkonzentration der Gruppel am 1. Kinetiktag und im 1. Tagesprofil in nmol/l

Proband Nr.	08:00 h	08:10 h	10:00 h	12:00 h	14:00 h	18:00 h	22:00 h	08:00 h
Gruppe I 1. Kinetiktag								
1	0,5	0,49	0,54	0,64	0,42	0,45	0,59	z.w.S.
2	0,39	0,25	0,45	0,51	0,4	0,4	0,5	0,51
3	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2
4	0,34	0,29	0,32	0,27	0,32	0,3	0,23	0,31
5	0,18	0,13	0,15	0,19	0,2	0,18	0,14	0,9
6	0,16	0,16	0,2	0,19	0,18	0,14	0,15	0,2
7	0,21	0,21	0,18	0,16	0,15	0,21	0,13	0,21
8	0,15	0,14	0,13	0,15	0,15	0,13	0,14	0,13
9	0,31	0,21	0,21	0,08	0,18	0,21	0,17	0,25
10	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
11	0,32	0,28	0,33	0,17	0,29	0,21	0,29	0,36
12	z.w.S.	0,19	0,17	0,17	0,11	0,14	0,13	0,15
13	0,27	0,26	0,24	0,2	0,21	0,21	0,22	0,25
14	0,13	0,13	0,1	0,08	0,1	0,09	0,08	0,11
N	13	14	14	14	14	14	14	13
MW	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3
SD	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2
CV (%)	47,4	46,3	54,4	72,4	49,5	54,5	68,9	77,4
Min	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Med	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Max	0,5	0,5	0,5	0,6	0,4	0,5	0,6	0,9
Gruppe I 1. Tagesprofil								
1	0,6	0,6	0,87	0,94	0,37	1,13	1,39	1,3
2	0,4	0,57	8,96	5,27	11,1	9,73	8,57	8,49
3	0,3	0,3	0,3	0,6	0,9	0,4	1,2	0,4
4	0,31	0,38	1,24	2,06	2,38	2,42	2,02	0,78
5	0,28	0,47	4,59	7,26	4,44	4,97	3,04	1,36
6	0,17	0,22	0,39	0,66	1,34	1,44	1,11	0,82
7	0,21	0,2	0,27	0,28	0,36	0,36	0,38	0,45
8	0,15	0,24	0,91	1,2	1,04	1,71	1,71	1,45
9	0,31	0,41	0,93	1,78	1,26	1,07	1,82	0,53
10	0,08	0,11	0,37	0,52	0,54	0,55	0,81	0,41
11	0,56	0,51	0,51	0,65	0,58	0,46	0,42	0,85
12	0,22	0,23	0,47	0,74	0,99	1,06	0,69	0,71
13	0,43	0,43	2,38	3,2	3,19	1,9	2,19	1,52
14	0,14	0,15	0,14	0,21	0,35	0,26	0,28	0,29
N	14	14	14	14	14	14	14	14
MW	0,3	0,3	1,6	1,8	2,1	2	1,8	1,4
SD	0,2	0,2	2,4	2,1	2,9	2,5	2,1	2,1
CV (%)	52	46,1	151,9	115,2	139	129,9	114,4	151
Min	0,1	0,1	0,1	0,2	0,4	0,3	0,3	0,3
Med	0,3	0,3	0,7	0,8	1	1,1	1,3	0,8
Max	0,6	0,6	9	7,3	11,1	9,7	8,6	8,5
Legende: zwS = zu wenig Serum/0,08 = unter d. Nachweisgrenze von 0,086/								

Tabelle 37

DHT-Serumkonzentration der Gruppel im 2. und 3. Tagesprofil in nmol/l

Proband Nr.	08:00 h	08:10 h	10:00 h	12:00 h	14:00 h	18:00 h	22:00 h	08:00 h
Gruppe I 2. Tagesprofil								
1	0,61	0,89	1,24	0,88	0,97	1,05	1,18	0,72
2	3,62	1,7	6,81	6,72	4,94	6,01	6,87	5,56
3	0,8	0,7	0,7	0,9	0,9	0,5	0,9	0,7
4	2,52	2,18	2,53	1,58	2,07	3,64	3,18	6,41
5	2,06	1,5	4,1	2,86	6,18	4,93	3,2	2,06
6	1,08	0,9	1,45	1,03	3,25	2,27	1,96	2,34
7	1,32	0,84	0,78	0,83	1,57	0,73	1,83	0,66
8	2,08	1,92	3	2,3	1,99	1,24	3,73	1,23
9	0,6	0,98	0,77	1,36	1,41	2,06	1,14	0,68
10	0,42	0,29	0,61	1,02	0,6	0,56	0,83	0,24
11	1,26	1,03	1,04	0,98	0,97	0,38	0,49	0,68
12	1,08	z.w.S.	2,48	1,5	1,43	1,02	1	0,99
13	1,18	1,59	3,72	3,74	3,37	1,83	4,25	0,87
14	0,29	0,24	0,22	0,49	1,07	1,13	0,81	0,76
N	14	13	14	14	14	14	14	14
MW	1,4	1,1	2,1	1,9	2,2	2	2,2	1,7
SD	0,9	0,6	1,8	1,7	1,7	1,7	1,8	1,9
CV (%)	68,5	52,8	86,9	88,7	75,9	88,9	80,7	111,6
Min	0,3	0,2	0,2	0,5	0,6	0,4	0,5	0,2
Med	1,1	1	1,3	1,2	1,5	1,2	1,5	0,8
Max	3,6	2,2	6,8	6,7	6,2	6	6,9	6,4
Gruppe I 3. Tagesprofil								
1	1,04	0,68	0,67	0,89	0,7	0,77	0,89	0,69
2	4,34	5,97	8,17	4,14	10,86	11,26	9,64	4,72
3	2,1	1,5	1	1,5	1,8	0,9	1,5	1,1
4	3,51	3,02	8,3	3,24	4,22	4,92	4,13	4,29
5	2,26	1,62	1,87	2,31	2,22	1,9	2,85	1,18
6	2,35	1,73	1,98	1,96	2,99	2,72	2,8	1,45
7	0,84	0,95	1,14	1,13	1,6	1,09	0,99	0,37
8	0,79	0,95	1,47	1,8	2,43	2,53	1,72	0,85
9	2,35	1,82	1,5	3,42	3,08	1,49	2,46	0,99
10	0,22	z.w.S.	0,77	0,84	0,72	0,81	0,54	0,53
11	1,18	1,25	0,89	1,18	1,11	1,25	0,57	1,17
12	z.w.S.	0,67	3,08	3,58	4,92	5,25	3,08	0,75
13	1,98	0,97	3,78	4,54	2,23	1,76	1,98	1,07
14	0,46	0,68	0,29	0,44	0,3	0,31	0,21	0,46
N	13	13	14	14	14	14	14	14
MW	1,8	1,7	2,5	2,2	2,8	2,6	2,4	1,4
SD	1,2	1,4	2,6	1,3	2,7	2,9	2,4	1,4
CV (%)	67,1	86,1	104,6	60,5	95,4	109,5	99,8	96,5
Min	0,2	0,7	0,3	0,4	0,3	0,3	0,2	0,4
Med	2	1,3	1,5	1,9	2,2	1,6	1,9	1
Max	4,3	6	8,3	4,5	10,9	11,3	9,6	4,7
Legende: zwS = zu wenig Serum/0,08 = unter d. Nachweisgrenze von 0,086/								

Tabelle 38

LH-Serumkonzentration der Gruppe I am 1. Kinetiktag und im Tagesprofil 1-3 in U/L

Proband Nr.	1. Kinetiktag	1. Tagesprofil	2. Tagesprofil	3. Tagesprofil
1	1,15	1,04	0,27	0,28
2	0,23	n. d.	0,15	< 0,12
3	0,81	0,31	< 0,12	< 0,12
4	0,68	n. d.	< 0,12	< 0,12
5	0,3	0,16	< 0,12	< 0,12
6	0,21	< 0,12	< 0,12	< 0,12
7	< 0,12	0,6	0,26	0,14
8	0,18	0,12	< 0,12	< 0,12
9	0,84	0,53	0,16	< 0,12
10	0,14	< 0,12	< 0,12	< 0,12
11	1,06	0,19	< 0,12	< 0,12
12	0,23	0,18	< 0,12	nd
13	< 0,12	< 0,12	< 0,12	< 0,12
14	0,35	0,17	0,16	0,13
N	14	12	14	13
MW	0,52	0,37	0,20	0,18
SD	0,37	0,31	0,06	0,08
CV (%)	71,75%	83,28%	29,79%	45,74%
Min	0,1	0,1	0,1	0,1
Med	0,3	0,2	0,1	0,1
Max	1,2	1	0,3	0,28

Legende: <(0,125) auf 0,12 U/l gesetzt n.d.= nicht durchgeführt

Tabelle 39

SHBG-Serumkonzentration der Gruppe I am 1. Kinetiktag und im Tagesprofil 1-3
in nmol/l

Proband Nr.	1. Kinetiktag	1. Tagesprofil	2. Tagesprofil	3. Tagesprofil
1	16,5	13,4	10,9	9,4
2	81,9	n. d.	96,4	92,9
3	38,9	34,9	27,2	23,9
4	33,5	30,9	24,8	28,3
5	25,4	23	18,9	16,3
6	32,6	28,3	24,9	22,3
7	13,4	12,2	9,8	8,9
8	15,4	13,4	9,4	7,2
9	39,4	33,8	30,9	24,8
10	31,9	25,8	21,6	20,9
11	12,3	9,7	7,5	6,1
12	13,1	10,4	10,3	10
13	22,5	20,4	15,1	14
14	8,5	7,5	6,8	6,1
N	14	13	14	14
MW	27,5	20,3	22,5	20,8
SD	18,8	9,8	22,7	22,1
CV (%)	68,4	48,1	101,2	106,3
Min	8,5	7,5	6,8	6,1
Med	24	20,4	17	15,2
Max	81,9	34,9	96,4	92,9

Legende: n.d. = nicht durchgeführt

Tabelle 40

Testosteronserumwerte in nmol/l der Gruppe I im Kontaminationsversuch

Proband Nr.	8:00h vor Hautkontakt	10 min nach Hautkontakt	30 min nach Hautkontakt	2 h nach Hautkontakt
1	5,3	4,1	3,6	4,5
2	2,8	2,1	1,8	2,4
3	4,5	4	4,1	5
4	4,1	3,3	2,6	3,4
5	2,9	2,1	1,5	2,3
6	3,9	3,5	2,7	4,5
7	4,5	3,5	2,8	2,8
8	2,6	2,2	1,5	1,9
9	1,9	1,5	1,5	2,2
10	2,2	1,8	1,3	1,9
11	4,9	4,9	4,6	3,7
12	1,3	1,7	1,1	1,5
13	2,9	3,3	2,8	3,5
14	1,4	1,5	1	0,9
N	14	14	14	14
MW	3,2	2,8	2,4	2,9
SD	1,3	1,1	1,2	1,2
CV (%)	40,5	39,3	49	42,7
Min	1,3	1,5	1	0,9
Med	2,9	2,8	2,2	2,6
Max	5,3	4,9	4,6	5

Tabelle 41

Testosteronserumwerte in nmol/l der Gruppe II im Kontaminationsversuch

Proband Nr.	8:00h vor Hautkontakt	10 min nach Hautkontakt	30 min nach Hautkontakt	2 h nach Hautkontakt
15	1,9	2,7	1,4	1,6
17	1,7	1,6	1,6	1,7
18	3,4	2,8	2,9	2,9
19	2,5	1,9	1,9	2,3
20	2,3	9,2*	1,8	2,1
21	1,9	1,4	1,2	1,8
22	3,2	2,3	2,5	2,5
23	2,6	1,7	1,6	2,2
24	2,9	2,8	2,8	2,6
25	2,6	2,4	2,2	1,9
27	2,5	3,1	2,2	1,8
28	4,2	3,6	4	3,1
N	12	12	12	12
MW	2,6	3	2,2	2,2
SD	0,7	2,1	0,8	0,5
CV (%)	26,8	70	36,1	22
Min	1,7	1,4	1,2	1,6
Med	2,6	2,6	2,1	2,2
Max	4,2	9,2	4	3,1

13.2 Genehmigung der Ethik-Kommission



WESTFÄLISCHE
WILHELMS-UNIVERSITÄT
MÜNSTER

Medizinische Fakultät

- Ethikkommission -

- Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe -

Universität Münster · Medizinische Fakultät · Ethikkommission ·
D - 48129 Münster

D - 48129 Münster,

Herrn Prof. Dr.med. E. Nieschlag
Herrn Dr.med. C. Rolf
Institut f. Reproduktionsmedizin
Domagkstraße 11

Hausadresse: 04.09.00
Waldeyerstraße 27 cdm/vo
D - 48149 Münster

Telefon: Vermittlung (02 51) 83 - 0
Telefax: (02 51) 83 - 5 53 39
Telefon: Durchwahl (02 51) 83 - 5 52 90
e-mail: ethikkom@uni-muenster.de

hier

Reg.Nr.: 0VIINie (Beim Schriftwechsel bitte stets angeben.)

Betr.: Beurteilung eines biomedizinischen Forschungsvorhabens am Menschen durch die Ethikkommission

Hier: Ihr Antrag vom 18.07.2000: „Klinische Prüfung zur Kinetik von perkutan resorbiertem Testosteron (1) nach mehrfachem, direkten Auftragen von Gel und (2) nach Kontakt mit gelhaltiger Haut einer anderen Versuchsperson.“ IRM-Projekt 19/2000
Folgende Unterlagen haben uns vorgelegen: Der Antrag vom 18.07.2000, das Studienprotokoll Version 02 vom 04.04.2000, die Patientenaufklärung und das Einwilligungsf formular, der Versicherungsnachweis HDI; VNr.: 48-001988-03015/390 und die Dokumentationsbögen (CRF) vom 15.05.2000 (Version 5).

Sehr geehrter Herr Professor Nieschlag,
Sehr geehrter Herr Doktor Rolf,

mit Schreiben vom 28.08.2000 senden Sie uns zur o.g. Studie folgendes Dokument:

Die gemäß unseren Empfehlungen vom 16.08.2000 modifizierte Patientenaufklärung und das Einwilligungsf formular und den modifizierten Ablaufplan (Amendment).

Wir bestätigen Ihnen gerne, dass seitens der Kommission nunmehr weder ethische noch juristische Bedenken gegen die Durchführung Ihres Forschungsvorhabens bestehen.

Mit freundlichen Grüßen

Claus-Dieter Middel M.A.
(Assistent der Geschäftsführung)

Mitglieder: J. van de Loo (Vorsitzender), P. Hucklenbroich (Geschäftsführer und stellv. Vorsitzender),
B. Brinkmann, H. Kollhoser, H. Kresse, J. Ritter, B. Schüller, L. Siep, H. Van Aken, I. Wolf

13.3 Danksagung

Für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie das besondere Interesse an dem Werdegang und der Fertigstellung dieser Arbeit möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. E. Nieschlag, dem Direktor des Institutes für Reproduktionsmedizin, herzlich bedanken.

Aufgrund der hervorragenden Betreuung und ständigen Hilfsbereitschaft des Herrn Dr. med. C. Rolf war es möglich, diese aufwendige klinische Studie gemeinsam zu planen und mit Erfolg umzusetzen. Ferner folgte nach der Durchführung eine vorbehaltlose Unterstützung bei der Auswertung der erhobenen Daten und Bearbeitung des wissenschaftlichen Themas. Sein engagiertes Einbringen, seine Ideen und seine Verbesserungsvorschläge trugen deutlich zur Entwicklung und Fertigstellung dieser Promotionsarbeit bei. Selbst nachdem er seine neue Dienststelle auf Norderney antrat, fühlte er sich weiterhin uneingeschränkt für das Gelingen der Promotionsarbeit verantwortlich. Ihm möchte ich deswegen an dieser Stelle besonders danken.

Weiter gilt mein Dank den Medizinisch-Technischen-Assistentinnen des Institutes, die sowohl die unzähligen Serumproben auswerteten als auch bei der praktischen Durchführung der Studie oftmals behilflich waren.

Die Probanden verdienen durch ihre Zuverlässigkeit mit stets pünktlichem Erscheinen und Freude an der Teilnahme dieser Studie ebenfalls einen herzlichen Dank.

Bei der Bewältigung von Software-Problemen erhielt ich von Herrn PD Dr. med. F. Oberpenning umgehenden Rat und Hilfe. Auch ihm möchte ich an dieser Stelle danken.

Ganz besonderer Dank und Anerkennung gebührt meiner lieben Frau, die mir uneingeschränkten Freiraum zum Schreiben schaffte, ihre eigene medizinische Promotionsarbeit zunächst zurückstellte und mich stets zur Fertigstellung anspornte. Auch meiner kleinen Tochter, die mir ihre Unterstützung meist durch ihr zartes Lächeln zukommen ließ und meiner Familie, die mir stets Beistand leistete und mich motivierte, danke ich sehr.

Curriculum Vitae

Sebastian Marc Kemper

Erphostr. 38

48145 Münster

Tel.: 0251-866103

E-mail: skemper@uni-muenster.de

Persönliche Angaben:

Familienstand: verheiratet
Staatsangehörigkeit: deutsch
Alter: 29 Jahre (01. Feb.1974)
Geburtsort: Ahlen, NRW

Qualifikationen:

Juni 1993: Abitur: Bischöfliches Gymnasium St. Michael, Ahlen
Dez. 1993: Rettungssanitäter im Rahmen des Wehrersatzdienstes
März 1997: Physikum, WWU Münster
März 1998: 1. Staatsexamen, WWU Münster
April 2000: 2. Staatsexamen, WWU Münster
Dezember 2001: 3. Staatsexamen, WWU Münster

Schulausbildung:

1980-84: Don-Bosco-Grundschule, Ahlen
1984-90: Bischöfliches Gymnasium St. Michael, Ahlen
1990-91: USA-Aufenthalt; Besuch einer staatlichen High School in Brandon, FL
1991-93: Oberstufe des bischöflichen Gymnasium St. Michael -

Hochschulausbildung:

10/94-04/96: Medizinstudium -LMU München -
04/96-12/01: Medizinstudium -WWU Münster -

Berufliche Weiterbildung:

1990-91: Belegung eines Altenpflege-Kurses mit
Abschlußprüfung in Brandon, Florida, USA

10/92: 2-wöchiges Erziehungspraktikum in einer
Kindertagesstätte in Ahlen

09/93-11/93: Ausbildung zum Rettungssanitäter inklusive eines 4-
wöchiges Pflegepraktikums auf der Intensivstation der
Barbaraklinik, Heessen (Wehrersatzdienstzeit)

12/93-09/94: Tätigkeit als Rettungssanitäter im Krankentransport
(Wehrersatzdienstzeit)

08/95-09/95: Pflegedienstpraktikum auf der Intensivstation der
Carl-Thiem-Klinik in Cottbus

08/97: Famulatur: Chirurgie im Franziskus-Hospital, Ahlen

10/97: EStP: Chirurgie im Kreiskrankenhaus Bünde

04/98: EStP: Innere Medizin im Franziskus-Hospital, Münster

07/98: Famulatur: Innere Medizin im Kreiskrankenhaus Wedel

11/98: EStP: Psychiatrie im Rochus-Hospital, Telgte

03/99: Famulatur: Gynäkologie im Franziskus-Hospital, Ahlen

04/99-07/99: Blockpraktika gemäß der Studienordnung:
-Dermatologie
-Augenheilkunde
-Gynäkologie
-Notfallmedizin
-Kinderheilkunde
-HNO
-Innere Medizin
-Chirurgie

08/99-09/99: Famulatur: Praxis für Innere Medizin,
Dr. med. B. Lewerenz, Wedel

- 10/00-02/01:** PJ-1. Tertian: Innere B der Med.-Klinik,
Gastroenterologie, WWU Münster
- 02/01-06/01:** PJ-2. Tertian: Klinik für Unfall-u. Handchirurgie, WWU
Münster
- 06/01-09/01:** PJ-3. Tertian: Klinik für Urologie, WWU Münster
- 01/02-06/03:** Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Klinik und Poliklinik
für Urologie, WWU Münster
- 07-03-** Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für Urologie,
WWU Münster
- Sonstige Berufserfahrung:**
- 09/98-05/00:** Beteiligung an der Lehre: Tutor für den Kursus der
Allgemeinen Klinischen Untersuchungen (KAKU)