

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Reproduktionsmedizin
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. Nieschlag-

**Multizentrische, randomisierte Phase IIb Studie zur Untersuchung der Effektivität
und Sicherheit von subkutanen Etonogestrel-Implantaten in Kombination mit
intramuskulären Testosterondecanoat Injektionen zur hormonellen männlichen
Kontrazeption**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:
Behnke, Nora
aus Warendorf
2005

Gedruckt mit 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: Priv.-Doz. Dr. med. S. Schneider

Tag der mündlichen Prüfung: 30.06.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Reproduktionsmedizin
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. Nieschlag-
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. E. Nieschlag
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. S. Schneider
ZUSAMMENFASSUNG

**Multizentrische, randomisierte Phase IIb Studie zur Untersuchung der Effektivität
und Sicherheit von subkutanen Etonogestrel-Implantaten in Kombination mit
intramuskulären Testosterondecanoat Injektionen zur hormonellen männlichen
Kontrazeption**

Nora Behnke

Das Ziel einer hormonellen männlichen Kontrazeption ist die Suppression der Spermatogenese mittels Suppression der Gonadotropine LH und FSH. Anzustreben ist eine Azoospermie, da die Wahrscheinlichkeit einer Konzeption proportional mit der verbleibenden Spermienkonzentration zunimmt. Dies ist durch die kombinierte Gabe von Testosteron und Gestagenen effizient zu erreichen. Die Studie überprüft die Wirksamkeit von subkutanen Etonogestrelimplantaten (ENG) kombiniert mit intramuskulär verabreichtem Testosterondecanoat (TD) auf Spermatogenese, Serumtestosteronspiegel und Gonadotropinsekretion über einen Zeitraum von 48 Wochen. In 5 Zentren wurden insgesamt 130 gesunde männliche Probanden drei Gruppen zugeteilt, zwei ENG Implantate in Kombination mit 400mg TD/4 Wochen (Gruppe A), 400mg TD/6 Wochen (Gruppe B) oder 600mg TD/6 Wochen (Gruppe C) angewendet. 110 der Probanden beendeten die 48-wöchige Behandlungsphase. Im Institut für Reproduktionsmedizin der Universität Münster wurden 25 Probanden rekrutiert, 5 schieden vorzeitig aus. Bei allen Probanden wurde die Spermienkonzentration effektiv supprimiert, Gruppe A erreichte zu 100% eine Azoospermie, in Gruppe B waren es 33,3%, in Gruppe C 66,6%, insgesamt lagen alle Werte unter 1 Mill/ml. In Gruppe A fiel die Spermienzahl signifikant schneller. Die Gonadotropinsekretion wurde in allen Gruppen unter Normwert supprimiert, am konstantesten und schnellsten in Gruppe C. Die Serumspiegel des Gesamttestosteron lagen in nach der 3. bzw. 5. Injektion in den Gruppen A und C im Normbereich. Die Spermienkonzentration erholte sich innerhalb 18,2 Wochen auf Ausgangswerte. An unerwünschten Nebenwirkungen wurden Gewichtszunahme, ein Anstieg der systolischen Blutdruckwerte und ein Abfall des HDL- Cholesterin beobachtet. Alle Parameter normalisierten sich in der Nachuntersuchungsphase. Die Ergebnisse des Instituts in Münster entsprechen denen der Gesamtstudie und haben gezeigt, dass die Kombination ENG/TD effektiv die Spermatogenese supprimiert. Am geringsten war die Effektivität in Gruppe B, vermutlich aufgrund der inadäquaten Testosterondosis. Die Kombination stellt eine viel versprechende, langwirksame Methode einer männlichen hormonellen Kontrazeption dar.

Tag der mündlichen Prüfung: 30.06.2005

Meinen Eltern

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	NOTWENDIGKEIT EINER HORMONELLEN MÄNNLICHEN KONTRAZEPTION	1
1.1.1	GLOBALER ASPEKT	2
1.1.2	AKZEPTANZ EINER HORMONELLEN MÄNNLICHEN KONTRAZEPTION	4
1.2	PHYSIOLOGIE DER HODENFUNKTION	6
1.2.1	HORMONELLE STEUERUNG DER HODENFUNKTION	6
1.2.2	PERIPHERE ANDROGENWIRKUNGEN	8
1.3	NEBENWIRKUNGEN EXOGENER HORMONZUFUHR	9
1.3.1	TESTOSTERONMANGEL	10
1.3.2	SUPRAPHYSIOLOGISCHE TESTOSTERONSPIEGEL	10
1.3.3	EXOGENE GESTAGENZUFUHR	11
1.4	METHODEN DER KONTRAZEPTION	11
1.4.1	TESTOSTERON MONOTHERAPIE	11
1.4.2	KOMBINATION MIT GESTAGENEN	14
1.4.3	KOMBINATION MIT GnRH-AGONISTEN	18
1.4.4	KOMBINATION MIT GnRH-ANTAGONISTEN	19
1.4.5	ÖSTROGENE	20
1.4.6	REZEPTOREN	20
1.5	ZIELSETZUNG UND AUFGABE DER ARBEIT	21
2	<u>PATIENTEN UND METHODEN</u>	22
2.1	PROBANDENAUSWAHL	22
2.1.1	EINSCHLUSSKRITERIEN	22
2.1.2	AUSSCHLUSSKRITERIEN	23
2.1.3	BEHANDLUNGSGRUPPEN	23
2.2	STUDIENDESIGN	23
2.2.1	STUDIENDURCHFÜHRUNG	24
2.2.2	STUDIENMEDIKATION	25
2.2.2.1	Testosterondecanoat	25
2.2.2.2	Etonogestrel	26
2.2.3	RECHTLICHER HINTERGRUND	28
2.3	UNTERSUCHUNGEN	28
2.3.1	ANAMNESE	28
2.3.2	KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG	28
2.3.3	LABORWERTE	29
2.3.3.1	Hormonanalysen	29
2.3.3.2	Klinische Chemie und Hämatologie	30
2.3.4	EJAKULATANALYSE	33
2.3.5	SONOGRAFIE	34
2.3.6	STANDARDISIERTE FRAGEBÖGEN	34
2.3.7	STATISTISCHE AUSWERTUNG	36

3	<u>ERGEBNISSE</u>	<u>37</u>
3.1	UNTERSUCHUNG	37
3.1.1	PROBANDEN	37
3.1.2	VITALFUNKTIONEN	38
3.1.3	KÖRPERGEWICHT	39
3.2	LABORWERTE	41
3.2.1	HORMONANALYSEN	41
3.2.1.1	Gonadotropine	41
3.2.1.2	Androgene (Testosteron und freies Testosteron)	42
3.2.1.3	SHGB- und Östradiolkonzentrationen	45
3.2.2	PROSTATASPEZIFISCHES ANTIGEN	47
3.2.3	KLINISCHE CHEMIE	48
3.2.3.1	Serumelektrolyte	48
3.2.3.2	Serumproteine	49
3.2.3.3	Kohlenhydratstoffwechsel	50
3.2.3.4	Nierenfunktion	51
3.2.3.5	Leberstoffwechsel	52
3.2.4	LIPIDSTOFFWECHSEL	54
3.2.5	HÄMATOLOGIE	56
3.3	EJAKULATANALYSE	58
3.3.1	EJAKULATVOLUMEN UND –PH	58
3.3.2	SPERMIENMORPHOLOGIE UND – MOTILITÄT	58
3.3.3	SPERMIENKONZENTRATION	60
3.4	SONOGRAFIE	63
3.4.1	PROSTATA- UND HODENVOLUMEN	63
3.5	STANDARDISIERTE FRAGEBÖGEN	64
3.5.1	FRAGEBOGEN ZU SEXUELLEN FUNKTIONEN	64
3.5.2	FRAGEBOGEN ZUR STIMMUNGSLAGE	67
3.5.3	FRAGEBOGEN ZUR INJEKTIONSSTELLE	69
3.5.4	FRAGEBOGEN ZUR ZUFRIEDENHEIT	70
4	<u>DISKUSSION</u>	<u>72</u>
4.1	KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG	74
4.2	HORMONE	75
4.2.1	GONADOTROPINE	75
4.2.2	ANDROGENE	76
4.3	LABORWERTE	77
4.3.1	KLINISCHE CHEMIE	77
4.3.2	LEBERFUNKTION	77
4.3.3	LIPIDSTOFFWECHSEL	78
4.3.4	HÄMATOLOGIE	79
4.4	EJAKULATANALYSE	80
4.5	PROSTATA- UND HODENVOLUMEN	80
4.6	FRAGEBÖGEN	81
4.7	ZUSAMMENFASSUNG	81

<u>5</u>	<u>LITERATUR.....</u>	<u>84</u>
<u>6</u>	<u>DANKSAGUNG.....</u>	<u>92</u>
<u>7</u>	<u>LEBENS LAUF</u>	<u>93</u>
<u>8</u>	<u>ANHANG/ GLOSSAR</u>	<u>I</u>
8.1	FLOW CHART BEHANDLUNGSZEITRAUM UND FOLLOW UP	I
8.2	STANDARDISIERTER FRAGEBOGEN	III
8.3	GLOSSAR.....	VIII

1 Einleitung

1.1 Notwendigkeit einer hormonellen männlichen Kontrazeption

Die Verantwortung in der Familienplanung, die notwendigerweise auch Maßnahmen zur Kontrazeption beinhaltet, wird traditionell als Aufgabe der Frauen gesehen. Dieses Ungleichgewicht ist durch die Entwicklung der hormonellen Kontrazeption, der „Pille“, in den 60er Jahren noch verstärkt worden (Handelsman et al., 2003).

Für Frauen hat eine Schwangerschaft als Folge einer Konzeption bedeutendere Konsequenzen als für den Mann, sie trägt die gesundheitlichen Folgen und hat die Verantwortung für das Kind. Und nicht nur Schwangerschaft und Geburt bringen Risiken mit sich, sondern auch die angewandte Kontrazeptionsmethode mit den jeweiligen Nebenwirkungen.

Entsprechend der traditionellen Aufteilung konzentrieren sich das Interesse der Forschung und der Öffentlichkeit größtenteils auf Kontrazeptionsmethoden auf Seiten der Frau. Es stehen mittlerweile zahlreiche Methoden zur Verfügung, die die wesentlichen Voraussetzungen einer breiten Akzeptanz erfüllen. Diese Voraussetzungen sind: Effektivität, Reversibilität der Zeugungsfähigkeit und finanzielle Erschwinglichkeit der Methode sowie eine möglichst geringe Rate unerwünschter Nebenwirkungen. Allein in den letzten 10 Jahren sind mit der Minipille, subkutanen Gestagenimplantaten und neuartigen intrauterinen Systemen mehrere Methoden zugelassen worden, die diesen Anforderungen genügen.

Im Gegensatz dazu ist auf Seiten des Mannes im letzten Jahrhundert keine einzige neue Methode entwickelt worden. Die vorhandenen Möglichkeiten sind entweder relativ unsicher, hier sind die Benutzung von Kondomen, der Coitus interruptus und periodische Abstinenz zu nennen, oder nur bedingt reversible operative Eingriffe wie die Vasektomie. Bisher ging man davon aus, dass es ausreiche, die existierenden Verhütungsmethoden zu verbessern, um eine wirksame und akzeptierte Kontrazeption möglich und weltweit zugänglich zu machen (Anderson et al., 2002). Es wurden zum

Beispiel neue Materialien für die Herstellung von Kondomen entwickelt und die Operationstechniken der Vasektomie optimiert.

Die Zielgruppen einer neuen hormonellen Methode für Männer sind in den Industrienationen stabile Partnerschaften, die eine Gleichberechtigung in der Familienplanung wünschen, Pillenversager auf Seiten der Frau und die Partner von Frauen in der Postpartalperiode (Handelsman et al., 2003).

1.1.1 Globaler Aspekt

Die Frage der Kontrazeption scheint zunächst eine auf das Individuum beschränkte Überlegung zu sein, doch nicht zu vergessen ist die hohe bevölkerungspolitische Relevanz dieser Thematik. Auf der einen Seite dient die Kontrazeption dem Erhalt einer stabilen Population in den Industrienationen und der individuellen Freiheit der in der Familienplanung, zum anderen der Eindämmung des ungebremsten Bevölkerungswachstums in den Entwicklungsländern. 1999 überschritt die Zahl der auf der Erde lebenden Menschen die 6-Milliarden-Grenze. Nur 12 Jahre später, 2011 werden es 7 Milliarden sein (Gardner et al., 1961). Die Bevölkerungszahl steigt jährlich um 1,7%, über 90 % des Wachstums findet in den Entwicklungsländern statt. Abbildung 1 veranschaulicht die Bevölkerungsexplosion und zeigt die Projektion in das nächste Jahrhundert. Diese Entwicklung ist unter anderem das Ergebnis der gestiegenen Lebenserwartung, besonders bei Kindern und bedeutet, dass mehr und mehr Menschen das reproduktionsfähige Alter erreichen.

Weltbevölkerungswachstum

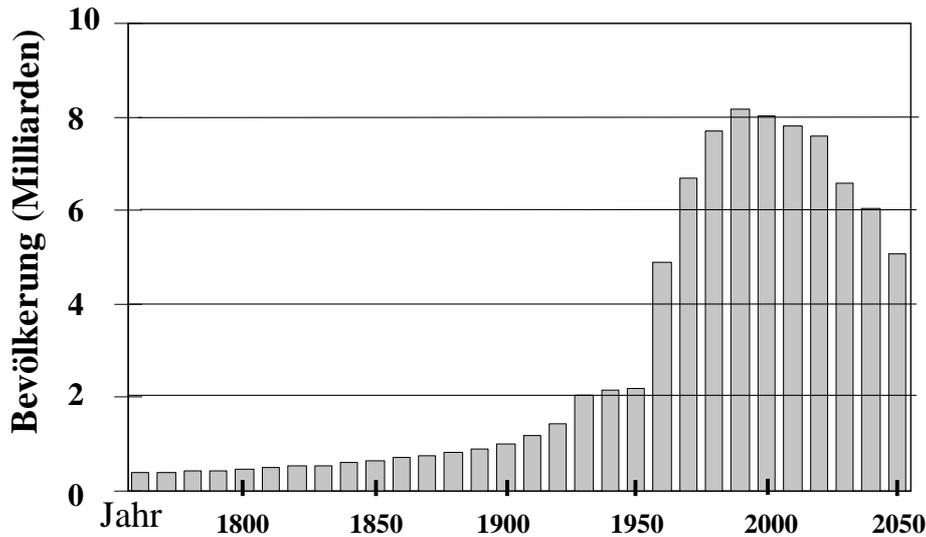


Abbildung 1: Weltbevölkerung: Hochrechnung vom U.S. Bureau of the Census 1999

Die Folgen sind Verelendung, Mangel- und Unterernährung großer Bevölkerungskreise sowie ökologische Belastungen durch Überlastung und Übernutzung. Angesichts begrenzter natürlicher Ressourcen und drohenden Versorgungsproblemen scheint es sinnvoll, ein stabiles Gleichgewicht der Weltpopulation anzustreben.

Einen weiteren Aspekt der ungebremsten Konzeption stellen die gesundheitlichen Folgen ungewollter Schwangerschaften dar. Nach Schätzungen der World Health Organisation (WHO) werden jährlich 20 Millionen Schwangerschaftsabbrüche vorgenommen, die in 80.000 Fällen tödlich für die Mütter enden und für Hunderttausende mit Folgeschäden verlaufen (Worlds Health Day October 1998). Das sind 55.000 Abruptiones täglich, 95% davon finden in den Entwicklungsländern statt. Rund 200 Frauen sterben täglich an den Folgen der häufig illegal durchgeführten Abbrüche. Insgesamt entfallen 13 % der Müttersterblichkeit weltweit auf Schwangerschaftsabbrüche, in manchen Ländern stellen sie sogar die Hauptursache der mütterlichen Sterblichkeit dar.

Die hohe Rate von ungewollten Schwangerschaften in den Entwicklungs- und Schwellenländern erklärt sich aus der Tatsache, dass hier Informationen zu Familienplanung und Kontrazeption nicht frei zugänglich sind und die finanziellen

Mittel zum Erwerb von effektiven Methoden fehlen. Im Nichtgebrauch bzw. der fehlerhaften Anwendung von Kontrazeptiva sieht die WHO sogar die Hauptursache. Diese Ansicht unterstützt eine Studie die feststellte, dass in Ländern mit konstanter Fertilitätsrate die Abtreibungsrate mit zunehmender Anwendung von Kontrazeptiva sinkt (Marston et al., 2003). Eine Verringerung der Abtreibungsrate und Verbesserung der Gesundheit der Frauen könnte mit besserer Zugänglichkeit, Aufklärung und einem größeren Angebot von effektiven Methoden für Männer und Frauen erreicht werden.

Mit dieser Problematik setzen sich weltweit Organisationen wie die WHO auseinander und suchen unter dem Begriff „Reproduktive Gesundheit“ Ursachen und Lösungen.

Ein Aspekt der reproduktiven Gesundheit ist es, die Fortpflanzung unter optimalen Bedingungen stattfinden zu lassen. Dies bedeute „vollständiges körperliches, geistiges und soziales Wohlbefinden“. Dazu gehören die Freiheit von Krankheit und Fertilitätsstörungen, die freie Entscheidung, ob, wann und wie oft die Reproduktion erfolgt und die Möglichkeit des konzipierten Kindes, sich ungestört zu entwickeln.

Der freie Zugang zu kostengünstigen, akzeptablen und wirksamen Verhütungsmitteln ist eine der Voraussetzungen der reproduktiven Gesundheit. Dies sollte sowohl auf Seiten der Frau als auch des Mannes möglich sein (Worlds Health Day October 1998).

Diese Erkenntnisse haben bewirkt, dass die Entwicklung einer neuen, effektiven und beim Mann anwendbaren Methode in den letzten Jahren hohe Priorität bei internationalen Gesundheitsorganisationen wie der WHO erlangt hat. Es wurde unter anderem eine „Task Force for the Regulation of Male Fertility“ geschaffen.

1.1.2 Akzeptanz einer hormonellen männlichen Kontrazeption

Obwohl die von Männern angewandten existierenden Methoden nur unzureichend die Voraussetzungen eines idealen Kontrazeptivum erfüllen, verlassen sich laut UN Population Division von 1998 weltweit rund 30% aller Paare auf solche (Abbildung 2). An erster Stelle stehen Koitus Interruptus und periodische Abstinenz, gefolgt von Vasektomie und der Benutzung von Kondomen.

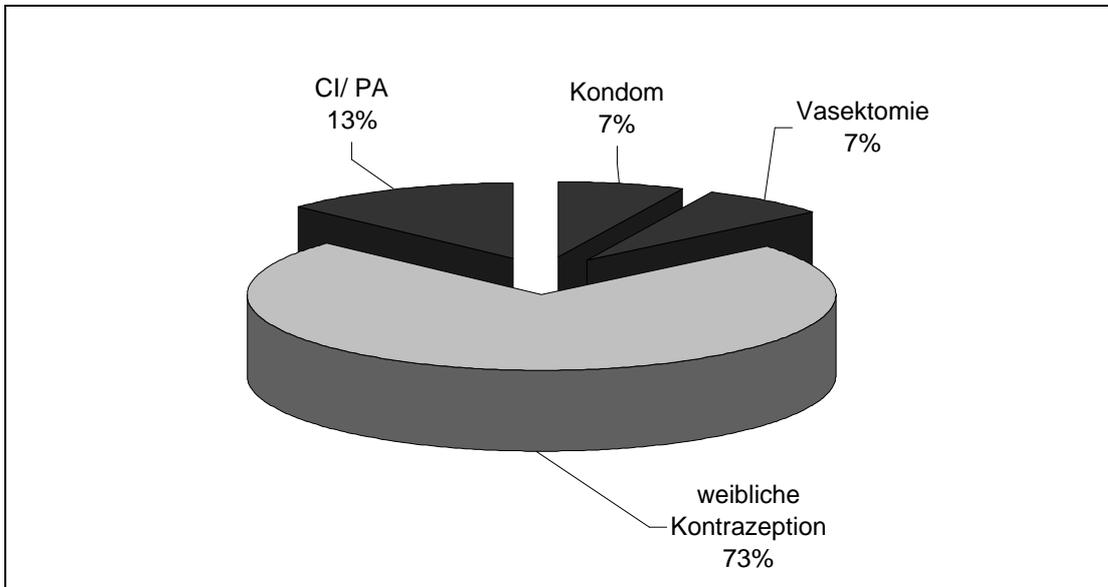


Abbildung 2: Verwendung kontrazeptiver Methoden weltweit. CI/PA Coitus interruptus, periodische Abstinenz (United Nations Population Division, New York, 6/1998)

Aktuelle Umfragen in Europa, China und Südafrika haben gezeigt, dass in vielen Gesellschaften die Bereitschaft der Männer, die Verantwortung und damit auch die Risiken der Kontrazeption mitzutragen, wesentlich höher ist als angenommen (Martin et al., 2000). Mit 68 % gab die Mehrheit der 1829 befragten Männer an, die Verantwortung liege zurzeit zu sehr auf Seiten der Frauen. Insgesamt 61 %, abhängig von Kultur und Land, würden als reversible Methode eine hormonelle Kontrazeption bevorzugen. 21 % wären bereit, täglich eine Tablette einzunehmen, 27 % würden eine Injektion wählen und für 13 % wäre ein Implantat die erste Wahl. Auch auf Seiten der Frauen ist die Forderung einer männlichen Methode größer als bisher eingeschätzt. Frauen sind neueren Umfragen in Schottland, Südafrika und China zufolge ebenfalls bereit, die Verantwortung zu teilen (Glasier et al., 2000). Von insgesamt 1894 Frauen sehen 65 % die Last zu sehr auf ihrer Seite. Über 90 % der schottischen und südafrikanischen Frauen halten eine „Pille für den Mann“ für eine gute Idee. In China sind immerhin 79 % für eine hormonelle Methode. Nach den Vorteilen gefragt, sagten 84 % aus, dass sie sich eine Gleichberechtigung in der Familienplanung erhoffen. Nur 13 % halten eine männliche Methode für nicht sinnvoll, größtenteils da sie ihrem Partner nicht zutrauen, dass er die Methode zuverlässig anwendet.

Gefragt, welche Methode die Frauen für ihren Partner bevorzugen würden, gaben 38 % eine Injektion, 27 % eine Pille und 12 % ein Implantat an.

Entsprechend dem zunehmenden Interesse der Öffentlichkeit und den neuen Erkenntnissen der Wissenschaft wächst der Druck auf die Pharmaindustrie, eine neue männliche Kontrazeptionsmethode zu entwickeln. Vielfach wird dazu aufgerufen, die Zulassung zu beschleunigen. Unter anderem wurden bereits 1997 die Pharmakonzerne von führenden Wissenschaftlern im sog. „Weimarer Manifest“ zur Mitwirkung an der Entwicklung einer effizienten männlichen Kontrazeption aufgefordert (Nieschlag u. Behre, 2000).

1.2 Physiologie der Hodenfunktion

1.2.1 Hormonelle Steuerung der Hodenfunktion

Das männliche Reproduktionssystem bietet mehrere Möglichkeiten, die Fertilität im Sinne einer Kontrazeptionsmethode zu beeinflussen. Geeignet zur reversiblen und effektiven Erzeugung einer Infertilität im Sinne eines vollständigen Fehlens von reifen Spermien (Azoospermie) ist der Eingriff in die hormonelle Steuerung der Spermienproduktion in den Hoden. Eine Suppression der Spermienproduktion (Spermatogenese) wird durch die Unterdrückung der Ausschüttung des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und die Eliminierung des intratestikulären Testosterons erreicht.

Die Spermatogenese ist ein kontinuierlicher Zyklus der Entwicklung und Differenzierung von Millionen von Spermatogonien zu reifen Spermien. Sie findet im tubulären Kompartiment der Hoden, das aus den Samenkanälchen besteht, statt. Das tubuläre Kompartiment enthält peritubuläre Zellen und Keimzellen, die Sertoli-Zellen, die das Stützgerüst des Keimepithels darstellen. Prinzipiell können drei Phasen der Keimzellreifung unterschieden werden: die Proliferation und Differenzierung der diploiden Keimzellen (Spermatogonien), die meiotische Reifeteilung der tetraploiden Keimzellen (Spermatozyten) und die Transformation der haploiden Keimzellen (Spermatiden) in Spermien. Dieser Prozess, der Zyklus der Spermatogenese, dauert ca. 16 Tage. Die Gesamtdauer der Spermatogenese beträgt beim Menschen mindestens 64 Tage, da die Differenzierung in ein reifes Spermium mindestens vier der spermatogenetischen Zyklen durchläuft.

Die Hoden erfüllen neben der Produktion der männlichen Gameten eine weitere Funktion: die Synthese und Sekretion von Androgenen, die Steroidogenese. Diese findet im interstitiellen Kompartiment, dem Raum zwischen den Samenkanälchen in den Leydig-Zellen statt. Die Leydig-Zellen sind reich an glattem endoplasmatischem Retikulum und produzieren ca. 6 – 8 mg Testosteron am Tag. Beide Hodenfunktionen, Spermatogenese und Steroidogenese unterliegen einer endokrinen und einer lokalen Regulierung.

Die Schlüsselhormone der endokrinen Regulation sind das luteinisierende Hormon (LH) und das follikelstimulierende Hormon (FSH), deren Synthese in der Hypophyse durch das hypothalamische Gonadotropin-freisetzende Hormon (GnRH) gesteuert wird. Die Leydig- Zellen synthetisieren und sezernieren unter Einfluss von LH Testosteron. Testosteron wirkt als lokaler Regulator stimulierend auf die Keimzellreifung in den Samenkanälchen.

FSH wirkt direkt auf die in den Samenkanälchen liegenden Sertoli-Zellen, es initiiert und erhält hier die Spermatogenese. Der normale Ablauf der Spermatogenese benötigt folglich beide Hormone, LH und FSH, sowohl die Initiierung durch FSH, als auch das Vorhandensein von intratestikulärem Testosteron durch den Einfluss von LH auf die Leydig-Zellen. Über einen negativen Rückkopplungsmechanismus von Hypothalamus und Hypophyse werden die Hodenfunktionen reguliert, Testosteron wirkt hemmend auf die Ausschüttung von GnRH und die Gonadotropine. Die Proteohormone Inhibin B und Follistatin unterdrücken selektiv die hypophysäre FSH- Ausschüttung. Einen Überblick über die beteiligten Organsysteme, die endokrinen Faktoren und deren physiologische Wirkung gibt Abbildung 3.

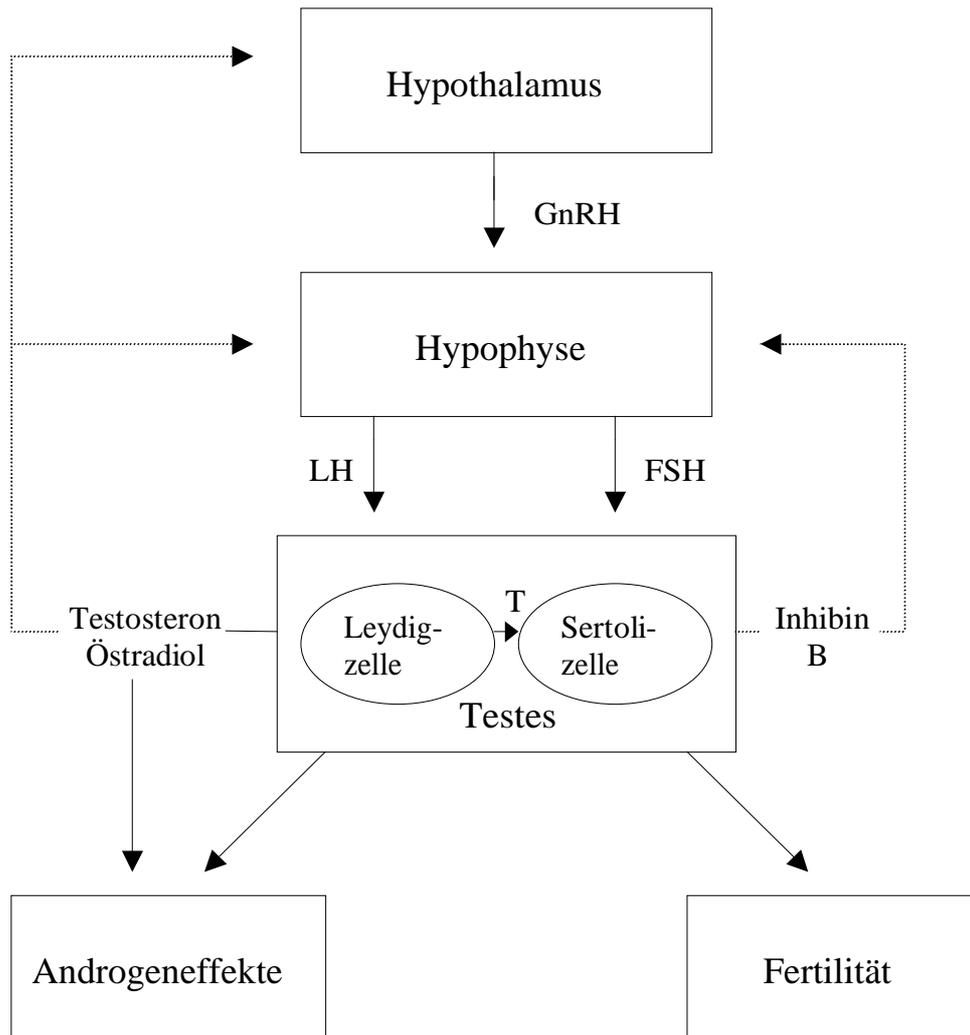


Abbildung 3: Hormonelle Regulation der männlichen Sexualfunktion. Durchgezogene Linien symbolisieren stimulatorische Effekte, gestrichelte Linien zeigen inhibitorische Effekte. T = Testosteron.

1.2.2 Periphere Androgenwirkungen

Neben der stimulierenden Wirkung auf die Gametogenese hat Testosteron periphere Stoffwechselwirkungen. Klassische androgenabhängige Organe sind die Muskeln, Prostata, Samenblase, Nebenhoden und Hoden. Aber auch in Hypothalamus, Hypophyse, Niere, Herz, Milz und Speicheldrüsen finden sich Androgenrezeptoren.

In den peripheren Geweben wird Testosteron durch die 5 α -Reduktase in das wirksamere Androgen Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt und zu einem Teil in Östradiol aromatisiert.

In der Embryonalphase determiniert Testosteron die Differenzierung der Geschlechtsorgane, in der Pubertät die Entwicklung zum Mann und beim Erwachsenen die Erhaltung des männlichen Phänotyps. In der glatten und der quergestreiften Muskulatur führt Testosteron zu einer Zunahme der Muskelmasse. Sowohl Androgene als auch Östrogene führen zu einer Erhöhung der Knochendichte durch verstärkte Mineralisation. Die Auswirkungen auf Haut und Hautanhangsorgane sind vom Ort des Einwirkens abhängig, im Gesichts-, oberen Rücken- und Brustbereich fördern Androgene die Sebumproduktion. Auch für die Entwicklung von Akne vulgaris scheint Testosteron verantwortlich zu sein. Die Sekundärbehaarung reagiert mit Wachstum, der frontotemporale Ansatz des Haupthaars kann dagegen zurückgehen. Im zentralen Nervensystem hat Testosteron ausgeprägte psychotrope Effekte: eine normale Leistungsfähigkeit, gute allgemeine Stimmungslage und das Vorhandensein von sexuellen Phantasien, die Masturbations- und Koitusfrequenz und morgendliche Erektionen stehen in engem Zusammenhang mit Androgenspiegeln im normalen Bereich [14]. Auch für Charakteristika wie Aggressivität, emotionales Wohlbefinden und initiatives Verhalten ist ein hoher Testosteronserumspiegel mitverantwortlich. Auf das hämatopoetische System wirken Androgene zum einen über eine gesteigerte Erythropoetinausschüttung, zum anderen über die gesteigerte Synthese von Häm und Globin zu einem Anstieg des Hämatokrit. Auf das Gefäßsystem wirkt Testosteron möglicherweise über einen Abfall der HDL- Cholesterinkonzentration artherogen.

1.3 Nebenwirkungen exogener Hormonzufuhr

Eine exogene Testosteronzufuhr, z.B. die experimentelle Anwendung als männliche hormonelle Kontrazeption, führt zur Insuffizienz der Leydig-Zellen mit einem Abfall des peripheren Testosterons unter die Normalwerte. Zur Aufrechterhaltung der Androgenisierung ist eine Substitution von Testosteron indiziert. Mögliche Folgen einer exogenen Zufuhr von Testosteron bzw. Gestagen sind im Folgenden dargestellt.

1.3.1 Testosteronmangel

Eine Testosteronkonzentration im Serum unter 12 nmol/l mit Symptomen eines Androgenmangels wird als Hypogonadismus bezeichnet. Inaktivität, depressive Verstimmung, Verlust von Libido und sexueller Appetenz sowie das Abnehmen sexueller Phantasien sind wichtige Parameter für die Überwachung des Testosteronspiegels, da sie Zeichen niedriger Werte sind (Nieschlag et al., 2000). Somatische Parameter zur Kontrolle der Testosterontherapie sind Muskelmasse und Fettverteilung. Aus der Klinik ist bekannt, dass hypogonadale Patienten eher feminine Züge mit typischem Habitus aufweisen, insbesondere eine reduzierte Körperbehaarung und Gynäkomastie. Körperbau, Penisgröße und Stimmlage bleiben normal, häufig fällt jedoch eine reduzierte Körperkraft auf (Dodt et al., 2001). Unter niedrigen Testosteronserumspiegeln durch LH- und FSH- Suppression sinkt das Volumen von Prostata, Samenbläschen und Hoden, die Ejakulatmenge nimmt ab, es kommt zu Oligo- bis Azoospermie. Darüber hinaus kann es zu einer normozytären Anämie kommen.

1.3.2 Supraphysiologische Testosteronspiegel

Eine zu hoch dosierte Testosterongabe führt zur weiteren Ausprägung des männlichen Phänotyps, der anabole Effekt führt zu einem Anstieg des Körpergewichts durch Zuwachs der Muskelmasse um etwa 5 %. Die Sebumproduktion, die Sekretion der Talgdrüsen, wird gefördert, es besteht Neigung zu Akne. Die klinische Chemie und das Blutbild können sich verändern, es ist ein Anstieg von Hämatokrit, Erythrozyten und Hämoglobin zu beobachten. Leberfunktionsstörungen treten sehr selten auf (Jockenhövel, 1996). Auf die Prostata wirkt eine exogene Testosteronzufuhr wachstumsfördernd, auf das Hodenvolumen vermindern. Die Effekte erhöhter Serumspiegel auf die Psyche, Aggressivität, Depressive Verstimmung, Zunahme sexueller Handlungen bis hin zur Kriminalität, wurden in einer Placebo-kontrollierten Studie mit exogener Zufuhr von Testosteronenanthat über 18 Monate beobachtet. Die Häufigkeit aggressiver oder depressiver Gefühle nahm unter hoher Testosteronzufuhr zu (Wu, 1997).

1.3.3 Exogene Gestagenzufuhr

Die exogene Zufuhr von Gestagenen kann zu Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Stimmungsschwankungen und einem Abfall des HDL- Cholesterins führen (Friedl et al., 1985). Zudem gibt es Hinweise auf eine gesteigerte Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen. Es existieren bisher keine sicheren Daten der Effekte einer reinen Gestagenbehandlung auf Männer, insbesondere in der Langzeitanwendung.

1.4 Methoden der Kontrazeption

Gebräuchliche Barrieremethoden die auf dem Prinzip der Verhinderung des Spermientransports beruhen sind Präservative und Vasektomie. Da diese keine Aussicht auf wesentliche Verbesserung haben, widmen sich aktuelle experimentelle Ansätze der Möglichkeit einer hormonellen Kontrazeption.

Die hormonellen Methoden die zur Zeit die beste potentielle effektive männliche Kontrazeptionsmethode darstellen basieren auf exogener Zufuhr von Testosteron alleine oder in Kombination mit einer Substanz die synergistisch mit Testosteron wirkt, d. h. den Wirkungseintritt beschleunigt und die Azoospermierate erhöht. Geeignete Substanzgruppen sind Gestagene, GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten.

1.4.1 Testosteron Monotherapie

Es ist seit über 60 Jahren bekannt, dass exogene Testosteronzufuhr eine Azoospermie induzieren kann (Mc Cullagh et al., 1939). In den 70er Jahren wurden erstmals in den USA und in Europa Kontrazeptionsstudien mit Testosteronenanthat, einem Testosteronester mittels Injektion durchgeführt. Bereits in diesen Studien konnte gezeigt werden, dass supraphysiologische Dosen (200mg i.m./Woche) von Testosteronenanthat in 40-50% eine Azoospermie und bei weiteren 35-45% der männlichen Probanden eine Oligozoospermie induziert.

Zwischen 1985 und 1995 unterstützten die WHO und das „Contraceptive and Development Program“ zwei Multicenter-Studien, die die ersten Effektivitätsstudien der männlichen hormonellen Kontrazeption darstellten und zeigten, dass Testosteron alleine

sehr effektiv die Spermiogenese supprimiert (World Health Organization Task Force on methods for the regulation of male fertility, 1990, 1993, 1996).

Es wurde den Männern von 500 Paaren in 10 Zentren weltweit 200 mg Testosteronenanthat/ Woche intramuskulär verabreicht. Die Dauer der Studien betrug 18 Monate, in den ersten sechs Monaten benutzten die Paare eine weitere sichere Verhütungsmethoden solange, bis drei Spermaanaysen eine Oligo- bzw. Azoospermie ergaben. In der folgenden Effektivitätsphase wurden keine weiteren Methoden mehr verwendet. In den insgesamt 1400 Monaten Beobachtungszeitraum trat in der Gruppe, die zuverlässig eine Azoospermie aufwies, lediglich eine Schwangerschaft auf. Eine Azoospermie erreichten etwa zwei Drittel der Teilnehmer. Die übrigen Teilnehmer erreichten Spermakonzentrationen die einer Oligozoospermie von < 3 Mill./ ml entsprachen. In dieser Gruppe kam es zu vier Schwangerschaften. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Effektivität einer potentiellen hormonellen männlichen Methode mit der weiblicher hormoneller Methoden, z.B. der oralen Anwendung einer Pille, vergleichbar ist. Der Pearl Index von Testosteronenanthat ist 1,4 pro 100 Personenjahre, orale Kontrazeptiva auf Seiten der Frau haben Pearl Indices zwischen 0,1-1.

Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft unter Testosteronmedikation steigt proportional mit zunehmender verbleibender Spermienkonzentration (Meriggiola et al., 1997). Die Daten unterstreichen, dass die Suppression der Spermatogenese auf Werte einer Azoospermie das Ziel einer idealen männlichen hormonele Methode darstellt.

Die Testosteronenanthatbehandlung wurde insgesamt gut vertragen, aufgetretene unerwünschte Nebenwirkungen waren Gewichtszunahme, Akne und ein erhöhter Hämatokrit.

Trotzdem ist die wöchentliche Injektion von Testosteronenanthat nicht optimal, im Verlauf der Studien zeigte sich, dass die notwendige Spritze als Hauptgrund für den Abbruch der Studie angegeben wurde. Ein weiterer, die Praktikabilität dieser Methode einschränkende Faktor stellt die Pharmakokinetik des Testosteronenanthates dar. Der Serumtestosteronspiegel schwankt stark, nach Injektion lag er über den physiologischen Grenzwerten und fiel im Verlauf unter den unteren Normbereich. Diese hypogonadalen Serumspiegel können zu den oben angeführten unerwünschten Wirkungen führen.

Um Schwankungen der Testosteronspiegel zu vermindern wurden in den letzten zehn Jahren langwirksame Testosteronpräparate mit günstigeren pharmakokinetischen und -

dynamischen Eigenschaften entwickelt Beispiele sind Testosteronbuciclat und Testosteronundecanoat. Viel versprechend erschien der Testosteronester Testosteronbuciclat, da bis zu 4 Monate nach Injektion ausreichende Wirkspiegel erreicht werden. Es wurde eine kleine Gruppe von Probanden untersucht und Ergebnisse erzielt, die mit denen der Testosteronenanthat-Injektion vergleichbar waren (Behre et al., 1995). Das Maximum der Suppression der Spermatogenese wurde durchschnittlich nach 12 Wochen erreicht. Weitere Untersuchungen wurden jedoch aufgrund von Herstellungsproblemen und potentieller Toxizität nicht durchgeführt (Anderson et al., 2002). Besser untersucht ist Testosteronundecanoat, ein Testosteronester, der erfolgreich in oraler Form zur Androgensubstitution bei hypogonadalen Männern angewandt wird. Eine effektive Suppression der Spermatogenese kann allerdings in der oralen Anwendung nicht erreicht werden. Effektiv ist eine intramuskuläre Injektion, die alle 4 bis 6 Wochen in den Musculus gluteus maximus verabreicht wird (Nieschlag et al., 1978). Als Lösung mit Teesamenöl wurde mit einer Dosis von 1000mg TU/ 4 Wochen bei allen Probanden einer chinesischen Studie die Spermatogenese nach 12 Wochen effektiv supprimiert (Gu et al., 2003). Verglichen mit der Injektion von Testosteronenanthat ist die Pharmakokinetik von Testosteronundecanoat günstiger, eine Suppression der Spermatogenese wird effektiver erreicht und die Testosterondosis kann reduziert werden (Kamischke et al., 2002). Eine alternative Anwendungsform bei der die Injektion entfällt stellen subkutane Testosteronimplantate dar. Sie erhöhen über ca. fünf Monate kontinuierlich den Testosteronspiegel und ermöglichen eine Dosisreduktion des Testosterons von bis zu 50%. Nachteile dieser Methode sind der zur Implantation erforderliche chirurgische Eingriff und die Gefahr der Expulsion des Implantates (Handelsman et al., 1992). Auch eine theoretisch wirksame transdermale Anwendung hat sich in Studien als unpraktikabel erwiesen, da die Effektivität gering und die Compliance aufgrund von Hautirritationen und allergischen Reaktionen schlecht ist. Zudem wurden bei den Partnerinnen Virilisierungserscheinungen durch transdermale Resorption festgestellt (Büchter et al., 1999; Hair et al., 2001).

Zusammenfassend sind die Anforderungen an das ideale Testosteronpräparat zur hormonellen Kontrazeption folgende:

- *patientenfreundliche Anwendung*
- *schneller Wirkungseintritt*
- *niedrige Erhaltungsdosis von Testosteron*
- *minimale unerwünschte Wirkungen*

Diese Anforderungen erfüllen derzeit die Depottestosterone wie z.B. Testosteronundecanoat am ehesten, insbesondere in Kombination mit Gestagenen.

1.4.2 Kombination mit Gestagenen

Gestagene werden seit Jahren in großer Zahl von Frauen als effektives Verhütungsmittel angewendet (Marvelon®, Implanon®, Mercilon®, Organon NV). Schon früh wurden Gestagene in Kombination mit Testosteron als potentiell hormonelles männliches Kontrazetivum vorgeschlagen. Gestagene haben einen supprimierenden Effekt auf die Gonadotropinsekretion und ermöglichen eine Dosisreduktion beider Substanzen, des Testosterons und des Gestagens. Daraus resultiert eine deutliche Verringerung der Nebenwirkungsrate. Zusätzlich wirken Gestagene direkt auf intratestikuläre Rezeptoren (Ojasoo et al., 1983). Es ist gesichert, dass sie einen inhibitorischen Effekt auf die Expression und Funktion der LH-Rezeptoren und die 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenaseaktivität der Leydig-Zellen haben (El-Hefnawy et al., 1998).

Beide Effekte unterstützen das Ziel einer effektiven Kontrazeption, die intratestikuläre Testosteronkonzentration zu reduzieren.

Zahlreiche Kombinationen von Testosteron und Gestagenen sind seit den 70er Jahren untersucht worden. Die Auswertung der Ergebnisse wird durch die Tatsache erschwert, dass die Behandlungsphase der Studien selten länger als sechs Monate betrug und die Kriterien der Suppression der Spermatogenese unterschiedlich definiert wurden.

Die ersten Studien, unterstützt durch das Population Council, untersuchten die Kombination von Testosteron mit Megestrolacetat, Norethindron und Norgestrienon, die in nahezu 50% der Probanden eine Azoospermie induzierten (Frick et al., 1973; Johansson et al., 1973).

Es folgten Studien mit Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA). In Kombination mit Testosteronenanthat konnte nach 6-monatiger Therapie in 50% eine Azoospermie erzeugt werden (Satyaswaroop et al., 1978).

Der additive Effekt von Progesteron und Testosteron wurde auch für das synthetische Androgen 19-Nortestosteron angenommen und über 13 Wochen intramuskulär injiziert. Die Ergebnisse waren vielversprechend, eine Azoospermie wurde nach 4-14 Wochen erreicht, es wurden keine ernststen Nebenwirkungen beobachtet (Schürmeyer et al., 1984). Im Vergleich mit Testosteron wurde 19-Nortestosteron in einer Multicenterstudie der WHO in Indonesien getestet. Es konnte eine Effizienz von bis zu 97% nachgewiesen werden, jedoch nur bei asiatischen Probanden, die auch mit Testosteron alleine höhere Azoospermieraten als kaukasische Probanden erreichen (Bebb et al., 1996).

Hohe Effektivität, gute Verfügbarkeit und vorteilhafte Ökonomie haben dazu geführt, dass DMPA als Substanz in zurzeit noch laufenden Großstudien untersucht wird, z.B. in Kombination mit Testosteronimplantaten (Handelsman et al., 2003).

Nachteile der Substanz haben sich in der WHO-Studie als negative Effekte auf die Serumlipoproteine gezeigt, die HDL- Konzentration wurde geringer, in der Studie von DMPA mit Testosteronimplantaten gab es Hinweise auf eine verzögerte Erholung der Spermatogenese auf Normalwerte. Dies ist vermutlich auf Kumulation von DMPA im Fettgewebe zurückzuführen.

MPA kann oral verabreicht werden und wurde in Kombination mit transdermal adsorbierbarem Testosteron untersucht. Wie aus Testosteronpflasterstudien bekannt, zeigten sich Hautirritationen, allergische Reaktionen und Virilisierungerscheinungen der Partnerin als unerwünschte Nebenwirkung.

Cyproteronacetat (CPA) ist ein oral verfügbares Antiandrogen und Progesteron, das bei Hirsutismus der Frau und in der Prostatakrebsbehandlung erfolgreich eingesetzt wird. In letzter Zeit wurden die vielversprechenden Ergebnisse auf die Spermatogenese aus früheren Studien aufgegriffen. Es wurde gezeigt, dass 200 mg CPA/ d bei fünf von sechs untersuchten Probanden die Spermienkonzentration < 1 Mill/ml supprimiert, zwei der fünf erreichten eine Azoospermie (Morse et al., 1973). Die Gonadotropinsekretion wurde in dieser Studie nur im Urin gemessen und schien unbeeinflusst zu sein so dass

die Möglichkeit diskutiert wurde, ob CPA direkt intratestikulär wirkt. Folgestudien mit geringeren Dosen und exakteren Messmethoden zeigten jedoch eine Gonadotropinsuppression. Eine weitere Untersuchung von CPA alleine als potentielles Kontrazeptivum war nicht möglich, da die unerwünschten Nebenwirkungen wie Libidoverlust und Müdigkeit selbst bei niedriger Dosierung häufig auftraten.

Die Kombination von 100mg/ Woche Testosteronenanthat mit 25-100mg/d CPA zeigte eine höhere Effektivität und ein schnelleres Erreichen einer Azoospermie als TE alleine. Unerwünschte dosisabhängige Effekte waren antiandrogene Wirkungen wie verringertes Körpergewicht und eine leichte Anämie, sie traten trotz supraphysiologischen Testosterondosen auf.

Oral verabreichtes CPA in Kombination mit oral verfügbarem Testosteronundecanoat bietet die Möglichkeit der Selbstanwendung durch den Patienten. Es wurde mit relativ geringen Dosen von 12,5 mg/d bei acht von acht Probanden eine Suppression der Spermatogenese erreicht (Meriggiola et al., 1997). Die Azoospermierate war jedoch insgesamt nicht höher als mit Testosteronundecanoat alleine.

Die Kombination von Testosteron mit einem Antiandrogen wäre vielversprechend, wenn ein Testosteronpräparat mit besserer oraler Verfügbarkeit erhältlich wäre.

Levonorgestrel, ein potentes Gestagen, wird bei der Frau als Implantat und oral verabreicht erfolgreich als Kontrazeptionsmethode angewandt.

Die Kombination von 200mg Testosteronenanthat/ 4 Wochen i.m. mit 500µg Levonorgestrel oral verabreicht, zeigte in ersten Studien mit männlichen Probanden nur eine schwache Suppression der Spermatogenese (Fotherby et al., 1972). Mit einer Dosiserhöhung von TE auf 100mg/ Woche erreichten 12 von 18 Männern eine Azoospermie. Verglichen mit TE alleine sind Effektivität und Zeitraum bis zum Erreichen der Azoospermie günstiger, im Vergleich von 400mg TE/ 4 Wochen und 400mg TE/ 4 Wochen in Kombination mit 500µg/ d Levonorgestrel oral erreichten in der ersten Gruppe 33% eine Azoospermie, in der TE/ LNG Gruppe waren es 67% (Bebb et al., 1996).

Wird zusätzlich die Dosis von Levonorgestrel auf 125µg reduziert, verringert sich die Häufigkeit der unerwünschten Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Akne und

HDL-Abfall, die unter LNG in Kombination mit Testosteronenanthat auftreten (Anawalt et al., 2000).

Weitere Studien mit Levonorgestrel als Implantat in Kombination mit Testosteronundecanoat und in Kombination mit Testosteronimplantaten erbrachten bisher keine optimalen Ergebnisse, 6 von 16 chinesischen Probanden erreichten eine Azoospermie (Gao et al., 1999).

Als sehr effektiv hat sich das hochwirksame Gestagen Desogestrel in Kombination mit Testosteron erwiesen. Desogestrel wird durch First-pass-Effekt in der Leber in den aktiven Metaboliten Etonogestrel transformiert und ist oral gut verfügbar. 300µg/d Desogestrel oral verabreicht in Kombination mit 50 mg Testosteronenanthat/ Woche hat bei acht von acht Probanden zu einer Azoospermie geführt (Wu et al., 1999). In nachfolgenden Dosisfindungsstudien mit 300 µg/d Desogestrel und Testosteronpellets (400 mg/ 12 Wochen) wurde gezeigt, dass die Testosterondosis auf die physiologische Ersatzdosis reduziert werden konnte. Zunächst fielen die Testosteronwerte unter die Normgrenze und stellten sich nach ca. 12 Wochen konstant im Normbereich ein (Kinniburgh et al., 2002). Die Effektivität auf die Spermatogenese war in allen Studien hoch, zusätzlich trat die Suppression schneller ein; innerhalb der ersten 12 Wochen erreichten 23 von 28 Probanden eine Azoospermie mit einer Desogestrel/ Testosteronkombination (Anderson et al., 2002). Nebenwirkungen waren Gewichtszunahme und eine Suppression der HDL- Cholesterinwerte.

Der aktive Metabolit von Desogestrel, Etonogestrel, ist als Implantat verfügbar und wurde in Kombination mit Testosterondecanoat (TD) an gesunden Probanden getestet (Anderson et al., 2000). TD ist ein langwirksamer Testosteronester, das bisher nur als Mischpräparat zur Behandlung hypogonadaler Patienten angewandt wurde. In der Studie wurden 400 mg im vierwöchigen Intervall intramuskulär in Kombination mit einem Etonogestrelimplantat verabreicht. Es erreichten 16 von 20 Probanden innerhalb von 12 Behandlungswochen eine Azoospermie, drei eine Oligozoospermie. Als unerwünschte Wirkung traten Gewichtszunahme, Blutdruckanstieg und Zunahme von Hämatokrit und Hämoglobinkonzentration auf. Die HDL- Cholesterinkonzentration fiel

geringer als unter Desogestrel, da die Leber nicht mit hohen Konzentrationen des gastrointestinal adsorbierten Agens belastet wurde.

Eine Kombination von 300mg ENG/d p.o. mit 400mg TD i.m. alle 4 (n=55) oder 6 Wochen (n=57) ergab eine Suppression der Spermatogenese auf Werte < 1Mill/ml zu 100% (Hay et al., 2004).

Die Kombination Testosteron mit Gestagenen wird von vielen Autoren als viel versprechender Ansatz in der hormonellen männlichen Kontrazeption gesehen (Anawalt et al., 2000; Anderson et al., 2000).

1.4.3 Kombination mit GnRH-Agonisten

Eine weitere Möglichkeit, die Gonadotropinsekretion zu supprimieren, stellt die Beeinflussung der GnRH-Sekretion dar. Wird ein GnRH-Agonist kontinuierlich gegeben, steigt zunächst die Sekretion von LH und FSH, nach einiger Zeit wird sie über die Down-Regulation der GnRH-Rezeptoren unterdrückt. Die Suppression der Gonadotropine ist das Ziel der hormonellen männlichen Kontrazeption, der Einsatz von GnRH-Analoga ist prinzipiell möglich.

Der potentielle Einsatz von GnRH-Agonisten wurde in Studien mit Buselerin, Nafarelin und Decapeptyl untersucht. Die Ergebnisse waren insgesamt ernüchternd, nur eine Minderheit der Testpersonen erreichte eine Azoospermie.

Es wurde deutlich, dass der Hauptgrund für die geringe Effektivität die Erholung der Gonadotropinwerte auf Normalwerte ist, dies gilt besonders für FSH. Eine weitere Beobachtung war, dass bei gleichzeitiger Testosterongabe eine Abschwächung der Effekte eintrat (Anderson et al., 2000). Die Anwendung von GnRH-Agonisten als männliche hormonelle Kontrazeptionsmethode wurde aus diesen Gründen nicht weiter untersucht.

1.4.4 Kombination mit GnRH-Antagonisten

GnRH-Antagonisten haben wesentliche Vorteile gegenüber den Agonisten. Sie führen nicht zu einer initialen Steigerung der Gonadotropinsekretion und induzieren schneller eine Azoospermie. In einer Studie mit Nal-Glu GnRH wurde in sieben von acht Probanden innerhalb von vier Wochen eine Azoospermie erzeugt (Tom et al., 1992). Nach der notwendigen subkutanen Injektion kam es gehäuft zu histamininduzierten lokalen Entzündungen. Eine Weiterentwicklung stellt der GnRH-Antagonist Cetrorelix dar, der eine effektive, dosisabhängige Suppression der Spermatogenese erzeugt. In Kombination mit 19-Nortestosteron wurden alle Testpersonen azoosperm. Cetrorelix ist dennoch nicht zur klinischen Anwendung als Kontrazeptivum geeignet, da es aufgrund seiner Pharmakokinetik täglich subkutan injiziert werden muss und relativ teuer ist.

1.4.5 Östrogene

Zunehmend wird deutlich, dass auch Östrogene, besonders Östradiol, eine wichtige Rolle in der Regulation der Gonadotropinsekretion bei Männern spielen. Die biologische Wirkung der Androgene ist zum Teil durch Aromatisierung von Testosteron in Östradiol vermittelt. Östradiol stimuliert das Prostatawachstum und wirkt direkt auf die Nebenhoden.

Eine Behandlung mit Implantaten, die Levonorgestrel und Östron enthielten, hatte eine Suppression der Spermatogenese auch ohne Testosteronzusatz erzeugt (Brache et al., 1982). Dieser Ansatz wurde mit einer Kombination von Testosteron und Östradiol weiter verfolgt, die therapeutische Breite erwies sich jedoch als sehr gering, bereits bei leichter Dosissteigerung traten unerwünschte östrogene Effekte wie Gynäkomastie auf. Die Anwendung der Kombination von Testosteron mit Östrogenen ist rein theoretisch geblieben, zumal die erhofften positiven Effekte auf den Knochenstoffwechsel nicht bewiesen werden konnten.

1.4.6 Rezeptoren

Selektive Steroidrezeptor-Blocker sind synthetische Verbindungen, die als partielle Antagonisten agieren können, an einem Steroidzielorgan als Agonist, an einem anderen Wirkort als Antagonist. Aus der Onkologie bekannte selektive Östrogen-Rezeptor-Blocker sind z.B. Tamoxifen und Raloxifen.

Einen potenten selektiven Androgenrezeptor-Modulator (SARM) stellt MENT dar, dieser wirkt agonistisch an der Hypophyse und am Muskel, aber das Prostatawachstum wird nur geringfügig gefördert. MENT wurde bereits erfolgreich an hypogonadalen Männern angewandt. Auch eine progesteronselektive Substanz existiert, sie hat gonadotropinsupprimierende Effekte während Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel kaum beeinflusst werden.

Möglicherweise könnte eine Weiterentwicklung in diese Richtung eine potentielle männliche Kontrazeptionsmethode darstellen.

1.5 Zielsetzung und Aufgabe der Arbeit

In der vorliegenden Studie wurden drei unterschiedliche Dosierungen von Testosterondecanoat in Kombination mit zwei Etonogestrelimplantaten im Rahmen einer Phase IIb Multicenter Studie bei gesunden Männern eingesetzt.

Die Aufgaben dieser Untersuchung sollen die folgenden Fragen klären:

Welche der Kombinationen von Testosterondecanoat mit Etonogestrel ist am effektivsten, gemessen an der Suppression der Spermatogenese und der Unterdrückung der Gonadotropinsekretion?

In welchem der Dosierungsintervalle zeigt sich am schnellsten eine Suppression der Spermatogenese, im Idealfall eine Azoospermie?

Erreichen die Testosteronspiegel Normalwerte und bleiben über den Zeitraum konstant?

Treten die erwarteten/ bekannten Nebenwirkungen auf, wenn ja, in welcher Dosierungsgruppe?

Treten bisher nicht beobachtete Effekte auf?

Und um die Akzeptanz der Bevölkerung abschätzen zu können: wie zufrieden waren die Probanden mit dieser Darreichungsform?

2 Patienten und Methoden

2.1 Probandenauswahl

Die Probanden für die klinische Studie wurden über eine Anzeige in einem Wochenblatt der Stadt Münster auf die Möglichkeit der Teilnahme an der Studie hingewiesen. Interessierte Männer wurden in Einzelgesprächen über Sinn, Nutzen und Dauer der Studie sowie über eventuell auftretende Nebenwirkungen durch den Prüfarzt ausführlich aufgeklärt und Fragen zur Studie wurden beantwortet. Im Rahmen dieses Termins erfolgte eine körperliche Untersuchung und Anamnese, die Screening A-Untersuchung, die erste Ausschlusskriterien erfassen sollte. Eine Spermaprobe wurde analysiert. Auf weitere Information durch eine ausgehändigte Probandeninformation folgte nach schriftlichem Einverständnis die zweite Untersuchung (Screening B) innerhalb von zwei Wochen. Es wurden eine ausführliche Anamnese erhoben, eine eingehende körperliche Untersuchung vorgenommen und die zweite Spermaprobe analysiert. Auf die bei diesen Untersuchungen erhobenen Parameter wird im Kapitel 2.3 näher eingegangen.

2.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden psychisch und physisch gesunde Probanden im Alter zwischen 18 und 45 Jahren aufgenommen. Der Body Mass Index sollte zwischen 18 und 32 kg/m² liegen. Zwei Spermaanalysen wurden im Abstand von zwei Wochen untersucht (Screeningphase Untersuchungen A + B) und mussten den WHO-Richtlinien (WHO Laborhandbuch, 1999) entsprechen:

Spermiendichte > 20M/ml
Normale Morphologie > 15%
Normale Motilität > 50% (grade a+b) oder
> 25% mit progressiver Motilität (grade a)
innerhalb 60 Minuten nach Ejakulation

Falls eine Probe nicht die Anforderungen erfüllte, wurde eine dritte Probe untersucht. Zwei von drei Spermaanaysen mussten den Einschlusskriterien entsprechen.

Weitere Einschlusskriterien:

- normaler Hormonspiegel von FSH, LH und Testosteron innerhalb der Labornormwerte
- Verwendung einer weiteren, zuverlässigen Verhütungsmethode
- unterschriebene Einverständniserklärung des Probanden

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien stellten eine positive Anamnese bezüglich Erkrankungen der Nieren, der Leber, kardiovaskuläre Erkrankungen, Bluthochdruck, Tumorerkrankungen, urogenitale Infektion, Diabetes mellitus Typ I oder II, Prostataerkrankungen sowie andere schwere Gesundheitsstörungen dar. Probanden, die in den letzten sechs Monaten an einer anderen Arzneimittelstudie teilgenommen hatten, konnten nicht aufgenommen werden. Eine notwendige Einnahme von Medikamenten, die bekanntermaßen mit der Pharmakokinetik von Steroiden interferieren, sowie andere Steroide, Lipidsenker oder eine bekannte Unverträglichkeit gegen einen Wirkstoff der Studienmedikation stellten ein weiteres Ausschlusskriterium dar. Außerdem sollten weder Alkohol- oder Drogenmissbrauch noch die Durchführung eines exzessiven Sportprogramms betrieben werden.

2.1.3 Behandlungsgruppen

Nach Abschluss der Voruntersuchungen wurden fünfundzwanzig Probanden für die Teilnahme an der Studie ausgewählt und randomisiert drei Behandlungsgruppen zugeordnet.

2.2 Studiendesign

Es handelt sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase IIb –Studie. Das Projekt wird in Zusammenarbeit mit Zentren in Finnland (Prof. Huhtaniemi, Dr. Apter), England (Prof. Baird/ Dr. Anderson, Dr. Wu) und den USA (Prof. Bremner)

durchgeführt. Es sollten circa 20 Probanden/ Zentrum rekrutiert werden, d. h. 120 insgesamt. Sowohl Untersucher als auch die teilnehmenden Probanden waren über das Studienprotokoll informiert, d. h. sie wurden vollständig aufgeklärt und eine schriftliche Einwilligung musste vorliegen, sog. informed consent (Adam, 1992).

Die Studie berücksichtigt die Deklaration von Helsinki und die Richtlinien der „Good Clinical Practice Standards“, die Planung, Durchführung und Dokumentation von klinischen Prüfungen am Menschen zum Schutz der Probanden regelt. Außerdem erfüllt sie die Forderungen des sechsten Gipfeltreffens zur männlichen hormonellen Kontrazeption, das 2002 in Petersburg stattfand (Nieschlag, 2002).

Der Untersuchungszeitraum der Studie erstreckte sich über circa 18 Monate, beginnend im Mai 2001.

2.2.1 Studiendurchführung

Die Studie ist unterteilt in eine Screeningphase mit zwei Voruntersuchungen (A und B) im Abstand von zwei Wochen, eine Behandlungsphase von 48 Wochen und eine Follow-up Phase nach Entfernung der Implantate von 12-24 Wochen.

Mittels Randomisierung wurden drei etwa gleich große Behandlungsgruppen gebildet die nach folgendem Schema die Studienmedikation erhielten:

Gruppe A

2 Etonogestrel- Implantate + 400mg Testosterondecanoat / 4 Wochen

Gruppe B

2 Etonogestrel- Implantate + 400mg Testosterondecanoat / 6 Wochen

Gruppe C

2 Etonogestrel- Implantate + 600mg Testosterondecanoat / 6 Wochen

In Gruppe A wurden acht Probanden aufgenommen, in Gruppe B neun und in Gruppe C acht. Am Tag 0 der Behandlungsphase wurden beide Etonogestrel-Implantate subkutan unter lokaler Anästhesie an der Innenseite des nicht-dominanten Oberarmes appliziert. In zunächst zweiwöchigen Abständen (Woche 0-4), später je nach Behandlungsgruppe in 4- bzw. 6-wöchigen Abständen, wurden Blutentnahmen, körperliche Untersuchung

und Spermaanaysen durchgeführt sowie eine Anamnese (ggf. mit Fragebogen zum sexuellen Befinden) erhoben. Die intramuskulären (i.m.) Injektionen erfolgten in den M. gluteus maximus alle vier bzw. sechs Wochen im Seitenwechsel. Eine Übersicht der vorgenommenen Untersuchungen findet sich im Anhang.

Wenn in zwei aufeinander folgenden Proben keine Spermien mehr nachweisbar waren, war eine Teilnahme an der Effizienzphase möglich, in der keine weiteren Kontrazeptionsmaßnahmen verwendet werden sollten. Die in Frage kommenden Probanden erhielten eine Zusatzpatienteninformation und mussten eine zusätzliche Einverständniserklärung unterschreiben. Bis dahin wurden alle Probanden angewiesen, die gewohnte sichere Kontrazeptionsmethode anzuwenden.

Nach 48 Wochen Behandlungsphase wurden die Implantate unter Lokalanästhesie entfernt. In der anschließenden Nachbehandlungs-(Follow-up) Phase wurde im vierwöchigen Abstand die Regeneration der Spermienproduktion kontrolliert. Mit der Erholung der Spermiedichte auf Werte > 20 Mio/ ml wurde innerhalb von 12-24 Wochen gerechnet. Wenn die Spermienkonzentration Normalwerte erreichte, fand die Abschlussuntersuchung (Last Assessment) statt.

Im Verlauf der gesamten Studie wurden medizinische Ereignisse, die sicher im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, möglicherweise einen Zusammenhang haben oder von der Studienmedikation unabhängig waren, dokumentiert. Hier wurde zwischen schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen (SAE) und unerwünschten Nebenwirkungen (AE) unterschieden.

2.2.2 Studienmedikation

2.2.2.1 Testosterondecanoat

Testosterondecanoat (TD) ist eine pharmakopoeische Substanz, die als Hauptbestandteil von Sustanon 250® für NV Organon, Oss, Niederlande, zugelassen ist. Sustanon 250® wird seit über 40 Jahren therapeutisch bei hypogonadalen Männern angewendet.

Testosterondecanoat ist ein Ester, der im Vergleich zu natürlichem Testosteron aufgrund einer längeren aliphatischen Kette und einer verminderten Polarität länger im intramuskulären Depot verweilt. Im systemischen Kreislauf wird TD zu natürlichem Testosteron hydrolysiert.

Als Studienmedikation wurde Testosterondecanoat (17-hydroxy-4-androsten-3-one-17-decanoat) als ölige Lösung in 1 ml Castoröl/ 200 mg TD in 2 ml Ampullen verwendet, registriert als Org 532. Durch das ölige Vehikel wird die Halbwertszeit verlängert und eine kontinuierliche Abgabe aus dem Depot erreicht. Intramuskulär injiziert, zeigt es eine 200 mal längere Halbwertszeit als Testosteron. Eine Dosis von 400 mg TD hielt den Testosteronplasmaspiegel bei hypogonadalen Testpersonen über 4 bis 6 Wochen konstant im physiologischen Normbereich.

Testosteron wird überwiegend in der Leber zu Androsteron und Etiocholanolon metabolisiert und renal eliminiert.

Erfahrungen mit der Testsubstanz sind als Hauptbestandteil von Sustanon 250® dokumentiert. Es traten die gleichen unerwünschten Nebenwirkungen auf, die aus der Androgenbehandlung bereits bekannt sind. Hier wären Muskelkrämpfe, Schmerz an der Injektionsstelle, Akne, gesteigerte Libido, Priapismus, Aggressionsneigung und Empfindlichkeit der Brust zu nennen. Insgesamt wurden in den letzten fünf Jahren ca. 1 Millionen Patienten mit Sustanon behandelt und in diesem Zeitraum 60 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse registriert. An erster Stelle stehen psychische Störungen (13 Fälle), gefolgt von lokalen Missempfindungen (9 Fälle) und Störungen des gesamten Metabolismus (8 Fälle).

2.2.2.1 Etonogestrel

Etonogestrel (3-ketodesogestrel), von der Firma NV Organon, Oss, Niederlande als Org 3236 registriert, ist der aktive Metabolit des Gestagens Desogestrel. Desogestrel ist in verschiedenen oralen Kontrazeptiva für die Frau enthalten, sowie als Implantat und reine Gestagenpille zugelassen. Etonogestrel hat eine höhere progesterogene Aktivität als Desogestrel, d.h. es hat eine höhere Affinität zu Progesteronrezeptoren und eine geringere androgene Aktivität.

Im Serum wird es zu 95%-99% an Albumin gebunden, ein geringer Teil an SHGB. Etonogestrel wird in der Leber metabolisiert und biliär eliminiert.

Das in der Studie verwendete Implantat von Organon (Implanon®) ist seit 1998 zugelassen, besteht aus einer biologisch nicht abbaubaren Polymerhülle und einem Kern der 102 mg Wirkstoff enthält. Das Implantat hat eine Länge von 6 cm, einen

Durchmesser von 2 mm und wiegt 195 mg. Für die Implantation werden im Durchschnitt 3 Minuten benötigt, verwendet wird ein mitgelieferter steriler Applikator. Die geschätzte Abgabe des Wirkstoffes beträgt 63 µg pro Implantat/ d bis Woche 12 mit Abnahme auf 54 µg pro Implantat/ d bis Woche 48. Aus anderen Studien ist bekannt, dass mindestens zwei Implantate von je 4 cm erforderlich sind, um effektiv die Spermatogenese zu unterdrücken. Aus diesem Grund wurden in dieser Studie zwei Implantate pro Proband inseriert.

Die schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen (SAE) und unerwünschten Nebenwirkungen (AE) der Etonogestrel-Implantate sind vor allem aus Erfahrungen durch klinische Studien mit Frauen bekannt, dokumentiert sind 1326 Anwenderinnen. Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen waren Frakturen und gastrointestinale Störungen, an erster Stelle Cholelithiasis. Definitiv der Medikation zuzuordnen waren 1,2 % der schwerwiegenden Vorfälle, insgesamt 16 von 97 Probanden mit SAE Dokumentation. Hauptsächlich wurden Fieber, Asthma, Fibroadenosis, benigne Neoplasien der Mammae, Brustschmerz, Depression und Tachykardie berichtet.

Die aufgetretenen unerwünschten Nebenwirkungen (AE), die 1 % der Probandinnen betrafen, waren der Häufigkeit nach: Störungen des reproduktiven Systems, Hautirritationen, Störungen des respiratorischen Systems, Störungen des zentralen und peripheren Nervensystems, psychische Probleme und kardiovaskuläre Beschwerden.

Unerwünschte Wirkungen auf den Stoffwechsel sind aus verschiedenen Studien mit Frauen und Männern bekannt. Möglicherweise beeinflusst Implanon® die Hämostase durch Abfall von Fibrinogen und Neigung zur Antikoagulation.

Die Effekte auf den Lipidstoffwechsel sind die signifikante Verminderung der Gesamtcholesterin- und HDL-Werte sowie Lipoprotein (a), besonders wenn zusätzlich Testosteron substituiert wird.

Eine Beeinflussung der Leberfunktion wurde nicht nachgewiesen. Es wurde eine leichte Insulinresistenz beobachtet, die Glucosespiegel blieben konstant.

Auf die SHGB- und Schilddrüsenparameter wurde bei Frauen kein Effekt nachgewiesen. In Männern fielen die SHGB-Werte signifikant, dies könnte eine Erhöhung der Werte des freien Testosterons zur Folge haben.

Lokale Nebenwirkungen an der Implantationsstelle wurden von 1,3 % der Probanden berichtet, zu 0,9 % traten Schmerz, zu 0,6 % Schwellung und zu 0,3 % Rötung auf. Eine Expulsion ist nicht dokumentiert (van Bruggen, 2000).

2.2.3 Rechtlicher Hintergrund

Der Antrag auf Begutachtung eines medizinischen Forschungsvorhabens am Menschen wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der WWU und der Ärztekammer Westfalen-Lippe im Februar 2001 vorgelegt und im März 2001 akzeptiert.

Den Probanden wurde als Ausgleich für die im Rahmen der Studie aufgewendete Zeit eine finanzielle Aufwandsentschädigung gewährt. Die Probanden waren für die Dauer der Studie entsprechend den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes (§40) im Rahmen einer Probandenversicherung abgesichert. Jeder Testperson wurde vor Studienbeginn eine Kopie der Versicherungsbedingungen ausgehändigt.

2.3 Untersuchungen

2.3.1 Anamnese

Zu jedem Untersuchungstermin wurden die Probanden eingehend nach ihrem psychischen Befinden, aktuellen körperlichen Beschwerden und Ereignissen wie Krankheit, Arztbesuch und Medikamenteneinnahme seit dem letzten Besuch sowie der Bereitschaft, die Studie fortzuführen, gefragt. Alle Ereignisse wurden sorgfältig dokumentiert.

2.3.2 Körperliche Untersuchung

Im Rahmen der zweiten Screeninguntersuchung, in den Wochen 12, 24, 36, 48 und bei der Abschlussuntersuchung erfolgte eine Erhebung der Vitalparameter Blutdruck und Puls, eine Gewichtskontrolle sowie eine körperliche Untersuchung mit Inspektion von Thorax, Abdomen, Kopf/ Hals, Extremitäten, Lymphknoten und Auskultation von Herz

und Lunge. Vorgesehen war im Studienprotokoll zusätzlich eine Bio-Impedanz-Messung, die aufgrund eines Defekts des Gerätes des Instituts nicht durchgeführt werden konnte.

2.3.3 Laborwerte

Die Blutentnahmen fanden am Vormittag zwischen 8:00 Uhr und 12:00 Uhr statt. Zur Entnahme zur Bestimmung der Klinischen Chemie/ Hämatologie erschienen die Probanden nüchtern.

2.3.3.1 Hormonanalysen

Für die Hormonbestimmungen wurden den Probanden zur Screening B-Untersuchung, den Behandlungswochen 1, 2, (6, Gruppe B und C), 4, 8, 12, 13, 14, 16, (18), 20, 24, 36, und 48, in der Follow-up Phase in Woche 4 und der Abschlussuntersuchung jeweils 8 bzw. 13 ml Blut aus der Cubitalvene mittels Material eines bereitgestellten Sets mit eigenem Barcode entnommen. Die Proben wurden fünfmal invertiert, dreißig Minuten stehengelassen und innerhalb der nächsten Stunde bei 2000xg/ 4000rpm 15 min. zentrifugiert. Das Serum wurde mittels Pipette auf 1-3 Röhrchen (A, B, C je nach Behandlungswoche) verteilt und bei -18°C in entsprechenden Boxen mit Probandennummern gelagert. Die Proben wurden auf Trockeneis versandt und bei Thiemann Arzneimittel GmbH Waltrop (ABL) zur Reduktion des zufälligen Fehlers nach Abschluss der Studie zentral analysiert. Die Etonogestrelspiegel (Org 3236) wurden mittels Radioimmunoassay, Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) mittels gaschromatografischer Spektrometrie (GC-MS) ausgewertet. FSH, LH und SHGB wurden per hochspezifischen Fluoroimmunoassays (Delfia, Perkin Elmer) bestimmt.

Zusätzlich wurde den Probanden zu jedem Untersuchungstermin 15 ml Blut aus der Kubitalvene zur Auswertung der Serumkonzentrationen von LH, FSH, Prolaktin, Testosteron, SHGB, freiem Testosteron, Östradiol und PSA im Institut für Reproduktionsmedizin Münster entnommen.

Die Serumkonzentrationen von LH, FSH, Prolaktin, SHGB und PSA wurden mittels eines hochspezifischen Fluoroimmunoassays (Autodelfia, Perkin-Elmer, Wallac Inc.,

Turku, Finnland) analysiert. Die untere Nachweisgrenze der Assays für LH und FSH betrug 0,25 IU/l bzw. 0,12 IU/l, für SHGB 6,3 nmol/l und 0,5µg/l PSA.

Die intra- und interassay-Variationskoeffizienten lagen bei 1,4% und 4,9% für LH sowie 1,4% und 4,7% für FSH, 1,0% und 3,0% für Prolaktin, 1,4% und 8,3% für SHGB, 1,4% und 4,9% für PSA.

Der Referenzbereich für die basalen Gonadotropin- Serumkonzentrationen im Labor des Institutes für Reproduktionsmedizin reicht bei LH von 2,0 - 10,0 IU/l, bei FSH von 1,0 - 7,0 IU/l, für Prolaktin < 500 mU/l, 11-71 nmol/l für SHGB und < 4µg/l für PSA.

Testosteron und freies Testosteron sind jeweils mittels ELISA (DRG Instruments GmbH, Marburg, Deutschland) bestimmt worden.

Die untere Nachweisgrenze für Testosteron lag bei 0,24 nmol/l bei einem intra- und interassay-Variationskoeffizienten von 3,9% bzw. 9,6%.

Die Werte des freien Testosterons wurden nach der Formel von Vermeulen et. al. berechnet.

Östradiol wurde mittels eines hochspezifischen Fluoroimmunoassay (Autodelphia, Perkin-Elmer Corp. Wallac, Inc.) ermittelt. Die untere Nachweisgrenze liegt bei 37 pmol/l und der intra- und inter-Variationskoeffiziente bei 4,8% bzw. 8,4%.

Der Normalwert für Testosteron beträgt im Institut für Reproduktionsmedizin > 12 nmol/l, für freies Testosteron < 250 pmol/l und der obere Normwert für Östradiol liegt bei 250 nmol/l.

2.3.3.1 Klinische Chemie und Hämatologie

Den Probanden wurde zu den Untersuchungsterminen Screening B, in den Behandlungswochen 12, 24, 36, 48 und zur Abschlussuntersuchung venöses Blut (ca. 25ml) aus der Kubitalvene entnommen und im Zentrallabor der Universitätskliniken Münster innerhalb des Routineprogramms analysiert (Verfahrensliste des Zentrallabors der Universitätsklinik Münster, 1993).

Quantifiziert wurden: die Hämatologie mit Bestimmung der Erythrozytenzahlen, den Hämoglobin-, Hämatokrit-, Leukozyten- und Thrombozytenkonzentrationen, die Serumelektrolyte Natrium, Kalium und Calcium, die Serumproteine gesamt, Albumin, die Enzymaktivitäten von ALAT (GPT), ASAT(GOT), ?GT, Alkalischer Phosphatase

(AP) und Laktathydrogenase (LDH). Die Nierenfunktion wurde durch Bestimmung des Kreatininwertes und des Harnstoffes, der Leberstoffwechsel durch Gesamtbilirubin beurteilt, der Lipid- und Fettstoffwechsel erfasste Cholesterin gesamt, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzeride. Zusätzlich wurden C-Peptid, Glukose (nüchtern) und HbA_{1c} als Kohlenhydratstoffwechselfparameter sowie das prostataspezifische Antigen (PSA) bestimmt.

Die Serumkonzentrationen der Hämatologie und klinische Chemie wurden durch einen Hitachi 947 Autoanalyzer (Roche Diagnostik, Mannheim, Deutschland) beziehungsweise einen H3 Autoanalyzer (Bayer Corp., Leverkusen, Deutschland) ermittelt.

Ein Hitachi 917 Autoanalyzer (Roche Diagnostics) wurde für Quantifizierung der Serumkonzentrationen von Glucose, Gesamtcholesterin und Triglyceriden eingesetzt. Dafür wurden z.T. enzymatische Tests verwendet, HDL-Cholesterin mittels einem homogenen Enzymassay (Roche Diagnostik).

Parameter	Referenzbereich	
<u>Biochemie</u>		
Natrium	132 – 155	mmol/l
Kalium	3,5 – 5,2	mmol/l
Kreatinin	< 1,2	mg/dl
Proteine gesamt	6,6 – 8,7	g/dl
Albumin	3,5 – 5,2	g/dl
Glucose (nüchtern)	70 -110	mg/dl
HbA1c	< 6,5	%
Cholesterin gesamt	< 200	mg/dl
HDL- Cholesterin	35 – 55	mg/dl
	Standardrisiko	
LDL- Cholesterin	< 150	mg/dl
	Standardrisiko	
Bilirubin gesamt	< 1,0	mg/dl
GOT (ASAT)	< 18	U/l
GPT (ALAT)	< 22	U/l
?GT	< 28	U/l
LDH	< 240	U/l
Alkalische Phosphatase	< 170	U/l
C-Peptid	1,1 - 50	ng/ml
Prostata- Ag (PSA)	< 2,5	ng/ml
<u>Hämatologie</u>		
Hämoglobin	14 – 18	mg/dl
Hämatokrit	42 – 52	%
Leukozyten	4 – 10	10 ³ /µl
Thrombozyten	150 – 350	10 ³ /µl

Tabelle 4: Parameter und Referenzbereiche der klinischen Chemie/ Hämatologie

2.3.4 Ejakulatanalyse

Die Probanden wurden vor jeder Ejakulatuntersuchung angewiesen eine sexuelle Karenzzeit von 2 bis 7 Tagen einzuhalten. Am jeweiligen Untersuchungstermin wurden die Proben im Institut der Reproduktionsmedizin durch Masturbation gewonnen und entsprechend den Richtlinien des WHO-Laborhandbuches zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion ausgewertet (WHO Laborhandbuch, 1999). Im Falle sehr niedriger Spermienkonzentrationen oder Azoospermie wurde das Ejakulat zentrifugiert und das Sediment anschließend nach den oben genannten Kriterien untersucht. Eine Azoospermie wurde angenommen, wenn nach Zentrifugation im Überstand keine Spermien nachgewiesen werden konnten. Eine Oligozoospermie wurde als Spermienkonzentration von 3 Millionen/ml oder weniger definiert. Die niedrigste im Labor des Instituts messbare Spermienkonzentration (verwendet wird eine Neubauer Zählkammer) ist 0,1 Millionen/ml. Wurde nur eine Spermazelle in zwei Zählkammern gesehen oder waren Spermien erst nach Zentrifugation nachweisbar, wurde die Konzentration als 0,1 Millionen/ml klassifiziert.

Parameter	Maßeinheit	Normbereich
Volumen	ml	> 2,0
pH-Wert		7,2 - 7,8
Motilität (a)schnell progressiv (b)langsam progressiv (c)lokal (d)immortil	%	≥ 50% mit Vorwärtsbeweglichkeit (Kategorie a, b und c) oder 25% mit progressiver Beweglichkeit (Kategorie a)
Zahl	Mio./ml Mio./Ejakulat	≥ 20 Mio. Spermatozoen ≥ 40 Mio. Spermatozoen
Morphologie Normalformen Kopfdefekte Mittelstückdefekte Schwanzdefekte	%	≥ 15 % normal geformte Spermatozoen

Tabelle 5: Normalwerte des Ejakulats entsprechend WHO-Richtlinien

In der Screeningphase wurden zwei Spermaproben im Abstand von mindestens 2 Wochen, während der Behandlungsphase bis Woche 24 alle 4 Wochen kontrolliert. Für die Gruppen 400mg/ 6 Wochen und 600mg/ 6 Wochen fanden danach alle 6 Wochen, für die Gruppe 400mg/ 4 Wochen weiterhin alle 4 Wochen Kontrollen statt. Während der Follow-up Phase (Nachuntersuchungszeit) wurden alle 4 Wochen eine Spermaprobe analysiert.

Es wurde mit einer Erholungszeit der Spermatogenese von zwölf Wochen gerechnet. Danach fand die Abschlussuntersuchung statt. Normalisierten sich die Spermakonzentrationen nicht innerhalb dieses Zeitraums auf Referenzwerte, wurde die Nachuntersuchungsphase verlängert, d. h. alle vier Wochen eine weitere Spermaprobe analysiert, bis die Fertilität wieder erreicht wurde.

2.3.5 Sonografie

Am zweiten Voruntersuchungstermin (Woche 0) sowie in Woche 24, 48 und bei der Abschlussuntersuchung wurden Hodenvolumen und Prostatavolumen sonografisch bestimmt.

Zur sonografischen Hoden- und Prostatavolumenbestimmung wurde die Hochfrequenzsonografie (7,5 MHz-Convex-Scanner) mit dem Gerät Ultrasound (Typ 2002 ADI, B&K Medical, Gentofte Denmark) durchgeführt.

Das Prostatavolumen wurde transrektal endosonografisch mit einem Hochfrequenz 7,5 MHz-Sektor-Schallkopf (B&K Medical, Typ 8558/T) ermittelt und nach der Formel für das Rotationsellipsoid berechnet (Behre et al., 1999).

Das Hodenvolumen beträgt beim gesunden Mitteleuropäer im Durchschnitt 18ml pro Hoden (Normalbereich 12 - 30ml). Das Gesamthodenvolumen ist die Summe aus den Einzelvolumina des rechten und des linken Hoden.

2.3.6 Standardisierte Fragebögen

Zur Erhebung möglicher psychosexueller Auswirkungen der Studienmedikation wurde in den Wochen 0, 12, 24, 36, 48 und bei der Abschlussuntersuchung ein standardisierter Fragebogen (Derogatis, 1979) von den Probanden ausgefüllt.

Gefragt wurde nach fünf Kategorien: Abschnitt 1: sexuelle Gedanken/ Phantasien, Abschnitt 2: sexuelle Erregung in Form einer Erektion morgens, bzw. während Masturbation und Geschlechtsverkehr, Abschnitt 3: Sexuelle Erfahrungen (Ausüben von Masturbation/ Geschlechtsverkehr), Abschnitt 4: Orgasmus (Zufriedenheit mit der Stärke, Dauer etc.), Abschnitt 5: Sexuelles Verlangen und Partnerschaft. Die Häufigkeit innerhalb der letzten 30 Tage sollte beurteilt werden. Auf einer Skala von 8 - 0 sollten die Häufigkeit der Ereignisse (8 = 4 mal täglich oder öfter, 0 = überhaupt nicht) angekreuzt, bzw. die Zufriedenheit von 4 - 0 (4 = Sehr, 0 = überhaupt nicht) beurteilt werden.

Zusammen mit der Befragung zur Sexualität wurde ein Fragebogen zur Stimmungslage ausgehändigt, der die folgenden Gefühle erfragte:

- | | |
|-------------------------|-------------------|
| 1. Schwung | 8. Glücklichein |
| 2. Nervosität | 9. Müdigkeit |
| 3. Niedergeschlagenheit | 10 Reizbarkeit |
| 4. Ausgeglichenheit | 11. Konzentration |
| 5. Energie | 12. Aggressivität |
| 6. Einsamkeit | 13. Wohlfühlen |
| 7. Ausgelaugtsein | |

Die Häufigkeit der Gefühle sollte über den Zeitraum der letzten vier Wochen eingeschätzt werden, von 1 = die gesamte Zeit bis 6 = nie.

Zusätzlich sollte die Injektionsstelle bewertet werden, ob Rötung, Schwellung oder Schmerz nach der letzten intramuskulären Injektion aufgetreten waren und wie viele Tage diese Irritationen jeweils andauerten.

Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung wurde ergänzend gefragt, wie zufrieden der Proband mit der Medikation war (1 = sehr unzufrieden bis 5 = sehr zufrieden), ob er die Studienmedikation anwenden würde und ob er diese Methode der Verhütung anderen Männern weiterempfehlen würde (1 = Ja, auf jeden Fall bis 5 = weiß nicht). Die Fragebögen wurden jeweils vor Beginn der Untersuchung ausgeteilt. Die Probanden benötigten durchschnittlich zehn Minuten zum Ausfüllen. Der standardisierte Fragebogen ist im Anhang beigelegt.

In der Auswertung wurden die Unterpunkte der Abschnitte 1 bis 5 zusammengezählt und als Gesamtscore dargestellt.

2.3.7 Statistische Auswertung

Der arithmetische Mittelwert (Mean) wird als Lokalisationsmaß zur Bestimmung der Lage der Stichprobenwerte angegeben. Spannweite, Standardabweichung (Standard Deviation = SD) und Standardfehler (Standard Error of the Mean = SEM) beschreiben als Dispersionsmaße die Streuung um den Mittelwert. Der Standardfehler ist ein Maß für die Streuung des Mittelwertes um den Erwartungswert (Harms, 1998). Der Mittelwert liegt bei vorausgesetzter Normalverteilung (Gauss'sche Verteilung) in 68,3% der Fälle weniger als einen und in 95,4 % aller Messreihen weniger als zwei Standardfehler entfernt vom Erwartungswert.

Als Kontrollwerte galten bei allen Parametern die Ergebnisse der Voruntersuchung (Woche 0). Die Variablen innerhalb der Studiengruppe sind durch Varianzanalyse (one-way ANOVA) für wiederholte Messungen getestet worden. Die Daten der nichtparametrischen Variablen wurden mittels der nichtparametrischen Friedmann'schen Rangvarianzanalyse für wiederholte Messungen ermittelt und anschließend eine k-Stichproben-Vergleichsprozedur nach DUNNET durchgeführt. Im Falle eines fehlenden Wertes zu einem Zeitpunkt wurde dieser durch den jeweiligen Mittelwert ergänzt um die Varianzanalyse (one-way ANOVA) zu ermöglichen. Die Gruppen wurden untereinander mittels des allgemeinen linearen Modell für Messwiederholungen und dem post-hoc Test LSD (paarweiser multipler Vergleichstest auf geringste signifikante Differenz) verglichen. Als signifikant wurden Ergebnisse $P < 0,05$ angenommen. Die Analysen wurden in SPSS für Windows und mittels der statistischen Software GraphPadPrism für Windows, Version 2.01 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) berechnet.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden die intramuskulären Injektionen mit Testosterondecanoat gut vertragen, die aufgetretenen Beschwerden sind im Kapitel 3.5.3 beschrieben. In Gruppe A berichtete einer von 9 Probanden über vermehrtes Schwitzen, in Gruppe B zwei von 9 und Gruppe C zwei der 8 Probanden. Eine verstärkte Neigung zu Akne bemerkten insgesamt neun der Teilnehmer, 3 in Gruppe A, 4 in Gruppe B und 2 in Gruppe C.

Die Screeninguntersuchung wurde Woche 0 gleichgesetzt, da sie kurz vor Implantation stattfand. Die Ergebnisse der Abschlussuntersuchung sind nur teilweise berücksichtigt, da die Termine sich nach der Erholung der Spermatogenese auf Normalwerte richteten und nicht einer festen Wochenzahl zugeordnet werden können.

Bei fünf Probanden wurde die Medikation durch Explantation unterbrochen. In der Untersuchungsgruppe A schieden 3 Probanden aus: in Woche 11 aus persönlichen Gründen, es wurde eine nicht überwundene Trennung genannt. In Woche 25 ein weiterer aufgrund einer schweren depressiven Episode, in Woche 21 der Dritte wegen rezidivierender Laryngitiden. In Gruppe C wurde in Woche 14 eine erektile Dysfunktion berichtet, der Proband wünschte die Explantation. In Woche 31 schied ein Proband aus der gleichen Gruppe mit Alkoholintoxikation und suizidalen Gedanken aus.

3.1 Untersuchung

3.1.1 Probanden

Die Mittelwerte der wichtigsten Parameter der Eingangsuntersuchung zeigt Tabelle 6, Alter, Body Mass Index (BMI), FSH-, LH-, und Testosteronkonzentrationen zeigten keine signifikanten Unterschiede der Gruppen untereinander. Die Spermienkonzentrationen waren in Gruppe A hochsignifikant niedriger als in Gruppe B und signifikant niedriger als in Gruppe C.

<i>Voruntersuchungs- ergebnisse</i>	Gruppe A (n = 8)	Gruppe B (n = 9)	Gruppe C (n = 8)
Alter (Jahre)	31,63 ± 3,58	30,22 ± 5,47	28,88 ± 4,12
BMI (kg/m ²)	25,46 ± 2,07	23,89 ± 3,26	25,70 ± 2,88
LH (U/l)	4,24 ± 1,94	3,94 ± 1,46	3,39 ± 1,13
FSH (U/l)	4,30 ± 1,45	3,20 ± 1,19	3,78 ± 2,19
Testosteron (nmol/l)	17,48 ± 3,23	19,74 ± 3,00	17,53 ± 2,17
Spermien (mill/ml)	34,81 ± 13,94 ^a	86,33 ± 25,37	63,69 ± 34,66

Tabelle 6: Demografische Daten der Gruppen aus der Voruntersuchung, Standardabweichung ± Mittelwerte. ^a post-hoc LSD signifikant.

3.1.2 Vitalfunktionen

Die systolischen Blutdruckwerte sind, ausgehend von den in Woche 0 gemessenen Werte, in der Gruppe A hochsignifikant von $117,5 \pm 8,02$ mmHg auf $132,2 \pm 2,17$ mmHg in Woche 36 bzw. auf $131,0 \pm 7,03$ mmHg in Woche 48 gestiegen. Die systolischen Werte der Gruppe B stiegen hochsignifikant von $114,4 \pm 10,74$ mmHg auf $130,3 \pm 11,74$ mmHg in Woche 12, bzw. auf $132,2 \pm 10,11$ mmHg in Woche 36. In der Untersuchungsgruppe C erhöhten sich die Werte von $118,1 \pm 12,23$ mmHg hochsignifikant auf $141,2 \pm 15,17$ mmHg in der 24. Woche, im weiteren Verlauf waren sie signifikant auf $138,5 \pm 5,50$ mmHg in Woche 36 und auf $140,2 \pm 13,24$ mmHg in Woche 48 angestiegen. Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung lagen die Blutdruckwerte im Bereich der Ausgangswerte. Die diastolischen Blutdruckwerte waren in allen Gruppen über den Beobachtungszeitraum unauffällig. Die Pulsfrequenz war nicht signifikant verändert, Beschwerden im Zusammenhang mit dem Kreislauf wurden nicht berichtet.

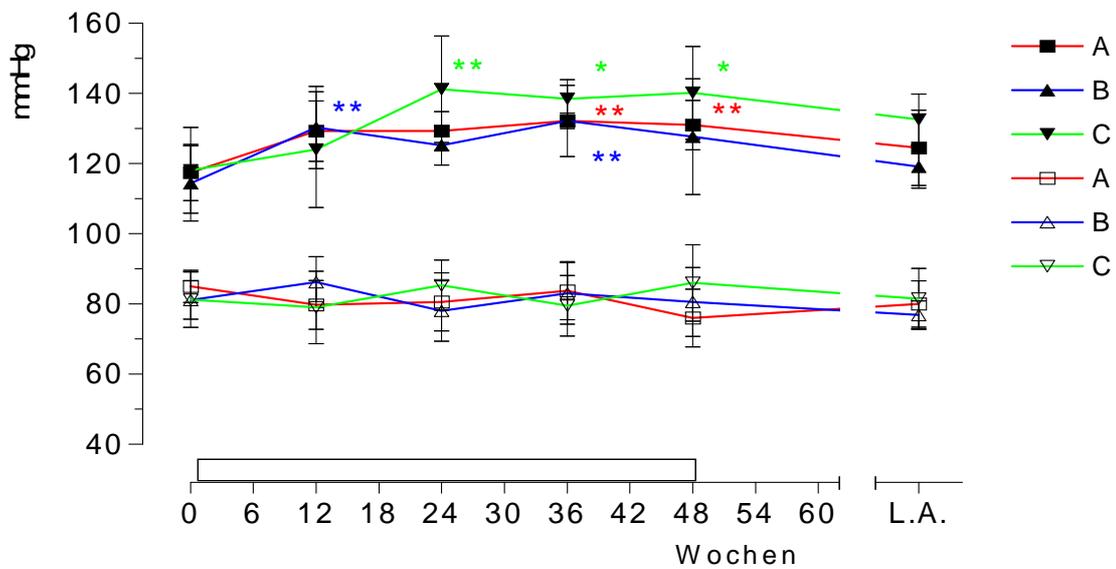


Abbildung 7: Systolische und diastolische Blutdruckwerte der Gruppen A, B und C im Verlauf der Studie. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen. Die Behandlungsdauer ist durch den Balken symbolisiert. L.A.: Abschlussuntersuchung. ? systol. Werte, ? diastol. Werte. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$.

3.1.3 Körpergewicht

Das Körpergewicht stieg in allen Gruppen unter der Studienmedikation an, in Gruppe A signifikant vom Ausgangswert von $82,40 \pm 3,79$ kg auf $85,91 \pm 2,02$ kg in Woche 24 bzw. hochsignifikant auf $87,10 \pm 3,25$ kg in Woche 36. In Gruppe C nahm das Gewicht auf einem Signifikanzniveau von $< 0,01$ von $80,94 \pm 13,96$ kg in Woche 0 auf $89,65 \pm 13,54$ kg in Woche 36 zu, in der 48. Woche war das Körpergewicht signifikant auf $89,58 \pm 14,18$ kg erhöht. In der Erholungsphase sanken die Werte und waren zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung nicht mehr signifikant erhöht.

Variable	Behandlungszeitraum					Follow up
	Woche 0	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48	Abschluss
Körpergewicht (kg)						
A	82,40 ±3,79	82,53 ±3,60	85,91 ±2,02 ¹	87,10 ±3,25 ²	84,12 ±1,62	81,08 ±5,57
B	79,62 ±13,86	81,53 ±14,44	84,80 ±14,29	85,37 ±13,01	85,61 ±15,09	84,09 ±14,17
C	80,94 ±13,96	81,63 ±15,60	88,92 ±12,38	89,65 ±13,54 ²	89,58 ±14,18 ¹	83,83 ±17,18

Tabelle 8: Körpergewicht der Gruppen A, B und C in den Wochen 0, 12, 24, 36, 48 und Abschlußuntersuchung. Daten als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. ¹ $P < 0,05$, ² $P < 0,01$ mit Ausgangswert (Woche 0) verglichen (one-way ANOVA mit post-hoc Test nach DUNNETT).

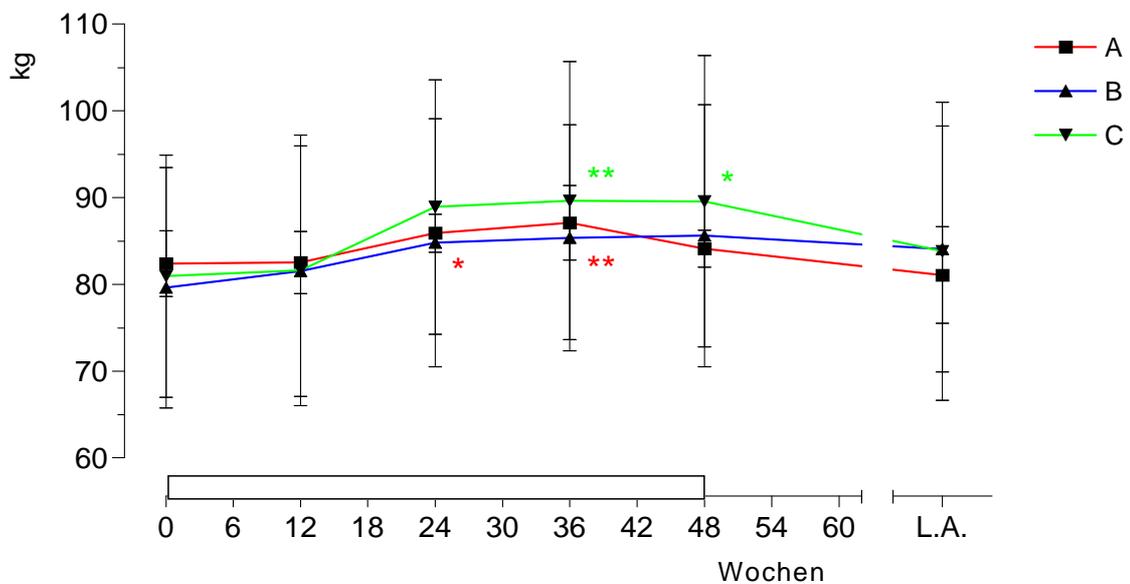


Abbildung 9: Körpergewicht der Gruppen A, B und C im Verlauf der Studie. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Behandlungsdauer ist durch den Balken symbolisiert. L.A.: Abschlußuntersuchung. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$.

3.2 Laborwerte

3.2.1 Hormonanalysen

3.2.1.1 Gonadotropine

Die Konzentration der Gonadotropine LH und FSH im Serum fiel in allen Gruppen nach der ersten Testosterondecanoatinjektion und Implantation der Etonogestrelimplantate unter die Normgrenze. Die Serumkonzentration von LH war in Untersuchungsgruppe A in Woche 8 von 4,2 U/l Ausgangskonzentration signifikant supprimiert. Die LH- Werte waren konstant bis zur Woche 48 auf Werte um 0,1 U/l signifikant erniedrigt. Normalwerte fanden sich ab Nachuntersuchungswoche 8. In Dosierungsgruppe B war die LH-Konzentration von 3,9 U/l Ausgangskonzentration in Woche 18 bis 48 signifikant erniedrigt, die maximale Suppression von 0,14 U/l zeigte sich in Woche 42. In den Nachuntersuchungswochen und zur Abschlussuntersuchung fanden sich Normalwerte. Dosierungsgruppe C zeigte von Behandlungswoche 12 bis 48 eine signifikante Erniedrigung der Ausgangskonzentration von 3,4 U/l auf Werte um 0,1 U/l. Normalwerte fanden sich in Nachuntersuchungswoche 4 und zur Abschlussuntersuchung. Wurden die Gruppen untereinander verglichen, fiel in der Untersuchungsgruppe C die LH-Konzentration in den ersten 24 Wochen signifikant schneller als in Gruppe B. Zwischen Gruppe A und B sowie A und C zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Erreichen des Wirkungseintritts untereinander. Die Konzentration des FSH im Serum in der Dosierungsgruppe A war in den Wochen 8 und 16 bis Woche 48 signifikant von 4,3 U/l auf Werte um 0,3 U/l supprimiert. Gruppe B zeigte im Zeitraum von Woche 6 bis Woche 48 signifikante Erniedrigung der FSH-Konzentration von anfangs 3,2 U/l auf maximal 0,55 U/l in Woche 42. Gruppe C zeigte von Woche 18 bis Woche 42 eine Erniedrigung von 3,8 U/l auf Werte um 0,25 U/l, ausgenommen Woche 36 mit 0,34 U/l. Alle Gruppen zeigten nach Beenden der Medikation FSH- Konzentrationen im Normalbereich. Im Vergleich der Gruppen untereinander zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Erreichen der Suppression der FSH- Werte.

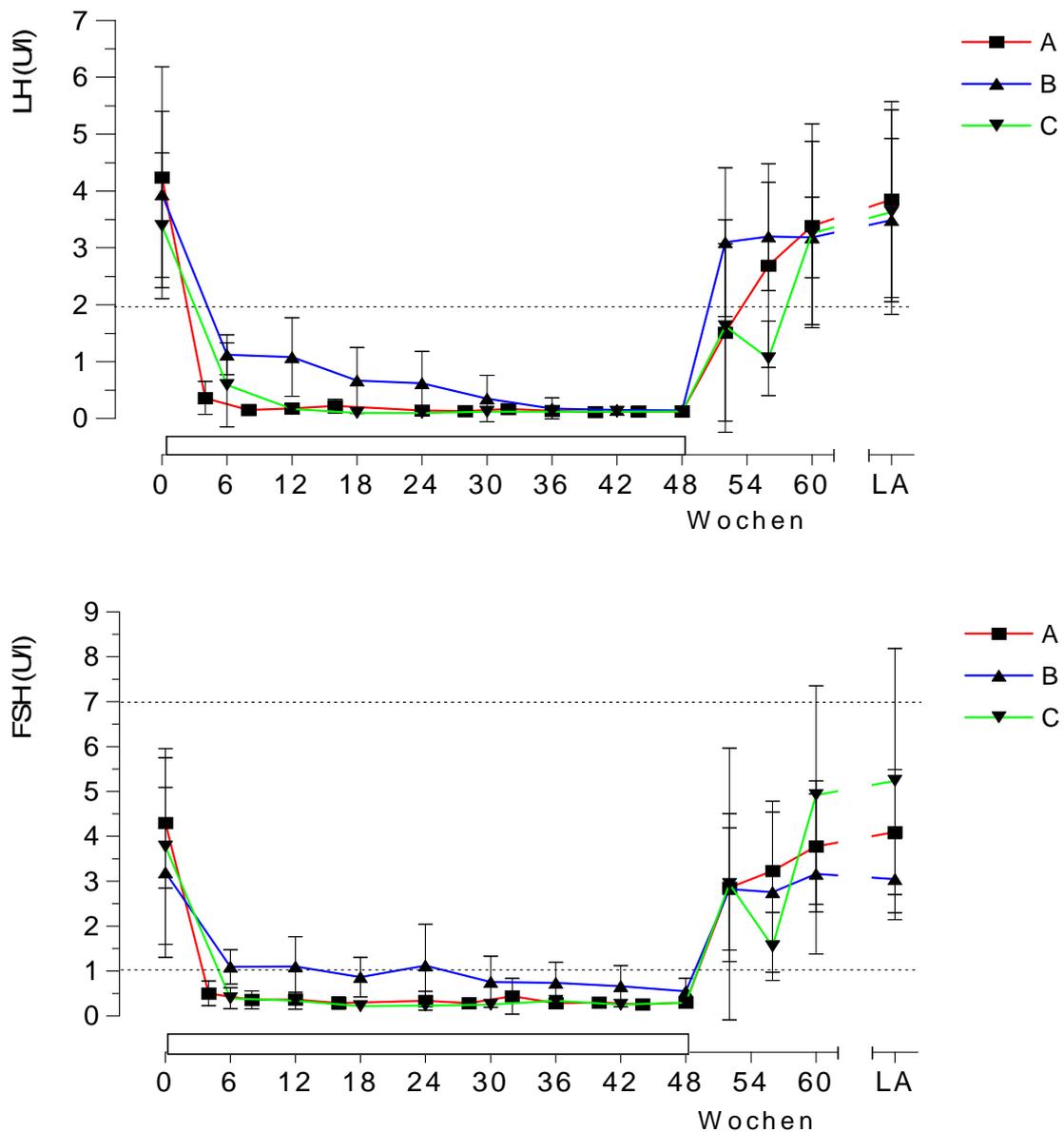


Abbildung 10: Serumkonzentrationen von LH und FSH der Gruppen A, B und C im Verlauf der Studie. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Behandlungsdauer ist durch den Balken symbolisiert. Gestrichelte Linien geben die Normbereiche an. LA: Abschlussuntersuchung.

3.2.1.2 Androgene (Testosteron und freies Testosteron)

Die Testosterongesamtkonzentration fiel in allen Gruppen zur ersten Behandlungskontrolle hochsignifikant unter Ausgangswert und untere Normgrenze. Im weiteren Verlauf erholten sich die Testosteronkonzentrationen in Gruppe A von 8,25

nmol/l in Woche 4 auf Normalwerte von 12,5 nmol/l in Woche 20 und stiegen konstant bis zum Maximum von 17,5 nmol/l in Woche 48. In Gruppe B stieg der Testosteronspiegel von 6,6 nmol/l in Woche 6 auf 12,7 nmol/l in Woche 30, fiel in den Wochen 36 und 42 unter Normalwerte und lag Woche 48 wieder bei 13,8 nmol/l. In Gruppe C konnten nach einer signifikanten Erniedrigung auf 8,1 nmol/l in Woche 6 ab Woche 18 Normalwerte mit 12,8 nmol/l gemessen werden. Der Testosteronspiegel blieb in den Wochen 36 bis 48 in einem steady-state zwischen 16 und 17 nmol/l. Die Serumspiegel des freien Testosterons fielen nach der ersten Injektion von Testosterondecanoat in den Gruppen A und B hochsignifikant, in Gruppe C signifikant unter Ausgangswert. In Medikationsgruppe A erreichten die Werte ab Woche 20 mit 372,5 pmol/l Normalwerte, in Gruppe B erholten sich die Werte auf 313 pmol/l in Woche 30, fielen auf 221 pmol/l in der folgenden Kontrolle und lagen ab Woche 48 wieder im Normbereich. Gruppe C zeigte nur in Woche 6 eine signifikante Änderung des freien Testosteron auf 192 pmol/l.

Die Gesamttestosteronspiegel fielen nach Beendigung der Medikation in Dosierungsgruppe A leicht und deutlich in Gruppe C, in Gruppe B stiegen die Spiegel. Das freie Testosteron fiel in Gruppe C, blieb in Gruppe A konstant und stieg in Gruppe B zunächst an. Alle Werte lagen in der Nachuntersuchungsphase im Normbereich und unterschieden sich zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung nicht von Ausgangswerten.

In Untersuchungsgruppe A fiel die Testosteron(gesamt)- Konzentration in den ersten 24 Wochen signifikant schneller als in den anderen beiden Gruppen. Die Serumspiegel des freien Testosteron zeigten innerhalb der ersten 24 Wochen in den Gruppen untereinander verglichen keine signifikanten Unterschiede.

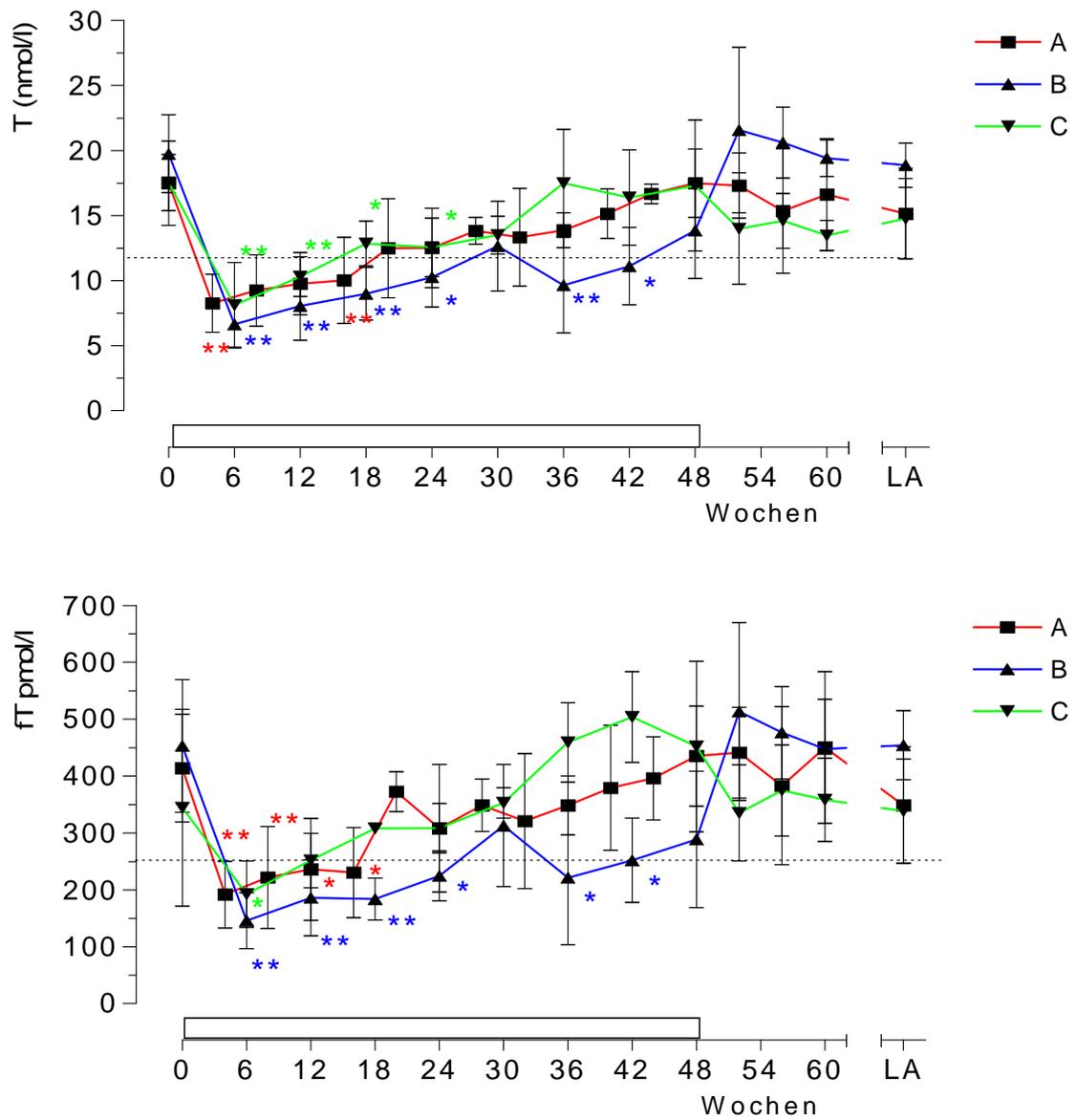


Abbildung 11: Serumkonzentrationen von Testosteron (T) und freiem Testosteron (fT) der Gruppen A, B und C im Verlauf der Studie. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Behandlungsdauer ist durch den Balken symbolisiert. Gestrichelte Linien geben die Normgrenze an. LA: Abschlussuntersuchung. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$.

3.2.1.3 SHGB- und Östradiolkonzentrationen

Die Serumkonzentration von Östradiol zeigte in Gruppe B eine signifikante Erniedrigung vom Ausgangswert ($\alpha = 0,01$) in Woche 12, 24, 36 und in Woche 48 ($\alpha = 0,05$), die anderen Gruppen waren unauffällig. Die obere Normgrenze wurde zu keinem Zeitpunkt überschritten.

Die SHGB- Werte waren im gesamten Studienverlauf in Gruppe A und B nicht verändert, die Konzentrationen in Gruppe C zeigten in Woche 6, 24, 30 und 48 eine signifikante Erniedrigung, in Woche 42 auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,01$. Die untere Normgrenze wurde nicht unterschritten.

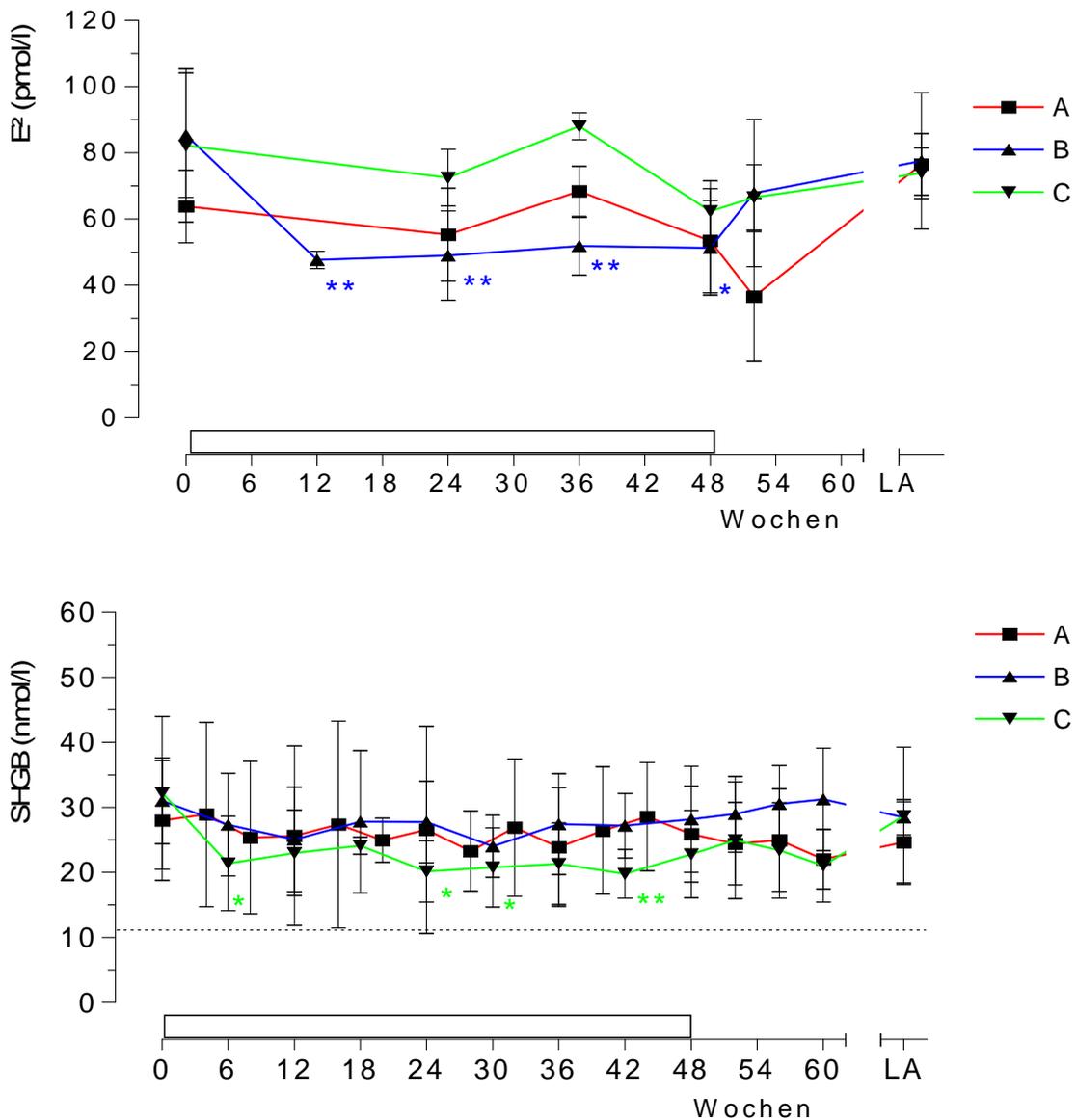


Abbildung 12: Serumkonzentrationen von Östradiol (E²) und SHGB (Sexualhormon bindendes Globulin) der Gruppen A, B und C im Verlauf der Studie. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Behandlungsdauer ist durch den Balken symbolisiert. Die gestrichelte Linie: untere Normgrenze. LA: Abschlussuntersuchung. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$

3.2.1.4 Prolaktinkonzentration

Die Konzentrationen des Prolaktins im Serum waren in Untersuchungsgruppe A und C hochsignifikant, in Gruppe B signifikant in Behandlungswoche 12 erhöht. Die Werte lagen für die Gruppen B und C über der oberen Normgrenze. Im weiteren Verlauf der Studie sanken die Prolaktinkonzentrationen aller Gruppen in den Normbereich, Gruppe C zeigte in Woche 36 und 48 signifikant erhöhte Werte. Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung waren alle Ergebnisse normalwertig.

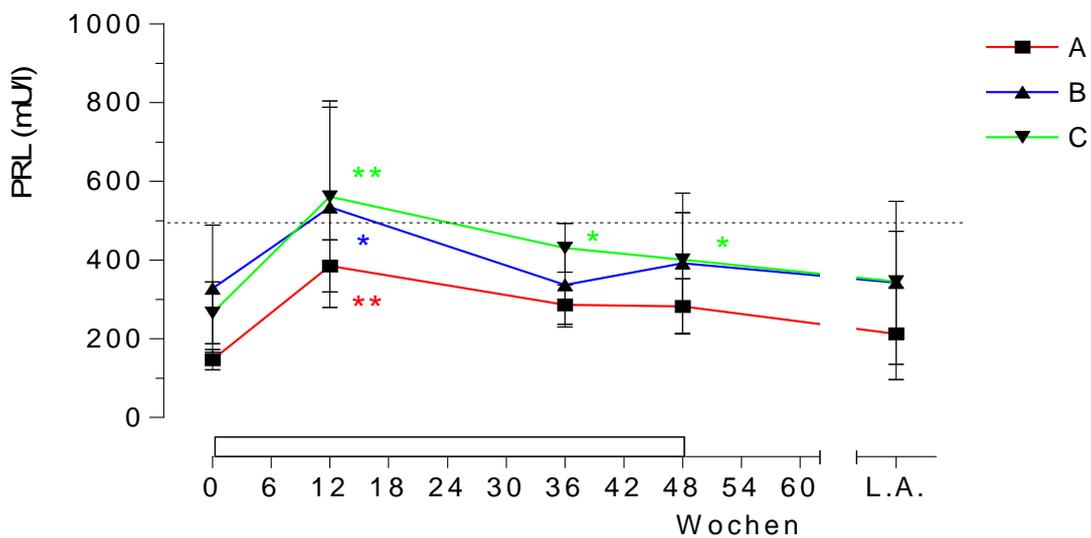


Abbildung 13: Prolaktinkonzentration im Studienverlauf, dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung. LA: Abschlussuntersuchung. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$.

3.2.2 Prostataspezifisches Antigen

Die Serumkonzentrationen des PSA haben sich während der gesamten Beobachtungszeit nicht signifikant verändert. Die Einzelkonzentrationen der Probanden lagen zu jedem Zeitpunkt im Normbereich.

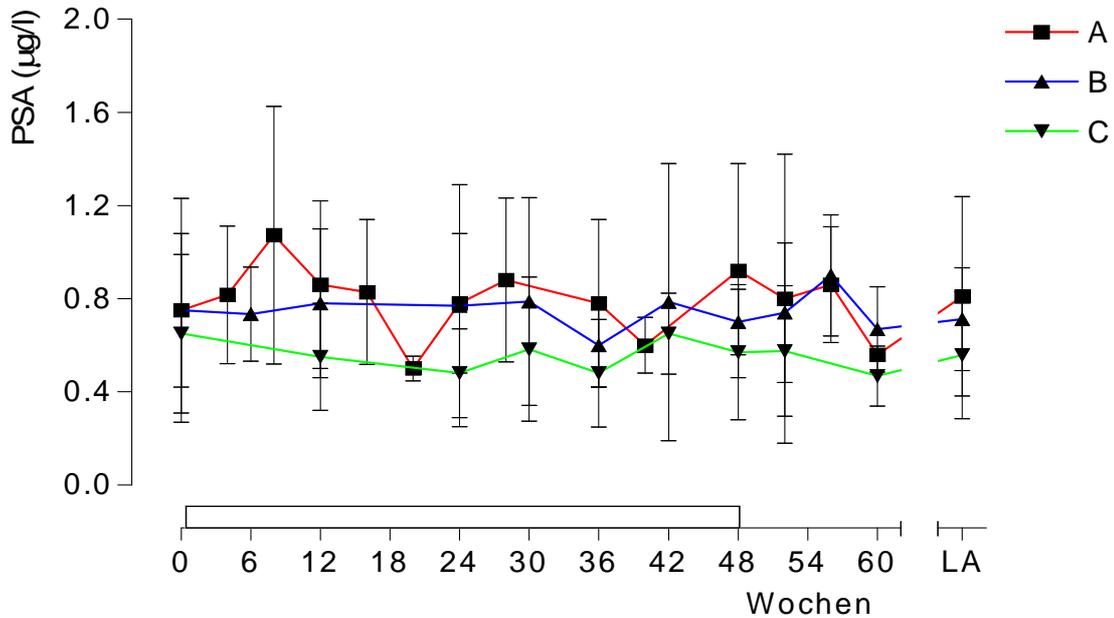


Abbildung 14: Serumkonzentration von PSA (prostataspezifisches Antigen) der Gruppen A, B und C im Verlauf der Studie. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Behandlungsdauer ist durch den Balken symbolisiert. LA: Abschlussuntersuchung.

3.2.3 Klinische Chemie

3.2.3.1 Serumelektrolyte

In der Untersuchungsgruppe A zeigte sich im Studienverlauf ein signifikanter Anstieg der Serumnatriumkonzentration von $135,6 \pm 2,07$ mmol/l auf $143 \pm 4,18$ mmol/l in Woche 48 bzw. auf $142,8 \pm 5,36$ mmol/l in der 4. Nachuntersuchungswoche. In Gruppe B stiegen die Natriumkonzentrationen signifikant von $136,6 \pm 2,35$ mmol/l auf $143,7 \pm 4,24$ mmol/l. In Gruppe C stiegen die Na-Werte signifikant weniger im Vergleich zu Gruppe B. Die Kaliumwerte zeigten in keiner der Behandlungsgruppen signifikante Änderungen. Die Serumcalciumkonzentration fiel signifikant in Untersuchungsgruppe A von $2,48 \pm 0,07$ mmol/l auf $2,33 \pm 0,10$ mmol/l in Woche 36, in Gruppe C vom Ausgangswert $2,46 \pm 0,09$ mmol/l auf $2,30 \pm 0,10$ mmol/l in Woche 36. Alle Parameter lagen mit diesen Werten im Normbereich.

Variable	Behandlungszeitraum					Follow up
	Woche 0	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48	Woche 4
Natrium (mmol/l)						
A	135,6 ±2,07	135,9 ±2,80	138,7 ±4,16	136,8 ±0,99	143,0 ±4,18 ²	142,8 ±5,36 ¹
B	136,6 ±2,35	139,1 ±2,47	137,8 ±1,86	138,6 ±4,16	143,7 ±4,24 ¹	141,0 ±2,78
C	137,1 ±1,89	138,1 ±3,91	136,4 ±3,85	137,2 ±1,72	138,4 ±0,90 ^a	138,7 ±3,99 ^a
Kalium (mmol/l)						
A	5,00 ±1,16	4,65 ±0,29	4,67 ±0,22	4,60 ±0,22	4,84 ±0,41	4,83 ±0,46
B	4,67 ±0,36	5,26 ±0,67	4,49 ±0,22	4,64 ±0,39	4,44 ±0,29	4,68 ±0,51
C	4,56 ±0,46	4,91 ±0,42	4,56 ±0,26	4,64 ±0,39	4,38 ±0,46	4,79 ±0,45
Calcium (mmol/l)						
A	2,48 ±0,07	2,48 ±0,06	2,45 ±0,08	2,33 ±0,10 ¹	2,46 ±0,08	2,50 ±0,10
B	2,48 ±0,08	2,54 ±0,12	2,42 ±0,09	2,44 ±0,09	2,51 ±0,13	2,48 ±0,10
C	2,46 ±0,09	2,50 ±0,13	2,39 ±0,06	2,30 ±0,10 ¹	2,42 ±0,08	2,48 ±0,11

Tabelle 15: Serumelektrolyte der Gruppen A, B und C in den Wochen 0, 12, 24, 36, 48 und 52. Daten als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. ¹ $P < 0,05$, ² $P < 0,01$ mit Ausgangswert (Woche 0) verglichen (one-way ANOVA und post-hoc Test nach DUNNETT). ^a $P < 0,05$ Innersubjekteffekte und post-hoc Test LSD signifikant

3.2.3.2 Serumproteine

Die Gesamt- Serumproteinkonzentration zeigte in Gruppe C einen signifikanten Abfall von $7,18 \pm 0,21$ g/dl Ausgangswert auf $6,84 \pm 0,20$ g/dl in Untersuchungswoche 36, die Werte lagen insgesamt im Normbereich. In den Gruppen A und B zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Proteinkonzentration während der Medikation.

Variable	Behandlungszeitraum					Follow up
	Woche 0	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48	Woche 4
Proteine gesamt (g/dl)						
A	7,34 ±0,43	7,21 ±0,34	7,38 ±0,38	6,90 ±0,22	7,66 ±0,53	7,43 ±0,15
B	7,20 ±0,38	7,29 ±0,54	7,30 ±0,34	7,17 ±0,37	7,46 ±0,51	7,27 ±0,41
C	7,18 ±0,21	7,14 ±0,47	7,01 ±0,30	6,84 ±0,20 ¹	7,08 ±0,31	7,04 ±0,33

Tabelle 16: Serumproteine gesamt der Gruppen A, B und C in den Wochen 0, 12, 24, 36, 48 und 52. Daten als Mittelwert ± Standardabweichung (SEM) dargestellt. ¹ $P < 0,05$ mit Ausgangswert (Woche 0) verglichen (one-way ANOVA mit DUNNETT post-hoc Test).

3.2.3.3 Kohlenhydratstoffwechsel

Es zeigten sich im Studienverlauf keine signifikanten Abweichungen der Nüchternglukosekonzentrationen vom Ausgangswert in Woche 0. Die C-Peptid-Konzentration fiel hochsignifikant von Woche 0 mit Werten von $3,64 \pm 2,03$ ng/ml auf $1,30 \pm 0,26$ ng/ml in der 24. Untersuchungswoche, bzw. auf $1,32 \pm 0,16$ ng/ml in der 48. Woche. In der Nachuntersuchungswoche 4 zeigte sich ein signifikanter Abfall auf $1,46 \pm 0,34$ ng/ml. Die Mittelwerte in Gruppe B fielen in Woche 48 auf einem Signifikanzniveau von $< 0,01$ von $2,57 \pm 0,69$ ng/ml Ausgangswert auf $1,27 \pm 0,31$ ng/ml. Die untere Normgrenze für die C-Peptid Konzentration wurde nicht unterschritten.

Variable	Behandlungszeitraum					Follow up
	Woche 0	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48	Woche 4
Glukose nüchtern (mg/dl)						
A	89,50 ±7,05	86,63 ±11,19	88,83 ±7,55	92,40 ±8,78	80,20 ±8,97	89,00 ±3,55
B	88,56 ±5,27	89,00 ±18,53	94,11 ±12,74	95,00 ±6,44	82,56 ±9,96	87,22 ±9,47
C	78,88 ±13,86	90,43 ±5,60	84,57 ±11,37	83,80 ±9,16	89,33 ±8,36	86,29 ±14,48
C-Peptid (ng/ml)						
A	3,64 ±2,03	2,84 ±1,08	1,30 ±0,26 ²	1,94 ±0,96	1,32 ±0,16 ²	1,46 ±0,34 ¹
B	2,57 ±0,69	2,69 ±1,54	1,84 ±0,71	2,02 ±0,43	1,27 ±0,31 ²	1,81 ±0,80
C	2,38 ±1,15	2,86 ±2,43	2,12 ±0,97	2,20 ±1,18	2,53 ±1,26	2,37 ±1,36

Tabelle 17: Glukosestoffwechsel der Gruppen A, B und C in den Wochen 0, 12, 24, 36, 48 und 52. Daten als Mittelwert ± Standardabweichung (SEM) dargestellt. ¹ $P < 0,05$, ² $P < 0,01$ mit Ausgangswert (Woche 0) verglichen (one-way ANOVA mit DUNNETT post-hoc Test).

3.2.3.4 Nierenfunktion

Im Studienverlauf veränderten sich die Serumkreatininwerte in keiner der Untersuchungsgruppen signifikant. Die Harnstoffkonzentration fiel signifikant in Gruppe A von $16,00 \pm 2,56$ mg/dl Ausgangswert auf $11,80 \pm 2,03$ mg/dl, in Gruppe C von $16,88 \pm 2,75$ auf $11,67 \pm 1,16$ mg/dl, jeweils in Studienwoche 48. Die Werte lagen zu jedem Messzeitpunkt innerhalb des Normbereichs für Serumharnstoff. Innerhalb der Gruppen veränderten sich die Harnstoffwerte der Erholungsphase der Medikationsgruppen A und C im Vergleich zu Gruppe B signifikant. Der post-hoc Test ist auf der Stufe 0,05 signifikant.

Variable	Behandlungszeitraum					Follow up
	Woche 0	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48	Woche 4
Kreatinin (mg/dl)						
A	1,08 ±0,10	1,03 ±0,10	1,07 ±0,07	1,12 ±0,10	1,16 ±0,13	1,18 ±0,15
B	1,11 ±0,14	1,12 ±0,10	1,12 ±0,08	1,14 ±0,07	1,18 ±0,10	1,20 ±0,12
C	1,14 ±0,12	1,10 ±0,11	1,06 ±0,16	1,09 ±0,08	1,12 ±0,11	1,09 ±0,14
Harnstoff (mg/dl)						
A	16,00 ±2,56	13,50 ±2,07	13,67 ±1,83	16,20 ±1,64	11,80 ±2,03 ¹	15,25 ±1,80
B	12,67 ±2,55	11,56 ±2,01	13,11 ±2,03	10,78 ±2,33	12,67 ±1,73	10,78 ±1,20 ^a
C	16,88 ±2,75	13,29 ±1,67	14,86 ±3,31	13,60 ±1,57	11,67 ±1,16 ²	14,00 ±2,33

Tabelle 18: Nierenfunktionsparameter der Gruppen A, B und C in den Wochen 0, 12, 24, 36, 48 und 52. Daten als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. ¹ $P < 0,05$, ² $P < 0,01$ mit Ausgangswert (Woche 0) verglichen (one-way ANOVA). ^a $P < 0,05$ Innersubjekteffekte signifikant

3.2.3.5 Leberstoffwechsel

Die Serumkonzentrationen von GPT und der Alkalischen Phosphatase (AP) zeigten auf einem Signifikanzniveau von $P < 0,05$ in keiner der Untersuchungsgruppen Veränderungen im Vergleich zu den Ausgangswerten. Die GOT-Werte veränderten sich in Gruppe B von $9,33 \pm 1,87$ U/l auf $12,89 \pm 6,23$ U/l in der Nachuntersuchungswoche 4, blieben damit aber noch im Normbereich. Die Serumkonzentration von γ -GT änderte sich in Gruppe A nicht signifikant, in Gruppe B stieg sie hochsignifikant von $12,78 \pm 5,33$ U/l auf $19,44 \pm 6,67$ U/l in Woche 48 bzw. auf $20,33 \pm 9,19$ U/l in der Follow-up Woche 4. In Gruppe C stieg die γ -GT von $10,88 \pm 4,91$ U/l in der Voruntersuchung auf $17 \pm 8,07$ U/l in Woche 24 bis auf $19,17 \pm 8,87$ U/l in Woche 48. Diese Werte liegen im Normbereich.

Variable	Behandlungszeitraum					Follow up
	Woche 0	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48	Woche 4
GOT (U/l)						
A	10,88 ±1,73	10,00 ±2,07	14,08 ±2,50	12,80 ±5,00	14,60 ±4,68	10,75 ±1,45
B	9,33 ±1,87	9,78 ±2,28	13,00 ±8,00	9,78 ±2,11	10,67 ±1,50	12,89 ±6,23 ¹
C	13,63 ±4,03	11,29 ±2,25	10,14 ±1,81	10,60 ±1,27	11,83 ±3,36	12,29 ±2,50
GPT (U/l)						
A	14,38 ±5,07	13,25 ±5,12	16,50 ±6,41	20,60 ±15,03	24,40 ±15,74	15,25 ±2,64
B	9,44 ±2,51	10,56 ±3,09	14,00 ±5,27	12,78 ±4,79	13,11 ±4,26	20,22 ±16,90
C	15,50 ±6,95	15,86 ±10,02	15,71 ±8,92	17,80 ±8,17	19,83 ±10,55	19,00 ±12,12
?GT (U/l)						
A	15,25 ±6,41	15,25 ±8,55	19,83 ±9,14	20,40 ±12,20	22,00 ±12,15	17,50 ±9,27
B	12,78 ±5,33	16,11 ±5,44	17,00 ±5,64	15,89 ±5,01	19,44 ±6,67 ²	20,33 ±9,19 ¹
C	10,88 ±4,91	16,14 ±8,27	17,00 ±8,07 ¹	16,20 ±5,64 ¹	19,17 ±8,87 ²	15,71 ±8,17
AP (U/l)						
A	98,00 ±26,90	81,38 ±23,23	75,50 ±17,72	81,80 ±22,23	102,6 ±34,01	92,25 ±15,37
B	96,44 ±28,00	86,22 ±24,38	84,89 ±32,13	92,44 ±34,84	101,8 ±31,58	105,8 ±31,04
C	98,25 ±15,75	86,86 ±18,46	84,00 ±10,86	84,60 ±18,12	87,83 ±19,54	96,71 ±18,88
LDH (U/l)						
A	194,4 ±33,64	175,3 ±12,85	227,3 ±82,64	166,0 ±19,84	197,6 ±22,11	174,0 ±9,10
B	160,6 ±49,61	166,4 ±36,34	172,6 ±44,38	172,0 ±36,28	181,6 ±44,85	168,8 ±33,00
C	176,8 ±23,19	169,3 ±19,37	159,4 ±14,04	209,0 ±62,98	173,7 ±21,38	164,4 ±24,80

Tabelle 19: Leberenzymaktivitäten der Gruppen A, B und C in den Wochen 0, 12, 24, 36, 48 und 52. Daten als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. ¹ $P < 0,05$, ² $P < 0,01$ mit Ausgangswert (Woche 0) verglichen (one-way ANOVA mit post-hoc Test nach DUNNETT). ^a $P < 0,05$ Innersubjekteffekte mit post-hoc Test LSD.

Die Serumbilirubinkonzentration als Parameter des Leberstoffwechsels wies im Rahmen der Studiendauer keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert in Woche 0 auf.

Variable	Behandlungszeitraum					Follow up
	Woche 0	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48	Woche 4
Bilirubin gesamt (mg/dl)						
A	0,73 ±0,24	0,85 ±0,64	0,65 ±0,21	0,88 ±0,41	0,80 ±0,30	0,93 ±0,31
B	0,93 ±0,59	0,99 ±0,55	0,76 ±0,41	0,73 ±0,34	1,08 ±0,61	0,81 ±0,43
C	0,70 ±0,28	0,61 ±0,16	0,70 ±0,17	0,66 ±0,17	0,57 ±0,16	0,51 ±0,16

Tabelle 20: Leberstoffwechsel der Gruppen A, B und C in den Wochen 0, 12, 24, 36, 48 und 52. Daten als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. ¹ $P < 0,05$ mit Ausgangswert (Woche 0) verglichen (one-way ANOVA).

3.2.4 Lipidstoffwechsel

Die Gesamtcholesterinwerte zeigten während des gesamten Untersuchungszeitraums in keiner der drei Gruppen signifikante Änderungen. Die Konzentration der Triglyceride stieg in Gruppe C hochsignifikant von $74,13 \pm 33,43$ mg/dl auf $182,4 \pm 81,81$ mg/dl in der 4. Nachuntersuchungswoche; sie fiel im weiteren Verlauf der Follow-up Phase wieder auf $108,3 \pm 47,78$ mg/dl in der Abschlussuntersuchung. Kein Ergebnis überschritt die obere Normgrenze der Triglyceride. Die Werte des LDL-Cholesterins blieben in allen Gruppen während des gesamten Zeitraums unauffällig. Die Konzentration des HDL-Cholesterins fiel in der Untersuchungsgruppe C vom Ausgangswert $59 \pm 17,14$ mg/dl auf $49,67 \pm 12,17$ mg/dl in Woche 24 bzw. auf $48,67 \pm 8,19$ mg/dl in Woche 36 der Behandlung. Im Verlauf stieg die HDL-Cholesterinkonzentration wieder auf $55,71 \pm 12,62$ mg/dl in Nachuntersuchungswoche 4. Die anderen Gruppen zeigten keine signifikanten Veränderungen.

Variable	Behandlungszeitraum					Follow up
	Woche 0	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48	Woche 4
Cholesterin (mg/dl)						
A	177,1 ±37,00	180,3 ±34,64	183,1 ±45,06	154,8 ±26,10	168,4 ±17,11	177,8 ±23,52
B	172,0 ±43,23	170,7 ±39,47	178,9 ±34,94	175,8 ±32,17	178,8 ±39,90	180,6 ±31,43
C	184,5 ±20,58	181,9 ±19,77	190,5 ±37,39	192,0 ±30,02	187,7 ±33,29	199,1 ±22,63
Triglyceride (mg/dl)						
A	133,8 ±59,77	115,4 ±61,10	132,4 ±79,98	113,8 ±33,53	107,2 ±24,08	116,4 ±31,61
B	88,56 ±30,36	103,0 ±53,94	87,56 ±30,84	120,2 ±87,35	114,4 ±53,06	106,9 ±42,82
C	74,13 ±33,43	111,5 ±73,28	108,3 ±30,81	109,2 ±26,43	126,3 ±43,98	182,4 ±81,81 ²
LDL-Cholesterin (mg/dl)						
A	98,38 ±34,65	106,60 ±32,14	104,70 ±35,51	80,60 ±24,37	92,40 ±16,11	99,40 ±25,19
B	94,89 ±27,99	93,89 ±28,34	105,00 ±23,17	96,44 ±24,42	103,10 ±30,99	100,00 ±22,41
C	109,5 ±22,13	104,8 ±18,21	119,2 ±30,99	121,5 ±24,32	110,3 ±29,46	105,1 ±18,38
HDL-Cholesterin (mg/dl)						
A	51,88 ±12,47	50,63 ±10,11	51,86 ±8,43	51,40 ±4,95	54,60 ±4,86	55,00 ±9,87
B	59,44 ±18,47	56,22 ±13,44	56,44 ±14,95	55,33 ±14,67	52,89 ±16,21	59,22 ±15,60
C	59,00 ±17,14	54,88 ±16,88	49,67 ±12,17 ¹	48,67 ±8,19 ¹	52,00 ±11,81	55,71 ±12,62

Tabelle 21: Lipidstoffwechsel der Gruppen A, B und C in den Wochen 0, 12, 24, 36, 48 und 52. Daten als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. ¹ $P < 0,05$, ² $P < 0,01$ mit Ausgangswert (Woche 0) verglichen (one-way ANOVA und post-hoc Test nach DUNNETT). ^a $P < 0,05$ Innersubjekteffekte (mit post-hoc Test LSD)

3.2.5 Hämatologie

Die hämatologischen Parameter der Untersuchungsgruppe A zeigten im Studienverlauf keine signifikanten Veränderungen. Die Untersuchungsgruppe B zeigte auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ einen signifikanten Abfall der Hämatokritkonzentration von $46,53 \pm 2,51 \%$ auf $43,82 \pm 2,45 \%$ in Woche 24, bzw. $44,42 \pm 1,94 \%$ in der 4. Nachuntersuchungswoche. Die Zahl der Thrombozyten änderte sich in Gruppe B hochsignifikant von $271,3 \pm 27,50 \times 10^3/\mu\text{l}$ auf $237,1 \pm 31,76 \times 10^3/\mu\text{l}$ in Nachuntersuchungswoche 4. Zum gleichen Zeitpunkt stieg in Gruppe C das Hämoglobin signifikant von $14,98 \pm 0,78 \text{ g/dl}$ auf $15,90 \pm 0,91 \text{ g/dl}$. Alle signifikanten Abweichungen der hämatologischen Parameter liegen im jeweiligen Normbereich.

Variable	Behandlungszeitraum					Follow up
	Woche 0	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48	Woche 4
Erythrozyten (mill/ μ l)						
A	5,03 $\pm 0,28$	5,00 $\pm 0,35$	5,05 $\pm 0,31$	5,14 $\pm 0,33$	5,20 $\pm 0,35$	4,91 $\pm 0,26$
B	5,08 $\pm 0,27$	5,10 $\pm 0,34$	5,05 $\pm 0,38$	5,05 $\pm 0,30$	5,12 $\pm 0,33$	4,99 $\pm 0,32$
C	5,03 $\pm 0,28$	5,07 $\pm 0,20$	5,11 $\pm 0,19$	5,27 $\pm 0,31$	5,16 $\pm 0,16$	5,06 $\pm 0,24$
Hämoglobin (g/dl)						
A	15,23 $\pm 0,66$	15,32 $\pm 0,66$	15,49 $\pm 1,02$	15,38 $\pm 1,05$	15,90 $\pm 1,32$	14,88 $\pm 0,75$
B	15,18 $\pm 0,75$	15,05 $\pm 0,95$	15,30 $\pm 0,81$	15,43 $\pm 0,78$	15,36 $\pm 0,88$	15,05 $\pm 0,69$
C	14,98 $\pm 0,78$	15,24 $\pm 0,70$	15,40 $\pm 0,49$	15,90 $\pm 0,91^2$	15,62 $\pm 0,67$	15,04 $\pm 0,93$
Hämatokrit (%)						
A	45,26 $\pm 2,75$	44,88 $\pm 1,98$	44,34 $\pm 2,94$	44,96 $\pm 3,24$	47,36 $\pm 3,62$	43,58 $\pm 2,41$
B	46,53 $\pm 2,51$	44,57 $\pm 2,82$	43,82 $\pm 2,45^1$	44,65 $\pm 2,57$	45,14 $\pm 1,16$	44,42 $\pm 1,94^1$
C	46,24 $\pm 2,42$	46,00 $\pm 1,68$	45,02 $\pm 1,30$	46,46 $\pm 3,33$	45,95 $\pm 1,91$	45,01 $\pm 2,03$
Leukozyten ($10^3/\mu$ l)						
A	6,78 $\pm 1,97$	7,00 $\pm 1,16$	6,48 $\pm 1,30$	6,91 $\pm 1,81$	5,59 $\pm 0,95$	6,45 $\pm 2,06$
B	5,85 $\pm 1,50$	5,86 $\pm 1,42$	6,11 $\pm 1,56$	5,68 $\pm 1,94$	6,83 $\pm 2,88$	5,95 $\pm 2,75$
C	5,39 $\pm 0,96$	6,60 $\pm 1,17$	6,25 $\pm 1,42$	5,73 $\pm 0,77$	5,89 $\pm 0,99$	5,72 $\pm 1,65$
Thrombozyten ($10^3/\mu$ l)						
A	263,6 $\pm 47,11$	263,4 $\pm 49,41$	275,8 $\pm 30,94$	261,2 $\pm 39,09$	262,8 $\pm 41,11$	287,2 $\pm 33,82$
B	271,3 $\pm 27,50$	260,8 $\pm 39,80$	269,0 $\pm 41,73$	267,7 $\pm 26,68$	256,3 $\pm 39,93$	237,1 $\pm 31,76^2$
C	264,0 $\pm 30,98$	267,6 $\pm 32,94$	270,3 $\pm 45,05$	264,2 $\pm 16,91$	250,7 $\pm 42,21$	242,1 $\pm 26,45$

Tabelle 22: Hämatologie der Gruppen A, B und C in den Wochen 0, 12, 24, 36, 48 und 52. Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. ¹ $P < 0,05$, ² $P < 0,01$ mit Ausgangswert (Woche 0) verglichen (one-way ANOVA mit post-hoc Test nach DUNNETT). ^a $P < 0,05$ Innersubjektffekte mit post-hoc Test LSD.

3.3 Ejakulatanalyse

3.3.1 Ejakulatvolumen und -pH

Die Ejakulatmenge hat sich in der Medikationsgruppe C signifikant von $3,41 \pm 0,53$ ml auf $2,22 \pm 0,94$ ml in Woche 48 vermindert. Der pH- Wert des Ejakulates zeigte über den Untersuchungszeitraum keine signifikanten Veränderungen.

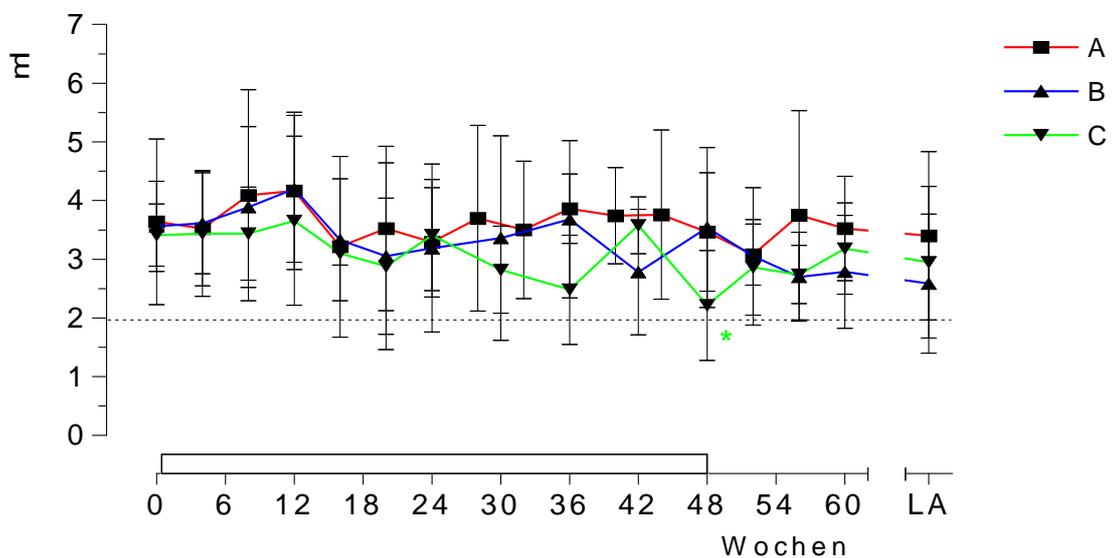


Abbildung 23: Ejakulatvolumen der Gruppen A, B und C im Verlauf der Studie. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Behandlungsdauer ist als Balken eingezeichnet. Die gestrichelte Linie gibt die untere Normgrenze an. LA: Abschlussuntersuchung. * $P < 0,05$.

3.3.2 Spermienmorphologie und -motilität

Der Anteil der Spermien mit normaler Morphologie war signifikant erniedrigt, in Gruppe A von Woche 12 bis Follow up Woche 4, in Gruppe B von Woche 24 bis 48 und Gruppe C von Woche 12 bis Follow up Woche 4. Der Anteil der Spermien mit normaler Vorwärtsmotilität (grade „a“) war signifikant vermindert, in Gruppe A von Woche 16 bis zur Nachuntersuchungswoche 4, in Gruppe B von Woche 42 bis 48 und in Gruppe C von Woche 8 bis Nachuntersuchungswoche 4. Zum Zeitpunkt der

Ergebnisse

Abschlussuntersuchung lagen Morphologie und Motilität in allen Gruppen im Normbereich.

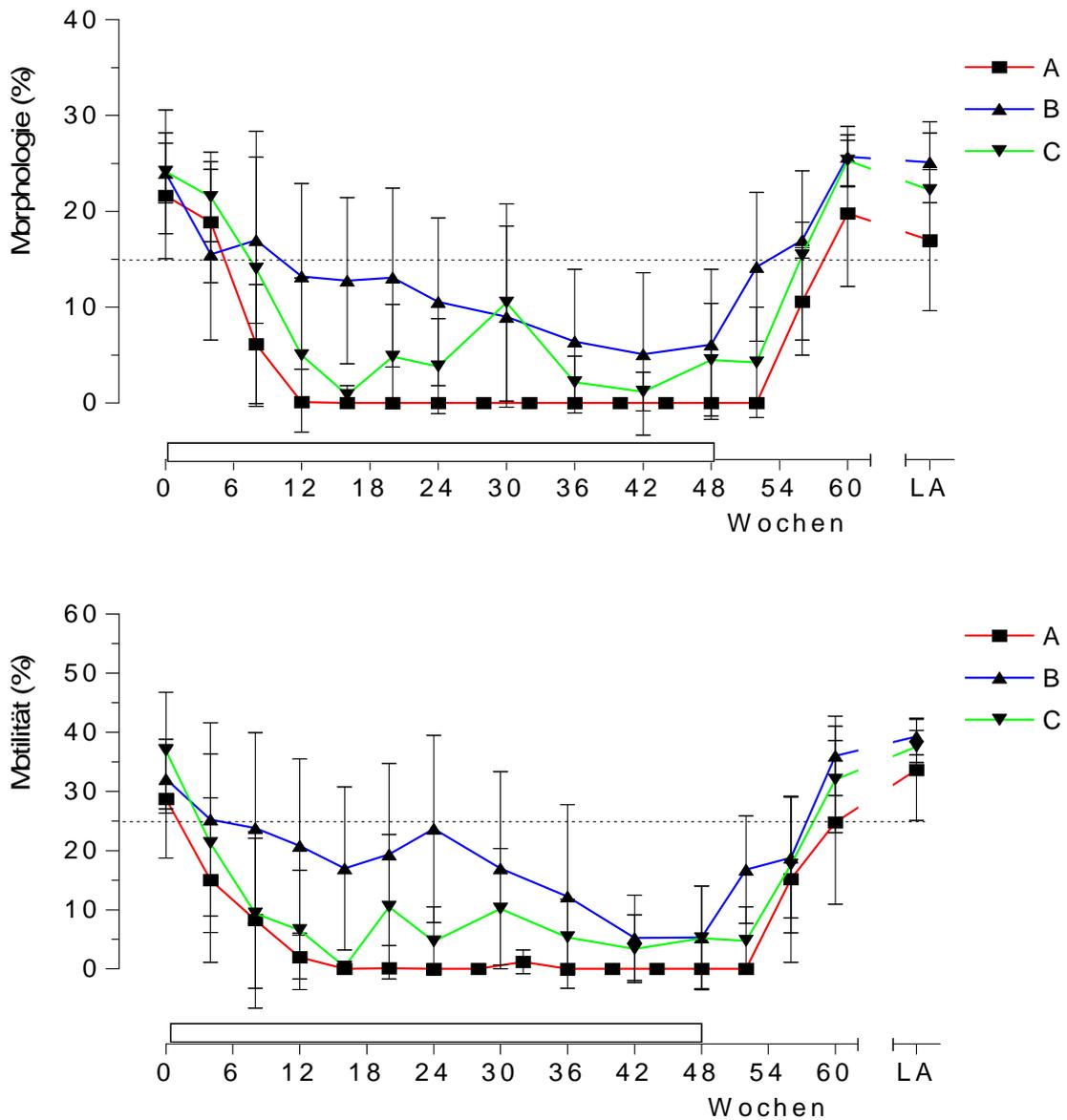


Abbildung 24: Spermienmorphologie und -motilität der Gruppen A, B und C im Verlauf der Studie. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Behandlungsdauer ist durch den Balken symbolisiert. Die gestrichelte Linie gibt jeweils die untere Normgrenze an. LA: Abschlussuntersuchung.

3.3.3 Spermienkonzentration

In allen Untersuchungsgruppen fiel die Spermienkonzentration in Behandlungswoche 12 auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,01$ unter den Ausgangswert. In Woche 24 wurde bei 85,7% der Gruppe A eine Azoospermie, in 14,2% eine Oligozoospermie <1 Mill/ml ermittelt, in Gruppe B 12,5% und 33,3%, in Gruppe C 33,3% und 66,6%. In Woche 48 erreichten alle Probanden (100%) der Gruppe A eine Azoospermie, in Gruppe B waren es 33,3% mit Azoospermie, 66,6% mit Oligozoospermie und in Gruppe C 66,6% bzw. 33,3%. Damit erreichten 100% der Probanden in Woche 48 eine Spermienkonzentration von <1 Mill/ml. Die Konzentrationen in % im gesamten Behandlungszeitraum sind nachfolgend als Säulendiagramme dargestellt.

In den ersten 24 Wochen fand die Suppression der Spermatogenese im Vergleich der Gruppen untereinander in Gruppe A hochsignifikant ($\alpha = 0,01$) schneller als in Gruppe B, bzw. signifikant schneller als in Gruppe C ($\alpha = 0,05$) statt.

In allen Medikationsgruppen unterschieden sich die Spermienkonzentrationen in Nachuntersuchungswoche 8 nicht mehr signifikant von den Ausgangswerten. Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung lagen die Mittelwerte aller Gruppen im Bereich der Normospermie. Der Mittelwert der Erholungszeit der Spermienkonzentration aller Gruppen zusammengenommen betrug 18,17 Wochen, das entspricht den Daten aus anderen Studien die 16-20 Wochen angeben (Turner et al., 2003). Im Vergleich der Gruppen untereinander erholten sich die Werte in Gruppe B signifikant schneller als in den Vergleichsgruppen.

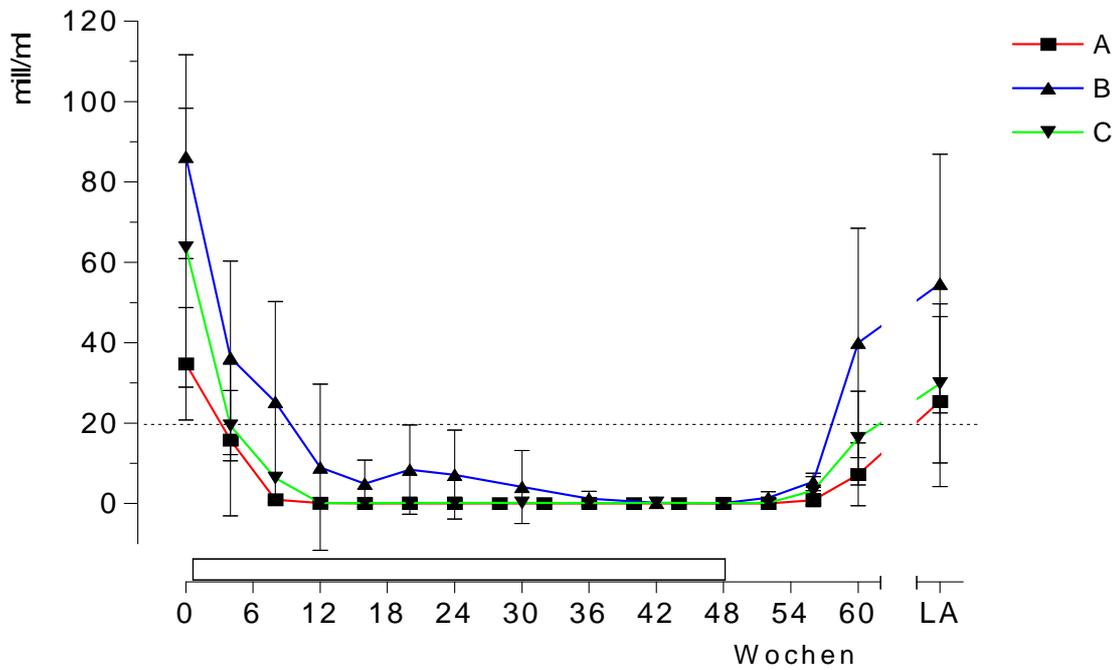


Abbildung 25: Spermienkonzentration in mill/ml der Gruppen A, B und C im Verlauf der Studie. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Behandlungsdauer ist durch den Balken symbolisiert. Die gestrichelte Linie gibt die untere Normgrenze an. LA: Abschlussuntersuchung.

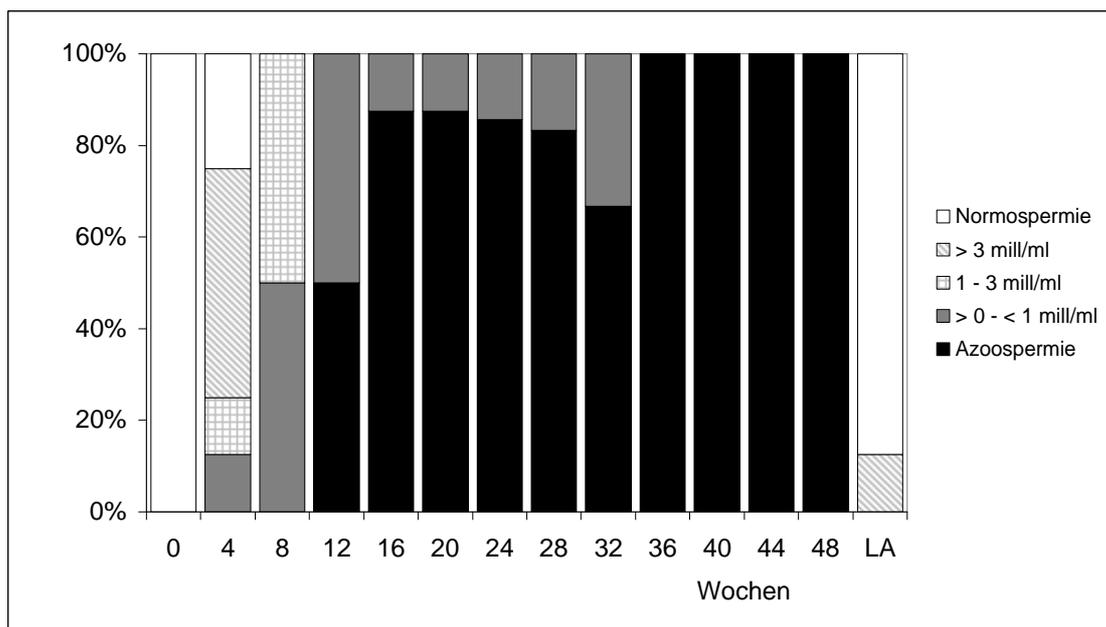


Abbildung 26: Spermienkonzentration (mill/ml) im Studienverlauf der Gruppe A

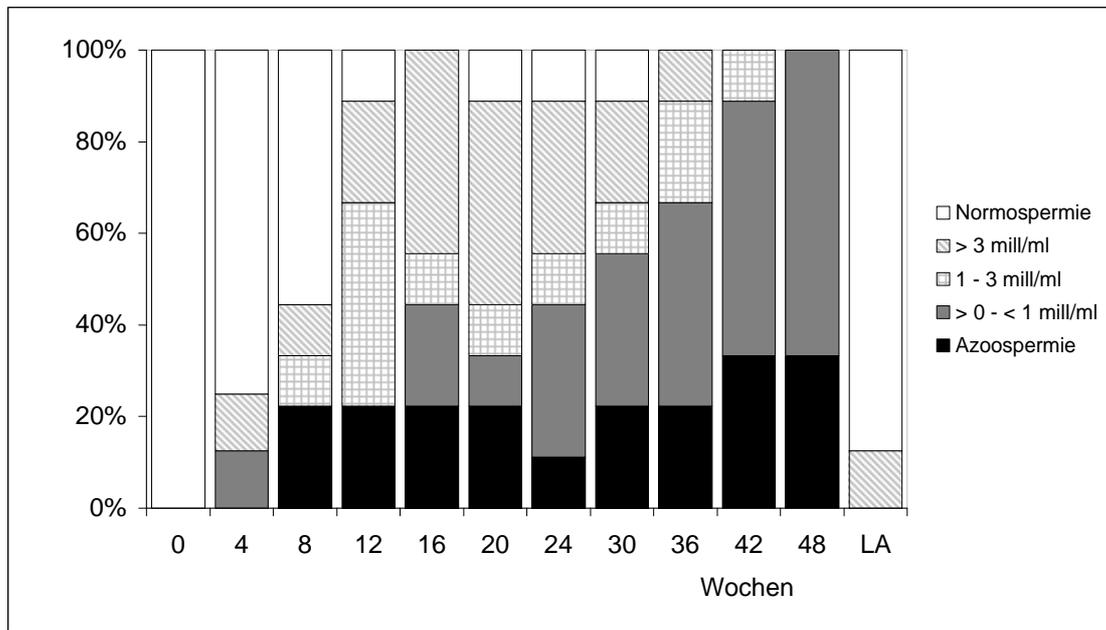


Abbildung 27: Spermienkonzentration (mill/ml) im Studienverlauf der Gruppe B

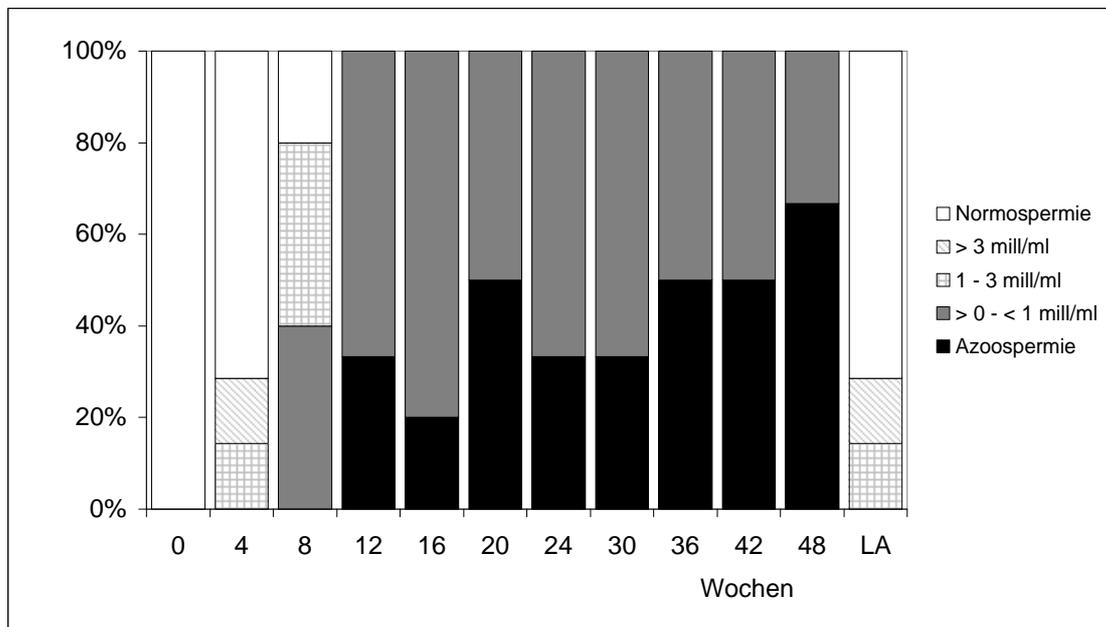


Abbildung 28: Spermienkonzentration (mill/ml) im Studienverlauf der Gruppe C

Die Probanden aus Medikationsgruppe C, die zur Abschlussuntersuchung keine Normospermie aufwiesen, haben in einer weiteren Nachuntersuchung Normalwerte erreicht. Die beiden Probanden aus Gruppe A und B mit Werten > 3- < 20mill/ml waren nicht mehr rekrutierbar. Insgesamt

An der Effizienzphase in der keine zusätzlichen Verhütungsmittel verwendet werden sollten, nahmen zwei Probanden teil. Es trat in 12 Wochen keine Schwangerschaft auf.

3.4 Sonografie

3.4.1 Prostata- und Hodenvolumen

Die Sonografie der Prostatavolumina zeigte zu keinem der Untersuchungstermine eine signifikante Veränderung. Die Sonografie der Gesamtvolumina der Hoden zeigte in Gruppe A eine signifikante Änderung von $42,01 \pm 7,27$ ml auf $31,36 \pm 5,15$ ml in Woche 48. Das Gesamtvolumen der Hoden fiel in der Gruppe B (auf einem Signifikanzniveau von 0,01) von $54,52 \pm 16,51$ ml auf $37,13 \pm 10,52$ ml in der 24. Woche, bzw. auf $35,37 \pm 13,82$ ml in Woche 48. In Gruppe C signifikant vom Ausgangswert $46,04 \pm 17,02$ ml auf $33,58 \pm 8,93$ ml in Woche 24. Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zum Ausgangswert.

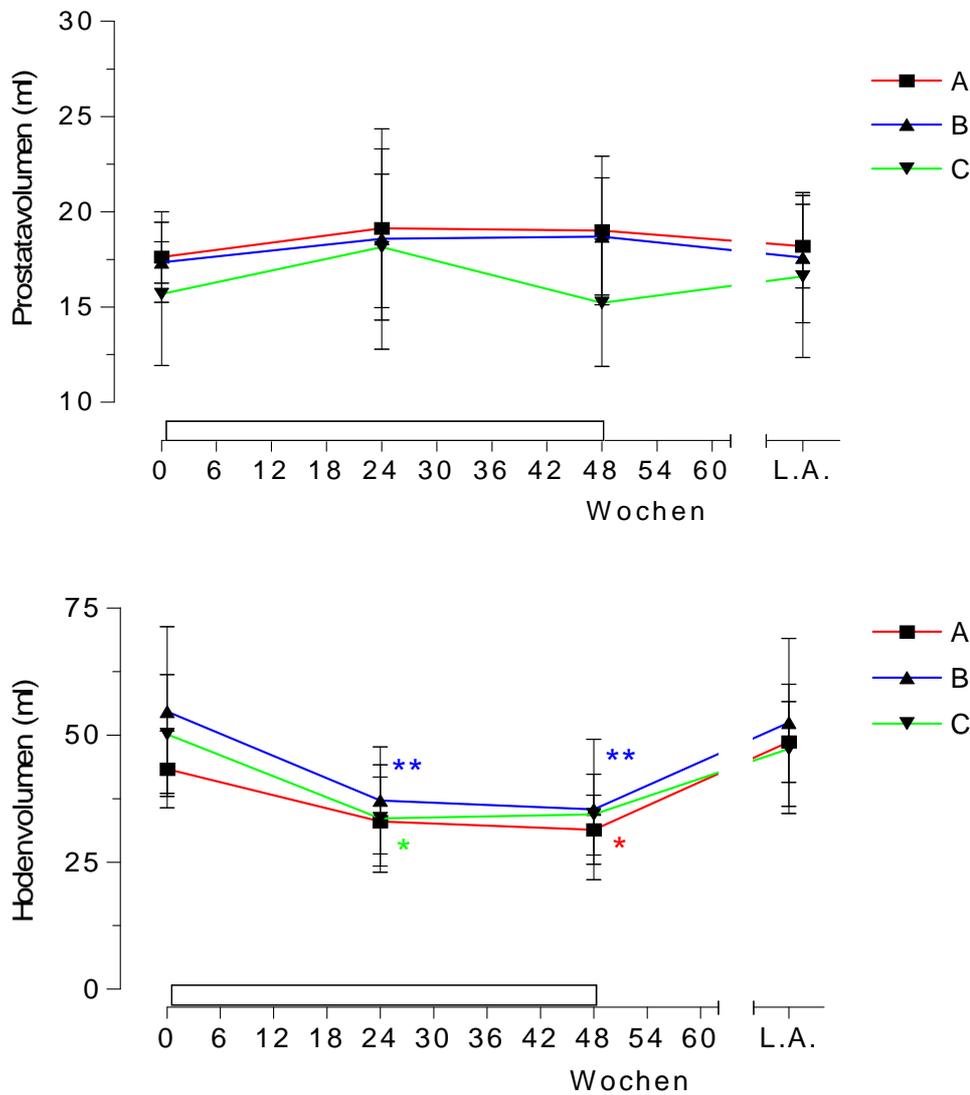


Abbildung 29: Prostata- und Hodenvolumen der Gruppen A, B und C im Verlauf der Studie. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Behandlungsdauer ist durch den Balken symbolisiert. L.A.: Abschlussuntersuchung. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$.

3.5 Standardisierte Fragebögen

3.5.1 Fragebogen zu sexuellen Funktionen

Die Auswertung der standardisierten Fragebögen ergab in den Abschnitten (ITEM) 1, 2, 4 und 5 keine signifikante Änderung im Studienverlauf. In der Dosierungsgruppe C

Ergebnisse

ergab sich in Abschnitt 3 eine hochsignifikante Änderung von $15,50 \pm 6,68$ Punkten auf $21,83 \pm 1,81$ Punkte in Woche 24. In die einzelnen Unterpunkte aufgeschlüsselt, zeigte sich eine signifikante Steigerung in der Frage nach der Häufigkeit des sexuellen Vorspiels.

Ergebnisse

Variable	Behandlungszeitraum					Follow up
	Woche 0	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48	Woche 4
ITEM 1						
A	26,38	29,75	28,57	26,60	27,80	21,60
	±7,15	±4,74	±3,98	±2,18	±5,67	±7,15
B	26,33	27,00	29,00	27,44	28,56	28,11
	±5,66	±7,16	±5,70	±7,20	±6,50	±5,00
C	29,63	28,88	33,00	30,30	30,96	28,86
	±3,70	±8,53	±2,83	±5,15	±2,97	±6,27
ITEM 2						
A	23,00	24,88	24,57	23,00	21,80	18,60
	±7,05	±5,87	±5,80	±3,59	±2,80	±3,32
B	16,89	17,44	19,00	20,22	18,22	17,89
	±6,17	±6,21	±4,58	±4,99	±3,49	±5,49
C	20,13	18,63	21,33	22,58	21,54	19,72
	±3,44	±7,27	±2,60	±3,76	±4,86	±6,94
ITEM 3						
A	21,75	23,63	23,57	22,80	18,80	17,20
	±5,04	±5,34	±4,44	±1,96	±3,60	±2,53
B	14,67	14,67	14,67	16,78	16,44	16,00
	±6,93	±7,76	±7,47	±4,84	±5,55	±5,22
C	15,50	18,00	21,83	18,50	19,25	16,74
	±6,68	±7,01	±1,81 ²	±5,20	±4,33	±6,71
ITEM 4						
A	19,25	20,38	17,43	19,40	18,20	21,80
	±3,37	±3,82	±4,24	±2,65	±2,10	±1,64
B	19,67	20,00	21,22	19,56	19,67	19,22
	±2,74	±2,50	±2,64	±2,70	±2,78	±2,68
C	19,54	16,63	19,17	19,67	17,72	16,95
	±2,02	±7,82	±0,99	±1,48	±1,66	±4,19
ITEM 5						
A	17,38	18,25	18,83	17,80	16,60	17,00
	±2,00	±2,05	±2,70	±1,00	±2,81	±0,76
B	16,44	16,78	17,33	17,56	18,44	18,00
	±1,59	±2,68	±3,12	±2,46	±1,67	±2,35
C	17,50	16,88	18,70	18,77	18,40	17,00
	±2,56	±5,67	±1,43	±1,24	±0,86	±3,55

Tabelle 30: Standardisierte Fragebögen der Gruppen A, B und C in den Wochen 0, 12, 24, 36, 48 und 52. Daten als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. ¹ $P < 0,05$, ² $P < 0,01$ mit Ausgangswert (Woche 0) verglichen (one-way ANOVA mit post-hoc Test nach DUNNETT). ^a $P < 0,05$ Innersubjekteffekte mit post-hoc Test LSD.

3.5.2 Fragebogen zur Stimmungslage

Im Derogatis Fragebogen der Stimmungslage zeigten sich keine Veränderungen der Unterpunkte oder der Punkte insgesamt innerhalb der einzelnen Gruppen. Auch im Vergleich der Gruppen untereinander traten keine signifikanten Abweichungen auf.

Stimmung	Gruppe A					
	Behandlungszeitraum					Follow up
	Woche 0	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48	Woche 4
1	2,88 ±0,99	2,63 ±1,30	3,00 ±0,76	2,80 ±0,63	3,20 ±0,99	3,00 ±0,53
2	4,75 ±1,04	4,63 ±0,92	4,71 ±0,70	5,00 ±0,53	4,80 ±0,63	5,00 ±0,53
3	5,63 ±0,52	4,75 ±0,89	5,43 ±0,73	5,20 ±0,83	4,80 ±0,83	5,75 ±0,33
4	3,43 ±1,60	3,00 ±0,76	2,80 ±0,99	3,00 ±0,93	3,43 ±1,60	3,00 ±0,76
5	2,75 ±0,71	2,63 ±1,19	3,29 ±0,88	3,00 ±1,07	3,20 ±1,12	3,00 ±0,53
6	5,50 ±0,53	5,38 ±0,74	5,04 ±0,88	4,81 ±0,83	4,67 ±0,70	5,04 ±0,62
7	4,63 ±0,92	4,88 ±1,46	5,00 ±0,76	5,00 ±0,93	4,80 ±0,83	4,75 ±0,63
8	2,50 ±1,07	2,88 ±1,13	3,00 ±0,76	3,40 ±0,86	3,00 ±0,76	3,50 ±0,66
9	4,125 ±0,83	4,13 ±1,13	3,86 ±0,64	4,40 ±0,41	4,20 ±0,63	4,25 ±0,33
10	4,88 ±0,84	4,38 ±1,19	4,57 ±0,90	4,40 ±0,86	4,80 ±0,83	4,25 ±0,82
11	2,88 ±0,84	2,25 ±0,46	3,00 ±1,07	2,60 ±0,41	3,00 ±0,76	3,00 ±0,00
12	5,00 ±0,76	5,00 ±1,07	5,00 ±0,76	4,80 ±0,63	5,00 ±0,53	4,75 ±0,63
13	2,25 ±0,71	2,63 ±1,19	2,43 ±0,50	3,00 ±0,93	2,60 ±0,68	3,00 ±0,53

Abbildung 31: Fragebogen zur Stimmungslage der Gruppe A in den Wochen 0, 12, 24, 36 48 und 52. Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung.

Stimmung	Gruppe B					
	Behandlungszeitraum					Follow up
	Woche 0	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48	Woche 4
1	2,67 ±0,71	2,56 ±0,88	3,33 ±1,00	3,00 ±1,32	2,78 ±0,44	3,00 ±0,50
2	4,33 ±1,50	4,56 ±1,01	4,56 ±0,73	4,22 ±0,97	4,22 ±0,97	4,33 ±1,12
3	5,33 ±0,87	4,89 ±0,78	4,78 ±1,30	4,78 ±1,30	5,11 ±0,93	5,11 ±1,27
4	3,22 ±1,48	3,22 ±0,83	3,11 ±1,36	3,22 ±0,97	2,78 ±1,20	2,67 ±1,23
5	2,67 ±0,87	3,00 ±1,12	3,11 ±1,17	3,11 ±0,93	2,89 ±0,60	2,89 ±0,60
6	5,00 ±0,71	5,11 ±0,78	5,00 ±0,87	4,56 ±1,24	4,89 ±0,93	5,00 ±1,32
7	4,89 ±0,93	4,44 ±1,01	4,11 ±1,05	4,67 ±0,87	4,44 ±0,73	4,56 ±0,88
8	3,11 ±0,93	3,00 ±0,87	3,11 ±1,05	3,11 ±1,17	2,89 ±0,93	2,89 ±1,05
9	4,22 ±0,97	4,22 ±0,44	4,00 ±0,87	4,11 ±0,93	4,22 ±0,44	4,22 ±0,44
10	4,22 ±0,97	4,33 ±0,50	4,22 ±0,44	4,67 ±0,71	4,44 ±0,73	4,56 ±0,53
11	2,44 ±0,53	2,78 ±0,67	3,00 ±0,71	2,56 ±0,88	2,78 ±0,44	2,56 ±0,53
12	5,00 ±0,87	5,22 ±0,83	5,00 ±0,87	5,00 ±0,87	4,89 ±1,05	5,33 ±0,87
13	2,44 ±0,53	2,78 ±0,83	3,00 ±1,00	2,56 ±0,88	2,67 ±1,00	2,67 ±1,00

Abbildung 32: Fragebogen zur Stimmungslage der Gruppe B in den Wochen 0, 12, 24, 36 48 und 52. Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung.

Stimmung	Gruppe C					
	Behandlungszeitraum					Follow up
	Woche 0	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48	Woche 4
1	2,63 ±0,74	2,75 ±1,04	2,83 ±0,83	2,67 ±0,69	2,67 ±0,69	3,14 ±0,99
2	4,38 ±0,74	4,38 ±0,74	4,33 ±0,44	4,67 ±0,44	4,67 ±0,44	4,57 ±0,73
3	5,38 ±0,52	5,25 ±1,39	5,17 ±0,64	5,17 ±0,64	5,33 ±0,87	4,86 ±1,36
4	3,25 ±0,71	3,13 ±1,25	3,00 ±0,54	2,67 ±0,44	3,00 ±0,55	3,14 ±0,99
5	2,63 ±v0,74	2,88 ±1,55	2,83 ±0,64	2,50 ±0,71	2,50 ±0,46	3,43 ±1,18
6	5,13 ±0,84	4,75 ±1,75	5,50 ±0,46	5,17 ±0,83	5,17 ±0,83	4,57 ±1,68
7	4,50 ±0,76	4,38 ±1,51	4,67 ±0,44	4,83 ±0,35	4,50 ±0,46	4,14 ±1,36
8	3,00 ±1,07	3,13 ±1,25	3,00 ±0,76	3,00 ±0,54	3,33 ±0,44	3,29 ±1,03
9	4,25 ±0,46	4,13 ±1,13	4,17 ±0,35	4,17 ±0,64	4,17 ±0,35	3,57 ±1,05
10	4,50 ±0,54	4,63 ±0,52	4,33 ±0,44	4,67 ±0,44	4,33 ±0,44	4,71 ±0,45
11	2,75 ±0,46	3,13 ±0,84	2,67 ±0,69	2,50 ±0,46	2,83 ±0,35	2,86 ±1,13
12	4,75 ±0,71	4,88 ±0,35	4,67 ±0,44	5,00 ±0,0	5,00 ±0,0	5,00 ±0,0
13	2,50 ±0,76	2,75 ±1,04	2,33 ±0,69	2,50 ±0,46	2,67 ±0,44	3,00 ±1,07

Abbildung 33: Fragebogen zur Stimmungslage der Gruppe C in den Wochen 0, 12, 24, 36 48 und 52. Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung.

3.5.3 Fragebogen zur Injektionsstelle

Zu den Untersuchungswochen 12, 24, 36 und 48 wurden die Probanden gebeten, Beschwerden an der Injektionsstelle nach der letzten intramuskulären Injektion zu beurteilen. Gefragt wurde nach Schwellung, Empfindlichkeit, Rötung und Schmerz. Über den gesamten Zeitraum berichteten sieben Probanden über Beschwerden, alle beobachteten Empfindlichkeit, vier davon zusätzlich eine Rötung und einer zusätzlich eine Schwellung. Die Beschwerden traten am Injektionstag (vier der Fälle), am Tag danach (zwei Berichte) oder am 2. Tag danach (ein Fall) auf. Die Empfindlichkeit

dauerte durchschnittlich 1,5 Tage an, die Schwellung zwei Tage und die Rötung wurde über 1,5 Tage beobachtet.

3.5.4 Fragebogen zur Zufriedenheit

Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung wurden die Probanden, inklusive Drop outs gefragt, wie zufrieden sie insgesamt mit dem Implantat waren, ob sie es verwenden würden, wenn es erhältlich wäre, und ob sie es anderen Männern weiterempfehlen würden. Insgesamt waren 35% zufrieden und 15% sehr zufrieden. 15% würden das Implantat auf jeden Fall verwenden, 40% wahrscheinlich. Und 30% empfehlen diese Form der Verhütung an andere Männer weiter, 25% eher nicht.

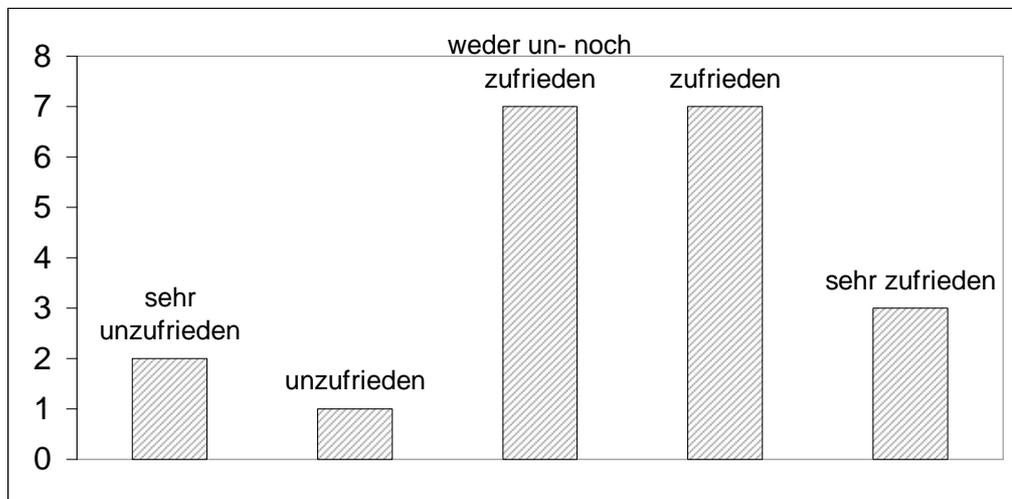


Abbildung 34: Zufriedenheit aller Probanden nach der Studie.

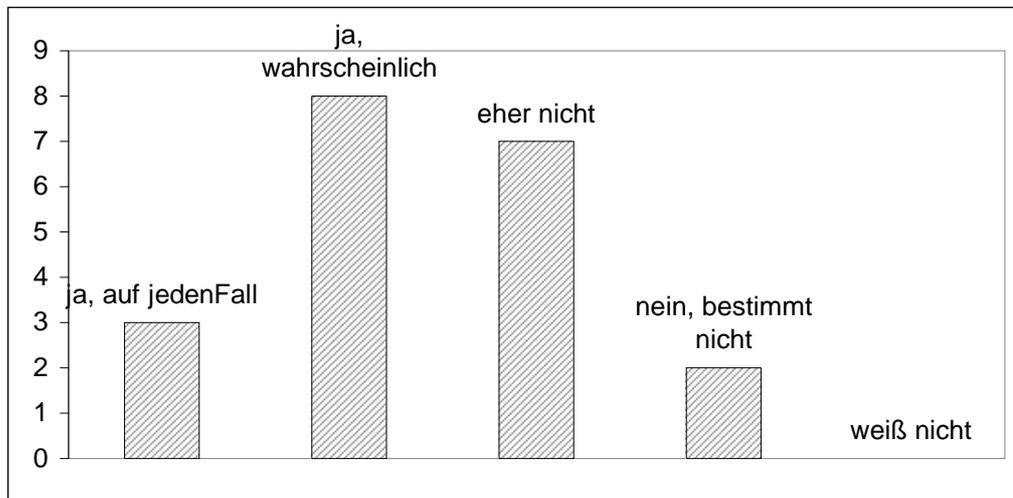


Abbildung 35: eigene Anwendung des Implantates der Probanden.

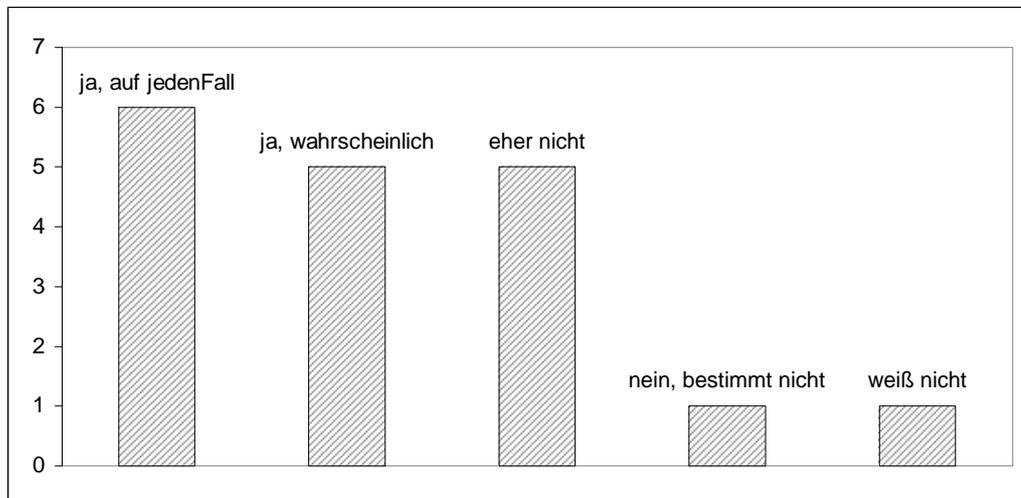


Abbildung 36: Weiterempfehlung an andere Männer.

4 Diskussion

Wie bereits dargestellt, besteht eine große Notwendigkeit eine effektive hormonelle kontrazeptive Methode für Männer zu entwickeln. Voraussetzung ist die Unterdrückung der Spermienproduktion, die über eine Suppression der Gonadotropinsekretion durch exogene Zufuhr von Testosteron erreicht werden kann (WHO Task Force on methods for the regulation of male fertility, 1990). Zur Aufrechterhaltung der Funktion testosteronabhängiger Organe und der Unterstützung der Suppression von LH und FSH ist eine weitere externe Zufuhr von Testosteron notwendig. Die Mehrheit der Studien, die eine mögliche hormonelle Verhütungsmethode erproben, verwendet intramuskuläre Injektionen mit Testosteronenanthat (TE), das eine relativ geringe Halbwertszeit hat und meist in einwöchigen Intervallen injiziert werden muss (Anderson et al., 2002). Nachteile sind die nach der Injektion auftretenden supraphysiologischen Testosteronspiegel sowie die kurzen Injektionsintervalle, die von vielen Probanden schlecht toleriert werden. Die bei Untersuchungen beobachteten hohen Testosteronspiegel könnten für die androgen bedingten Nebenwirkungen verantwortlich sein oder sogar die Effektivität der Suppression der Spermatogenese beeinflussen (Marshall et al., 1984).

Die Kombination von Testosteron mit Gestagenen oder GnRH- Antagonisten ermöglicht eine Reduktion der Testosterondosis; die Häufigkeit von Nebenwirkungen nimmt deutlich ab und der Wirkungseintritt wird beschleunigt (Bebb et al., 1996). GnRH- Antagonisten erfordern jedoch eine tägliche Applikation und sind verhältnismäßig teuer. Gestagene haben sich als geeigneteste Methode hinsichtlich Effizienz und Sicherheit erwiesen, da sie nicht nur die Gonadotropinsekretion supprimieren, sondern auch direkt intratestikulär wirken (Bebb et al., 1996; Wu et al., 1999). Sie sind aus der Anwendung als hormonelle Methode bei der Frau bekannt und sowohl oral als auch in Form eines subkutanen Implantates verfügbar.

Um die Toleranz der bei einer hormonellen Methode notwendigen Testosteronsubstitution zu verbessern, wurden alternative Anwendungen entwickelt. Die in diesem Zusammenhang getesteten subkutanen Testosteronimplantate erfordern jedoch einen chirurgischen Eingriff und neigen zur Expulsion (Handelsman, 1992). Auch eine transdermale Anwendung ist theoretisch möglich; in Studien traten jedoch

häufig Hautirritationen auf und die Spermatogenese konnte nicht effektiv supprimiert werden (Büchter et al., 1999; Hair et al., 2001). Eine Verbesserung der intramuskulären Darreichungsform stellen die Depottestosterone dar. Eine intramuskuläre Anwendung von Testosteronundecanoat (TU) zeigt im Vergleich mit Testosteronenanthat eine bessere Pharmakokinetik und sowohl alleine als auch in Kombination mit Gestagenen eine effektivere Suppression der Spermatogenese (Kamischke et al., 2002). TU hat eine wesentlich längere Halbwertszeit und ermöglicht eine Verlängerung des Injektionsintervalls auf vier bis sechs Wochen; dies fördert die Compliance der Männer und erhöht die Akzeptanz als hormonelle Kontrazeptionsmethode.

Der Testosteronester Testosterondecanoat (TD) war bisher nur als Bestandteil von Mischpräparaten erhältlich und wird seit Jahren erfolgreich bei hypogonadalen Patienten eingesetzt. Es wurde gezeigt, dass 400mg Testosterondecanoat in vier bis sechswöchigen Intervallen intramuskulär injiziert, effektiv die Spermatogenese supprimiert und damit als potentielle hormonelle Methode für Männer in Frage kommt. Besonders vielversprechend erscheint die Kombination von TD mit Gestagenimplantaten, die eine Reduktion der Testosterondosis auf die physiologische Erhaltungsdosis ermöglicht und aufgrund der langen Injektionsintervalle eine hohe Akzeptanz erwarten lassen. Als optimale Dosis zur effektiven Suppression der Spermatogenese gelten 300 µg Desogestrel pro Tag (Martin et al., 2000). Dem entspricht die Abgabe von 54 µg aus zwei Etonogestrelimplantaten. Etonogestrel (ENG) ist der aktive Metabolit von Desogestrel. Zunächst wurden zwei ENG-Implantate mit Testosteronpellets (Implantate mit 400 mg Wirkstoff) kombiniert, die Ergebnisse zeigten einen deutlichen supprimierenden Effekt auf die Gonadotropinsekretion und die Spermatogenese, während die gleiche Dosis von Testosteron alleine keinen signifikanten Effekt auf die Spermatogenese zeigt (Anderson et al., 2002)]. In einer anschließenden Studie, in der eine intramuskuläre Injektion TD von 400mg/ 4 Wochen in Kombination mit zwei ENG-Implantaten verwendet wurde, erreichten 16 von 20 Probanden (80%) innerhalb von 12 Wochen eine Azoospermie (Anderson et al., 2002). Die Testosteronkonzentration fiel zunächst unter die Normgrenze, stieg nach 12 Wochen wieder auf Normalwerte. Die LH- und FSH- Konzentration war nach 12 Wochen Behandlung maximal supprimiert. Da die Behandlung nach 12 Wochen beendet wurde, erscheint es sinnvoll die Medikation über einen längeren Zeitraum

anzuwenden, um einen Steady-state von Testosteron, LH und FSH zu erreichen. Um die zu verabreichende Dosis und das Injektionsintervall weiter optimieren zu können, wurden in der vorliegenden Studie drei Gruppen gebildet. Es wurden 400mg TD i.m. alle 4 Wochen, 400mg TD alle 6 Wochen und 600mg TD alle 6 Wochen jeweils in Kombination mit zwei ENG-Implantaten über einen Zeitraum von 48 Wochen verabreicht.

4.1 Körperliche Untersuchung

Eine Gewichtszunahme im Rahmen einer Medikation mit Desogestrel gehört zum typischen Nebenwirkungsprofil und wurde mehrfach beschrieben (Anawalt et al., 1999; Wu et al., 1999). Auch in der oralen Gabe von ENG in Kombination mit TD-Injektionen wurde eine Gewichtszunahme proportional zur Dosis gesehen, wurde Etonogestrel in Abständen von 6 Wochen gegeben, stieg das Gewicht um 2%, im Abstand von 4 Wochen um 5% (Hay et al., 2004). Ob es sich dabei um eine Zunahme des Körperfettanteils oder um eine Zunahme der Muskelmasse als Effekt der Testosterongabe handelt bleibt unklar, da keine Körperfettanalysen durchgeführt wurden. Levonorgestrel alleine hat keinen Effekt auf das Gewicht, in Kombination mit Testosteronenanthat wurde eine Erhöhung der Körpermasse, jedoch nicht des Körperfettes gesehen (Herbst et al., 2003).

Die Kombination von Etonogestrel als Implantat und i.m. Testosterondecanoatinjektionen führte zu einem signifikanten Anstieg der Körpermasse in der Gruppe mit der höchsten Dosierung (Gruppe C), bzw. dem kürzesten Intervall, Gruppe A. In Woche 36 lag der Mittelwert des Körpergewichts in Kilogramm um 5,7% in Gruppe A, bzw. 10,7% in Gruppe C höher als zu Beginn.

Der Blutdruck wird nach JNC (Joint National Committee on Detection, Education and Treatment of High Blood Pressure) in sechs Kategorien eingeteilt: systolische Werte <130mmHg und diastolische Werte <85mmHg gelten als normal, systolische Werte von 130-139mmHg und diastolische Werte 85-89mmHg als hochnormal. Eine milde Hypertonie (Stadium I) sind Werte zwischen 140-159mmHg systolisch bzw. 90-99 mmHg diastolisch.

In einer Studie mit Testosteronenanthat stieg der systolische Blutdruck im Behandlungszeitraum um 10mmHg (Giorgi et al., 1999). Die diastolischen

Blutdruckwerte wurden in der vorliegenden Studie nicht beeinflusst, die systolischen Werte stiegen in allen Medikationsgruppen. Alle Ausgangswerte lagen im Normwertbereich. Die systolischen Werte der Gruppen A und B lagen in Woche 48 im hochnormalen Bereich. In der Medikationsgruppe C lag der systolische Mittelwert in der Kategorie einer milden Hypertonie. Nach Beendigung der Medikation erholten sie sich auf Normalwerte.

4.2 Hormone

4.2.1 Gonadotropine

In der vorliegenden Studie fielen die Gonadotropinkonzentrationen nach der ersten Injektion von Testosterondecanoat und der Implantation der Etonogestrelimplantate in allen Behandlungsgruppen unter die Normgrenze. Signifikant vom Ausgangswert unterschieden sich die LH-Werte in Gruppe A nach der zweiten Injektion Testosterondecanoat (TD) in Woche 8, in Gruppe B in Woche 18 nach der dritten Injektion und Gruppe C in Woche 12, nach der zweiten Testosteroninjektion. Die Probanden der Gruppe C erreichten die maximale Suppression der LH- Konzentration in den ersten 24 Wochen signifikant schneller als Dosierungsgruppe A und B. Die FSH- Konzentrationen fielen signifikant unter Ausgangswert in Gruppe A nach der zweiten TD- Injektion in Woche 8, in der Gruppe B nach der dritten TD- Injektion in Woche 18 und Gruppe C nach der zweiten TD- Injektion in der Behandlungswoche 12. Die Erholung der Gonadotropinwerte dauert in Dosierungsgruppe C länger, ab Follow-up Woche 12 sind Normalwerte zu messen. Die anderen Gruppen zeigten ab Follow-up Woche 8 Normalwerte. Die Gonadotropinkonzentrationen aller Dosierungsgruppen unterscheiden sich in Follow-up Woche 4, der ersten Kontrolle nach Beenden der Medikation, nicht mehr signifikant vom Ausgangswert.

Die Dosierungen 400mg TD/ 4 Wochen und 600mg TD/ 6 Wochen sind, in Bezug auf die Gonadotropinsuppression, effektiver als die Dosierung von 400mg TD/ 6 Wochen. Die Suppression tritt in der Dosierung 600mg TD/ 6 Wochen schneller ein und ein steady-state der FSH- und LH- Werte nahe der unteren Nachweisgrenze wird in den Gruppen A und C konstant erreicht.

Die Suppression der Gonadotropinsekretion ist neben der Konzentration der Spermien das wichtigste Kriterium der Beurteilung der kontrazeptiven Wirksamkeit einer hormonellen Methode (Anderson et al., 2002). Die gezeigte konstante Suppression über den Behandlungszeitraum stellt eine neue Erkenntnis dar, bisher lagen keine Daten einer Gestagen/ Testosteronkombination über 48 Wochen vor. Die Dosierungen 400mg TD/ 4 Wochen und besonders die Dosierung von 600mg TD/ 6 Wochen jeweils in Kombination mit zwei ENG-Implantaten haben sich in dieser Hinsicht als besonders effektiv erwiesen, da sie zuverlässig und schnell die LH- und FSH- Sekretion unterdrücken.

4.2.2 Androgene

Das Ziel einer optimalen hormonellen Methode sind eine minimale Testosteronerhaltungsdosis und das schnelle Erreichen von Testosteronnormalwerten zur Minimierung von androgen bedingten Nebenwirkungen durch supraphysiologische Testosteronspiegel oder hypogonadale Werte.

In der vorliegenden Studie zeigten alle Dosierungsgruppen nach der ersten Testosteroninjektion eine signifikante Erniedrigung der Gesamttestosteronspiegel und der Werte des freien Testosteron.

Im weiteren Verlauf erreichte der Testosteronspiegel der Dosierungsgruppen A und C in der 18. bzw. 20. Woche Normalwerte über 12 nmol/l, das entspricht der 3. bzw. 5. Testosterondecanoatinjektion. Die Testosteronspiegel der Gruppe C lagen in den Wochen 30 und 48 im Normbereich. Die Konzentrationen des freien Testosteron entwickelten sich gleichsinnig, nach einem initialen Abfall lagen die Werte der Gruppe A nach der fünften Injektion, der Gruppe C nach der dritten Injektion im Normbereich. Die Spiegel des freien Testosteron schwankten in der Dosierungsgruppe B und lagen in Woche 30 und 48 im Normbereich. In allen Gruppen wurde das Ziel der Stabilisierung im Normbereich der Testosteronwerte erreicht, dies gilt besonders für die höhere Dosierung oder das kürzere Intervall des Testosterondecanoates. Unerwünschte Wirkungen im Sinne eines Hypogonadismus sind entsprechend nicht beobachtet worden.

4.3 Laborwerte

4.3.1 Klinische Chemie

In verschiedenen Langzeitstudien mit Testosteronestern wurde erwiesen, dass sowohl die orale als auch die intramuskuläre Langzeitanwendung nicht zur Beeinflussung der biochemischen Parameter führt. Injektionen über 3,2 Jahre im Rahmen der Therapie bei Hypogonadismus veränderten weder Gewicht noch Hämoglobin, Serumlipide oder PSA-Konzentrationen (von Eckardstein u. Nieschlag, 2002). Die Serumkonzentrationen der Elektrolyte, Serumproteine, Kreatinin und Harnstoff zeigten im Verlauf der Studie signifikante Veränderungen, dies könnte zum Teil auf Abnahmefehler zurückzuführen sein und zeigt keinen sicheren Zusammenhang mit der Studienmedikation. Die Mittelwerte der Parameter lagen zu jedem Zeitpunkt der Studie innerhalb der jeweiligen Normbereiche. Glukosetoleranzstörungen, die unter Androgenmedikation auftreten können, wurden unter Injektion von Testosteronenanthat und 19-Nortestosterondecanoat nicht gesehen (Friedl et al., 1985). Die Nüchtern-Glucosekonzentrationen, die bei Glukosetoleranzstörungen erhöht sind, haben sich im Verlauf dieser Studie nicht signifikant verändert. Ebenso war das C-Peptid, ein Parameter für die Insulinproduktion des Pankreas, im Normbereich. Testosterondecanoat in Kombination mit Levonorgestrel hat weder die Werte der Serumelektrolyte noch den Kohlenhydratmetabolismus beeinflusst.

4.3.2 Leberfunktion

Im Rahmen der Entwicklung einer hormonellen Kontrazeption beim Mann wurden orale Androgenpräparate entwickelt, da diese besser tolerabel und nebenwirkungsärmer sind. Es zeigte sich jedoch, dass aufgrund eines hohen „first-pass“ Effektes der Leber hohe Dosen benötigt wurden, die in einzelnen Fällen zu Peliosis hepatis, Hepatomen und hepatischen Ikteren geführt haben (Gardner et al., 1961). Auch das Auftreten von Leberzellkarzinomen und Hepatomen unter langjähriger Steroidtherapie ist in Einzelfällen beschrieben (Farrell et al., 1975; Stromeyer et al., 1979). Andere Untersuchungen fanden dagegen keinen Zusammenhang einer oralen Testosteronundecanoatbehandlung und Leberfunktionsstörungen, weder im

Tierversuch, noch retrospektiv nach zehn Jahren Behandlung von hypogonadalen Patienten (Coert et al., 1975; Gooren et al., 1994).

Unter intramuskulärer Androgensubstitution mit TD ist der Leberstoffwechsel in seltenen Fällen beeinflusst (van Bruggen, 2000) und wurde im Rahmen dieser Studie anhand der Leberenzyme und der Gesamtbilirubinkonzentration kontrolliert. Im Verlauf zeigten die Parameter der Leberfunktion Laktatdehydrogenase (LDH) und die alkalische Phosphatase (AP) keine signifikante Veränderung. Die leberspezifischen Enzyme Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) zeigten geringfügige Veränderungen, in Gruppe B trat eine signifikante GOT-Erhöhung in der ersten Nachuntersuchung auf. Die Gammaglutamyltransferase (γ GT), ein Enzym das in Leber, Niere und Milz vorkommt, war in den Wochen 24 und 36 der Behandlung in Gruppe C signifikant, in Woche 48 hochsignifikant erhöht. In Gruppe B zeigte die γ GT einen Anstieg in der 48. Woche, beide Gruppen hatten zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung keine signifikante Differenz zum Ausgangswert. Die Leberenzymerrhöhung trat in den Gruppen mit der höheren TD Dosis auf, möglicherweise besteht hier ein Zusammenhang. In einer Studie mit 400mg TD/ 4 Wochen zeigten drei von zwanzig Probanden eine γ GT-Wert Erhöhung, es wurde eine vorausgegangene Hepatitisinfektion angenommen (Anderson et al., 2002).

Alle Leberparameter dieser Studie lagen im Normbereich, bei Diagnose einer Leberfunktionsstörung wären die Werte um ein Vielfaches erhöht. Die Gesamtbilirubinkonzentration ist ein Marker der Syntheseleistung der Leber, es wird als konjugiertes, direktes Bilirubin von der Leber mit der Galle ausgeschieden. Die Gesamtbilirubinkonzentration zeigte im Verlauf der Studie keine signifikante Veränderung und lag zu jedem Zeitpunkt im Normbereich.

4.3.3 Lipidstoffwechsel

Die Serumlipide, Serumcholesterin und Lipoproteine können durch Testosteron und Gestagene beeinflusst werden. Exogene Testosteronzufuhr (TU, TE, MES, TPEL) führte bei hypogonadalen Männern zu einem Anstieg von Serumcholesterin, Serumlipiden und LDL-Lipoprotein. Das HDL-Lipoprotein fiel in allen Gruppen. Die geringste Beeinflussung fand im Vergleich der Testosteronderivate unter

Testosteronundecanoat statt, HDL fiel um 30%, Cholesterin stieg um 14%, Lipide um 37%, LDL um 34% (Jockenhövel, 1996). Ein HDL-Abfall wurde auch unter DMPA-Gabe dosisabhängig nachgewiesen, 50, 100 oder 200mg/ Monat DMPA in Kombination mit Testosteron Cypionat führten zu einem signifikanten Abfall (Friedl et al., 1985).

In der vorliegenden Studie zeigten die Gesamtcholesterinwerte während des gesamten Untersuchungszeitraums keine signifikanten Änderungen. Die Konzentration der Triglyceride stieg in Gruppe C um 70%. Kein Ergebnis überschritt die obere Normgrenze der Triglyceride. Die Werte des LDL- Lipoprotein blieben in allen Gruppen während des gesamten Zeitraums unauffällig. Die Konzentration des HDL- Lipoprotein fiel in der Untersuchungsgruppe C um maximal 17,5%. HDL- Lipoprotein gilt als gefäßprotektiver Faktor, in einer WHO- Studie wurden 36 Männern 200mg TE/ Woche verabreicht, um die Zusammenhänge von Testosterongabe und Serumlipidveränderungen zu klären. Es wurde ein Abfall von 15-20% des HDL- Lipoprotein gemessen, die anderen Serumlipide blieben unbeeinflusst. Die HDL- Werte stiegen in der Erholungsphase wieder auf Ausgangswerte an (Meriggiola et al., 1997). Die anderen Gruppen zeigten keine signifikanten Veränderungen der HDL- Lipoprotein Konzentration.

4.3.4 Hämatologie

Androgene wirken stimulierend auf die Erythropoese, Hämatokrit und Hämoglobinwerte können unter Substitution von TE, TU und subkutan appliziertem kristallinem Testosteron signifikant steigen (Jockenhövel et al., 1997). In der Kombination TD i.m. und ENG oral über 48 Wochen wurde kein Effekt beobachtet (Hay et al., 2004). Unter TD i.m. 600mg/ 6 Wochen in Kombination mit ENG Implantaten wurde ein Anstieg des Hämoglobins in Woche 36 gemessen. In der 400mg/ 6 Wochen Dosierung fiel der Hämatokrit in Woche 24. Die Werte lagen im weiteren Verlauf im Normalbereich, in den anderen Gruppen zeigten sich keine Effekte auf die hämatologischen Parameter.

4.4 Ejakulatanalyse

Die Studienmedikation hat sich als effektiv auf die Suppression der Spermatogenese erwiesen, dies wurde unter anderem an der Konzentration der Spermien im Ejakulat gemessen. In Woche 24 wurde bei 85,7% der Gruppe A eine Azoospermie, in 14,2% eine Oligozoospermie <1 Mill/ml ermittelt, Gruppe B 12,5% und 33,3%, Gruppe C 33,3% und 66,6%. In Woche 48 erreichten alle Probanden der Gruppe A eine Azoospermie, in Gruppe B waren es 33,3% mit Azoospermie, 66,6% mit Oligozoospermie und in Gruppe C 66,6% bzw. 33,3%. Damit erreichten alle 20 Probanden in Woche 48 eine Spermienkonzentration von <1 Mill/ml, 12 davon eine Azoospermie. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit Daten aus Vorstudien.

In den ersten 24 Wochen fand die Suppression der Spermatogenese im Vergleich der Gruppen untereinander in Gruppe A hochsignifikant schneller als in Gruppe B, bzw. signifikant schneller als in Gruppe C statt. Dies unterstreicht die Bedeutung der Androgenkomponente einer hormonellen Methode, die in der 4 Wochen- Gruppe besonders im Vordergrund steht.

Der Mittelwert der Erholungszeit der Spermien betrug 18,17 Wochen, das entspricht den Werten aus anderen Studien, die 16-20 Wochen ermittelten (Turner et al., 2003). Gruppe B zeigte eine schnellere Erholung auf Ausgangswerte, dies ist auf die geringere Suppression sowohl der Gonadotropine als auch der Spermatogenese zurückzuführen.

In allen Medikationsgruppen unterschieden sich die Spermienkonzentrationen in Nachuntersuchungswoche 8 nicht mehr signifikant von den Ausgangswerten. Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung lagen die Mittelwerte aller Gruppen im Bereich der Normospermie. Allerdings waren die Nachuntersuchungsphasen aufgrund von Rekrutierungsproblemen unterschiedlich lang. Zum Abschluss der Studie hatten alle Probanden bis auf zwei, die nicht mehr erschienen, normale Spermienkonzentrationen.

4.5 Prostata- und Hodenvolumen

Es gibt keine Hinweise für die Induktion eines Prostatakarzinoms durch Androgene; das Wachstum eines bestehenden Prostatakarzinoms kann jedoch beschleunigt werden (Behre et al., 1995). Das Prostatavolumen, das ein Indikator für mögliche krankhafte

Veränderung ist, blieb während des Untersuchungszeitraums der vorliegenden Studie konstant. Die PSA-Werte, deren Erhöhung als Hinweis auf Prostataentzündungen und –karzinome zu sehen ist, zeigten keine signifikanten Änderungen. Im Gegenteil, in Männern mit erhöhten PSA- Werten und einer Prostatahyperplasie kann die Gabe von Testosteron das Prostatavolumen verringern und Symptome wie Dysurie mildern (Pechersky et al., 2002). Nach Ausschluss eines Karzinoms besteht unter Injektionen mit Testosterondecanoat kein erhöhtes Risiko für Prostataerkrankungen.

4.6 Fragebögen

Unter Anabolikaeinnahme wurden immer wieder Euphorie, Hyperaktivität und eine Steigerung der Aggressivität beschrieben. In Einzelfällen sollen Psychosen bis zur akuten Schizophrenie aufgetreten sein (Zitzmann u. Nieschlag, 2001). Eine TE-Medikation (3,5 mg × kg) an gesunden Männern führte zu einer Zunahme von aggressiven Gefühlen und Irritabilität, aber auch eine Zunahme positiver Stimmungen (Giorgi et al., 1999).

Eine Studie mit 380 gesunden, chinesischen Männern konnte keine Effekte von monatlichen Injektionen mit 500 mg TU auf die Stimmung zeigen, es gab über 12 Monate Medikation keine Drop-outs (Gu et al., 2003).

Unter der Studienmedikation ENG/ TD wurden zwei Drop-outs aufgrund depressiver Verstimmung bzw. suizidalen Gedanken beschrieben, die nicht sicher mit der Medikation im Zusammenhang gebracht werden können. In den standardisierten Fragebögen ergab sich weder innerhalb der Gruppen noch im Vergleich der Gruppen untereinander eine signifikante Veränderung der Stimmung.

4.7 Zusammenfassung

Die in Gruppe B gewählte Dosierung mit 400mg TD/ 6 Wochen scheint die am wenigsten konstante und effektive Methode der drei Medikationen zu sein, vermutlich aufgrund der inadäquaten Testosterondosis bei langem Injektionsintervall und niedriger Dosierung. In Gruppe C wurde die Spermatogenese effektiver und schneller unterdrückt, allerdings traten hier am häufigsten Nebenwirkungen auf, der systolische

Blutdruck erhöhte sich auf Werte einer milden Hypertonie und das Körpergewicht stieg um 10,7%. Die Serumlipide veränderten sich unter der Studienmedikation im Sinne eines Abfalls der HDL- Cholesterinspiegel und eines Anstiegs der Triglyceridkonzentration. Diese Konstellation der Parameter kann ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Arteriosklerose darstellen.

Zusammenfassend fand sich in Gruppe A die günstigste Konstellation: eine schnelle und effektive Suppression der Spermatogenese und Gonadotropinsekretion, konstante normale Testosteronspiegel und keine Beeinflussung des Lipidstoffwechsels. Allerdings traten unerwünschte Wirkungen im Sinne eines Blutdruckanstiegs und einer Gewichtszunahme auf. Zudem sind die Injektionsintervalle kurz, entsprechend sind häufiger Beschwerden an der Injektionsstelle zu erwarten und die Akzeptanz ist geringer als in den Vergleichsgruppen.

Insgesamt ist die Akzeptanz einer hormonellen Methode seitens der Männer jedoch größer als allgemein angenommen, 67,6% von 1829 Männern sahen in einer internationalen Studie die Verantwortung in der Verhütung zu sehr auf Seiten der Frau. 66% der europäischen Männer gaben die Bereitschaft an, täglich eine Pille einzunehmen, 32% würden eine Injektion in Kauf nehmen (Martin et al., 2000). In der vorliegenden Studie waren 50% der Männer mit der Methode zufrieden, davon 43% sehr zufrieden. 55% würden das Implantat verwenden, 40% wahrscheinlich, 15% auf jeden Fall. Und 55% empfehlen diese Form der Verhütung an andere Männer weiter, 25% eher nicht.

Nachteil einer hormonellen Kontrazeptionsmethode für Männer ist, dass sie keinerlei Schutz vor Geschlechtskrankheiten bietet. Es gibt zudem Nonresponder, bei denen eine Testosteroninjektion z. B. mit Testosteronbuciclat keine effektive Gonadotropinsuppression zur Folge hat (Behre u. Nieschlag, 1992). Auf der anderen Seite wird die Möglichkeit einer sicheren hormonellen männlichen Methode unter anderem die reproduktive Gesundheit der Frau schützen, für die Gesundheit der Familie ist die Beteiligung der Partner an der Kontrazeption essentiell. Es wird zudem eine Alternative für Frauen mit Risikofaktoren oder Unverträglichkeiten der Pille geboten. In den Entwicklungsländern könnte mit der Erweiterung des Verhütungsmethodenspektrums die Explosion der Bevölkerung abgebrems werden.

Die Kombination von Etonogestrelimplantaten und Testosterondecanoat ist eine viel versprechende hormonelle männliche Kontrazeption, da sie eine effektive und gut tolerierte Methode darstellt. Die langfristige Anwendung hat die erwartete Stabilisierung der Gonadotropinsuppression und das Erreichen eines Steady-states des Testosteron gezeigt. Im Vergleich von drei Dosierungen untereinander hat sich die Kombination von zwei Etonogestrel-Implantaten mit 400 mg TD i.m. alle 4 Wochen als effektiver und nebenwirkungsärmer als eine Injektion von 400 mg TD alle 6 Wochen bzw. 600 mg TD alle 6 Wochen ergeben.

Die Ergebnisse des Instituts für Reproduktionsmedizin in Münster entsprechen denen der Gesamtstudie. Von insgesamt 130 Probanden in fünf Zentren beendeten 110 die 48-wöchige Behandlungsphase; eine Suppression der Spermienkonzentration unter 1 Mill/ml wurde in Gruppe A von 89%, in Gruppe B von 81% und Gruppe C 88% erreicht. In Gruppe B trat die Suppression signifikant langsamer ein. Die Testosteronserumspiegel lagen nach initialem Abfall im Normwertbereich. An unerwünschten Wirkungen traten ein Hämoglobinanstieg in Gruppe A sowie Gewichtszunahme und HDL-Cholesterinabfall auf. Die Effektivität hat sich auch in den Ergebnissen der Gesamtstudie als niedriger in Gruppe B im Vergleich mit den Gruppen A und C dargestellt (Brady et al., 2004). Die Kombination von Etonogestrel-Implantaten in Kombination mit Testosterondecanoat als langfristige hormonelle männliche Kontrazeption hat sich als effektiv erwiesen und stellt eine viel versprechende Methode dar.

5 Literatur

Adam, J.,

Statistisches Know How in der medizinischen Forschung.

Ullstein Mosby GmbH & Co. KG, Berlin, 1992.

Anawalt, B.D., R.A. Bebb, W.J. Bremner, A.M. Matsumo,

A lower dosage Levonorgestrel and Testosterone combination effectively suppresses spermatogenesis and circulating gonadotropin levels with fewer metabolic effects than higher dosage combinations.

Journal of Andrology 20, 407-414(1999)

Anawalt, B.D., K.L. Herbst, A.M. Matsumoto, T.M. Mulders, H.J. Coelingh-Bennink, W.J. Bremner,

Desogestrel plus testosterone effectively suppresses spermatogenesis but also causes modest weight gain and high-density lipoprotein suppression.

Fertility and Sterility 74, 707-714(2000)

Anderson, R.A., J. Bancroft, F.C.W. Wu,

The Effects of Exogenous Testosterone on Sexuality and Mood of Normal Men

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 75, 1503-1507(1992)

Anderson, R.A., D.T. Baird,

Male Contraception.

Endocrine Reviews 23(6), 735-762(2002)

Anderson, R.A., D. Kinninburgh, D.T. Baird,

Suppression of Spermatogenesis by Etonogestrel Implants with Depot Testosterone: Potential for long-acting Male Contraception.

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 87, 3640-3649(2002)

Anderson, R.A., H. Zhu, L. Cheng, D.T. Baird,

Investigation of a novel preparation of testosterone decanoate in men: pharmacokinetics and spermatogenic suppression with etonogestrel implants.

Contraception 66, 357-364(2002)

Bebb, R.A., B.D. Anawalt, R.B. Christensen, C.A. Paulsen, W.J. Bremner, A.M. Matsumoto,

Combined administration of levonorgestrel and testosterone induces more rapid and effective suppression of spermatogenesis than testosterone alone: a promising male contraceptive approach.

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 81, 757-762(1996)

Behre, H.M., E. Nieschlag,

Testosterone Buciclate (20 Aet-1) in hypogonadal men: pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new long-acting androgen ester.

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 75, 1204-1210(1992)

Behre, H.M., S. Baus, S. Kliesch, C. Keck, M. Simoni, E. Nieschlag,
Potential of testosterone buciclate for male contraception: Endocrine differences
between responders and nonresponders.
Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 80, 2394-2403(1995)

Behre, H.M., K. Abshagen, M. Oettel, D. Hübler, E. Nieschlag,
Intramuscular injection of testosterone undecanoate for the treatment of male
hypogonadism: phase I studies.
European Journal of Endocrinology 140, 414-419(1999)

Brache, V., F. Alvarez-Sanchez, P. Leon, F. Schmidt, A. Faundes,
The effect of levonorgestrel and estrone rods on male reproductive function.
Contraception. 25(6), 591-603(1982)

Brady, B.M., J. Amory, A. Perheentupa, M. Zitzmann, C. Hay, D. Apter, R.A.
Anderson, W.J. Bremner, I. Huhtaniemi, E. Nieschlag, F.C.W. Wu, W.M.
Kersemaekers,
A Multi-centre study investigating subcutaneous Etonogestrel implants with injectable
Testosterone Decanoate as potential long-acting Male Contraceptive.
Paper eingereicht (2004)

Büchter, D., S. von Eckardstein, A. von Eckardstein, A. Kamischke, M. Simoni, H.M.
Behre, E. Nieschlag,
Clinical trial of transdermal testosterone and oral levonorgestrel for male contraception.
Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 84, 1244-1249(1999)

Christiansen, K.,
Behavioural correlates of testosterone.
In: Nieschlag, E., H.M. Behre (Hrsg.), „Testosterone: Action, deficiency, substitution.“
Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1998, 107-142

Coert, A., J. Geelen, J. de Visser, J. van der Vies,
The pharmacology and metabolism of testosterone undecanoat (TU), a new orally active
androgen.
Acta Endocrinologia 79, 789-800(1975)

Derogatis, L.R., N. Melisaratos,
The DSFI: a multidimensional measure of sexual functioning.
Journal of Sex and Marital Therapy 5, 244-281(1979)

Dodt, D., H. Renz-Polster,
Störungen der testikulären Funktion.
In: Renz-Polster, H.; Braun, J. (Hrsg.), „Basislehrbuch Innere Medizin“.
Urban & Fischer Verlag München, Jena, 2001, 762-767.

El-Hefnawy, T., I. Huhtaniemi,
Progesterone can participate in down-regulation of the luteinizing hormone receptor
gene expression and function in cultured murine Leydig cells.
Molecular and Cell Endocrinology 137, 127-138(1998)

Farrell, G.C., D.E. Joshua, R.F. Uren, P.J. Baird, K.W. Perkins, H. Kronenberg,
Androgen-induced hepatoma.
Lancet 1, 430-432(1975)

Fotherby, K., J.E. Davies, D.J. Richards, M. Bodin,
Effects of low doses of synthetic progestins in testicular function.
International Journal of Fertility 17, 113-119(1972)

Frick, J.,
Control of spermatogenesis in men by combined administration of progestin and
androgen.
Contraception 8, 191-206(1973)

Friedl, K.E., S.R. Plymate, C.A. Paulsen,
Transient reduction in serum HDL-cholesterol following Medroxyprogesterone acetate
and testosterone cypionate to healthy men.
Contraception 31, 409-420(1985)

Gao, E., C. Lin, Y. Gui, L. Li, C He,
Inhibiting effects of Sinoimplant plus testosterone undecanoate (TU) on
spermatogenesis in Chinese men.
Shengzhi Yu Biyun 10, 98-105(1999)

Gardner, F.H., J.C. Jr Pringle,
Androgens and erythropoiesis. I. Preliminary clinical observations.
Archives of Internal Medicine 107, 846-862(1961)

Gelbard, A., C. Haub, M.M. Kent,
World population beyond six billion.
Population Bulletin 54(1), 1-44(1999)

Giorgi, A., R.P. Weatherby, P.W. Murphy,
Muscular strenght, body composition and health responses to the use of testosterone
enanthate: a double blind study.
Journal of Sports Science and Medicine 2, 341-355(1999)

Glasier, A.F., R. Anakwe, D. Everington, C.W. Martin, Z. van der Spuy, L. Cheng, P.C.
Ho, R.A. Anderson,
Would women trust their partners to use a male pill?
Human Reproduction 15, 646-649(2000)

Gooren, L.J.,

A ten-year safety study of the oral androgen testosterone undecanoate.

Journal of Andrology 15, 212-215(1994)

Gu, Y.Q., X.H. Wang, D. Xu , L. Peng, L.F. Cheng, M.K. Huang, Z.J. Huang, G.Y. Zhang,

A multicenter contraceptive efficacy study of injectable testosterone undecanoate in healthy Chinese men.

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 88, 562-568(2003)

Hair, W.M., K. Kitteridge, D.B. O`Connor, F.C.W. Wu,

A novel male contraception pill-patch combination: oral desogestrel and transdermal testosterone in the suppression of spermatogenesis in normal men.

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 86, 5201-5209(2001)

Handelsman, D.J., A.J. Conway, L.M. Boylan,

Suppression of human spermatogenesis by testosterone implants.

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 75, 1326-1332(1992)

Handelsman, D.J.,

Editorial: Hormonal Male Contraception- Lessons from the East when the Western Market Fails.

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 88, 559-561(2003)

Hay, C., B. Brady, M. Zitzmann, K. Osmanagaoglu, D. Apter, I. Huhtaniemi, F.C.W. Wu, R. Anderson, E. Nieschlag, P. Devroey, W. Kersemakers,

A multicenter phase IIb study of a progesteron/ androgen combination for male hormonal contraception: oral Etonogestrel and intramuscular testosterone decanoate.

Paper eingereicht, (2004)

Herbst, K.L., B.D. Anawalt, J.K. Amory, A.M. Matsumoto, W.J. Bremner,

The male contraceptive regimen of testosterone and levonorgestrel significantly increases lean mass in healthy young men in 4 weeks, but attenuates a decrease in fat mass induced by testosterone alone.

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 88, 1167-1173(2003)

Jockenhövel, F.,

Männlicher Hypogonadismus.

In: Allolio, B., Schulte H.M. (Hrsg.), „Praktische Endokrinologie“.

Urban & Schwarzenberg, München, 1996, 361-380

Jockenhövel, F., E. Vogel, W. Reinhardt, D. Reinwein,

Effects of various modes of androgen substitution therapy on erythropoiesis.

European Journal of Medical Research 2(7), 293-298(1997)

Jockenhövel, F., C. Bullmann, M. Schubert, E. Vogel, W. Reinhardt, D. Reinwein, D. Müller-Wieland, W. Krone,
Influence of various modes of androgen substitution on serum lipids and lipoproteins in hypogonadal men.
Metabolism 48, 590-596(1999)

Johansson, E.D.B., K.G. Nygren,
Depression of plasma testosterone in men with norethindrone.
Contraception 8, 219-226(1973)

Kamischke, A., T. Heuermann, K. Krüger, S. von Eckardstein, I. Schnellschmidt, A. Rübiger, E. Nieschlag,
An Effective Hormonal Male Contraception Using Testosterone Undecanoate with Oral or Injectable Norethisterone Preparations.
Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 87, 530-539(2002)

Kinniburgh, D., H. Zhu, L. Cheng, A.T. Kicman, D.T. Baird, R.A. Anderson,
Oral desogestrel with testosterone pellets induces consistent suppression of spermatogenesis to azoospermia in both Caucasian and Chinese men.
Human Reproduction 17, 1490-1501(2002)

Marshall, G.R., E.J. Wickings, E. Nieschlag,
Testosterone can initiate spermatogenesis in an immature nonhuman primate, *Macaca fascicularis*.
Endocrinology 114, 2228-2233(1984)

Marston, C., J. Cleland,
Relationships between contraception and abortion: a review of the evidence.
International Family Planning Perspect. 29(1):6-13(2003)

Martin, C. W., R.A. Anderson, L. Cheng, P.C. Ho, Z. van der Spuy, K.B. Smith, A.F. Glasier, D. Everington, D.T. Baird,
Potential impact of hormonal male contraception: cross-cultural implications for development of novel preparations.
Human Reproduction 15, 637-645(2000)

Mc Cullagh, E.P.; Mc Gurl, F.J.
Further observations on the clinical use of testosterone propionate.
Journal of Urology 42, 1265-1267(1939)

Meriggiola, M.C., W.J. Bremner,
Progestin-Androgen Combination Regimens for Male Contraception.
Journal of Andrology 18, 240-244(1997)

Meriggiola, M.C., W.J. Bremner, A. Constantino, A. Pavani, M. Capelli, C. Flamingi,
An oral regimen of cyproterone acetate and testosterone undecanoate for spermatogenetic suppression in men.
Fertility and Sterility 68, 844-850(1997)

Morse, H.C., D.R. Leach, M.J. Rowley, C.G. Heller,
Effect of cyproterone acetate on sperm concentration, seminal fluid volume, testicular
cytology and levels of plasma and urinary ICSH, FSH and testosterone in normal men.
Journal of Reproduction and Fertility 32(3), 365-78(1973)

Nieschlag, E., H. Hoogen, M. Bolk, H. Schuster, E.J. Wickings,
Clinical trial with testosterone undecanoate for male fertility control.
Contraception. 18(6), 607-614(1978)

Nieschlag, E., H.M. Behre, U. Engelmann, U. Schwarzer,
Männlicher Beitrag zur Kontrazeption.
In: Nieschlag, E.; Behre, H.M. (Hrsg.), „Andrologie: Grundlagen und Klinik der
reproduktiven Gesundheit des Mannes“.
Springer Verlag, Heidelberg, 2000, 441 – 463.

Nieschlag, E.,
6th Summit Meeting Consensus: Recommendations for regulatory approval for male
hormonal contraception.
Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 25, 375(2002)

Ojasoo, T., J.P. Raynaud,
Receptor binding profiles of progestins.
In: Jasonni, V.M.; Nenci, I.; Flamigni, C. (Hrsg.) “Steroids and Endometrial cancer”.
Raven Press, New York, 1983, 11-28

Pechersky, A.V., V.I. Mazurov, V.F. Semiglazov, A.I. Karpischenko, V.V.
Mikhailichenko, A.V. Udintsev,
Androgen administration in middle-aged and ageing men: effects of oral testosterone
undecanoate on dihydrotestosterone, oestradiol and prostate volume.
International Journal of Andrology 25, 119-125(2002)

Satyaswaroop, P.G., E. Gurbide,
A direct effect of medroxyprogesterone acetate on 17 beta-hydroxysteroid
dehydrogenase in adult rat testis.
Endocrinology 102, 1761-1765(1978)

Schürmeyer, T., U.A. Knuth, L. Belkien, E. Nieschlag,
Reversible azoospermia induced by the anabolic steroid 19-nortestosterone.
Lancet 25, 417-420(1984)

Stromeyer, F.W., D.H. Smith, K.G. Ishak,
Anabolic steroid therapy and intrahepatic cholangiocarcinoma.
Cancer 43, 440-443 (1979)

Tom, L., S. Bhasin, W. Salameh, B. Steiner, M. Peterson, R.Z. Sokol, J. Rivier, W. Vale, R.S. Swerdloff,

Induction of Azoospermia in Normal Men with Combined Nal-Glu Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist and Testosterone Enanthate.

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 75, 476-483(1992)

Turner, L., A.J. Conway, M. Jiminez, P.Y. Liu, E. Forbes, R.I. Mc Lachlan, D.J. Handelsman,

Contraceptive efficacy of a depot progestin and androgen combination in men.

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 88, 4659-4667(2003)

van Bruggen, H.,

Investigators Brochure on Org 3236 and Org 532 for Male Contraception.

Research & Development, Organon NL(2000)

von Eckardstein, S., E. Nieschlag,

Treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks: a phase II study.

Journal of Andrology 23(3), 419-425(2002)

Wang, C., R.S. Swerdloff,

Male contraception.

Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 16, 193-203(2002)

Weinbauer, G.F., J. Gromoll, M. Simoni, E. Nieschlag,

Physiologie der Hodenfunktion.

In: Nieschlag, E.; Behre, H.M. (Hrsg.), „Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes“.

Springer Verlag, Heidelberg, 2000, 27-67

World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility, Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligospermia in normal men.

Lancet 363, 955-959(1990)

World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility, Comparison of two androgens plus depot- medroxyprogesterone acetate for suppression to azoospermia in Indonesian men.

Fertility & Sterility 60, 1062-1068(1993)

World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility, Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligospermia in normal men.

Fertility and Sterility 65, 821-829(1996)

World Health Organization,

Address unsafe abortion. Worlds Health Day October 98.

WHO, Genf, 1998

World Health Organization,
Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien-
Zervikalschleim- Interaktion.
Springer, Berlin Heidelberg New York, 1999, 4. Auflage

Wu, F.C.W., G.E. Butler, C.J. Kelnar, H.F. Stirling, I. Huhtaniemi,
Pattern of pulsatile luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion in
prepubertal boys and girls and patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism
(Kallmann's Syndrome): a study using an ultrasensitive time-resolved
immunofluorometric assay.
Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 72, (1991)

Wu, F.C.W.,
Endocrine aspects of anabolic steroids.
Clinical Chemistry 43:7, 1289-1292(1997)

Wu, F.C.W., R. Balasubramanian, T.M.T. Mulders, H.J.T. Coelingh-Bennink,
Oral progesteron combined with testosterone as a potential male contraceptive: additive
effects between desogestrel and testosterone enanthate in supression of
spermatogenesis, pituary-testicular axis, and lipid metabolism.
Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 84, 112-122(1999)

Zhang, G-Y., Y-Q. Gu, X-H. Wang, Y-G. Cui, W.J. Bremner,
A clinical trial of injectable testosterone undecanoate as a potential male contraceptive
in normal Chinese men.
Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 84, 3642-3647(1999)

Zitzmann, M., E. Nieschlag,
Testosterone levels in healthy men and the relation to behavioural and physical
characteristics: facts and constructs.
European Journal of Endocrinology 144, 183-197(2001)

Zitzmann, M., M. Brune, E. Nieschlag,
Vascular reactivity in hypogonadal men is reduced by androgen substitution.
Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 87, 5030-5037(2002)

6 Danksagung

Vielen herzlichen Dank,

Möchte ich Herrn Professor Dr. med. E. Nieschlag für die Bereitstellung des Themas dieser Dissertation aussprechen.

Dr. Michael Zitzmann möchte ich für die engagierte Betreuung während der klinischen Phase der Studie und für die stete Ansprechbarkeit während der theoretischen Phase danken.

Dr. Marion Depenbusch danke ich für die Einarbeitung in die Studie und für die Mithilfe während der Terminvergabe mit Probanden.

Den Mitarbeitern der Labore des Institutes für Reproduktionsmedizin danke ich für die Geduld und Bereitstellung des Arbeitsplatzes sowie der Auswertung der Proben.

Meiner Familie, besonders meinen Großeltern, verdanke ich die Fertigstellung dieser Arbeit, da sie mich stets finanziell unterstützt und motiviert haben.

Till danke ich für den unbegrenzten Zugriff auf Telefon, Computer, Internet sowie für seine unerschöpfliche Zuversicht und Motivation.

7 Lebenslauf

8 Anhang/ Glossar

8.1 Flow Chart Behandlungszeitraum und Follow up

	Follow up Phase					
Wochen nach Behandlung	4	8	12	(16)	(20)	Abschluß- untersuchung
Körperl. Untersuchung						?
RR/ Puls						?
Routinelabor ¹						?
T, DHT, SHGB	?					?
FSH, LH, Estradiol	?					?
Samenprobe ²	?	?	?	?	?	?
Prostata-/ Hodensonografie						?
Fragebogen	?					?
Implantationsstatus	?					?
SAE	Dokumentation von Ereignissen zu jedem Zeitpunkt					
Anamnese	Zu jedem Untersuchungstermin					

¹Bestimmung von Hämatologie, Biochemie, PSA, Lipidprofil und C- Peptid

²Samenprobe im 4-wöchigen Intervall bis Normwerte erreicht werden, dann findet die Abschlussuntersuchung statt

Abbildung 38: Überblick der Nachuntersuchungsphase für die Gruppen A, B und C

Woche	Screening	0	1	2	4	6	8	12	13	14	16	18	20	24	28	30	32	36	40	42	44	48
Tag	(-60)-30 bis -1	1																				
Vorerkrankungen	?																					
Ein-/ Ausschlußkriterien	?																					
Körperl. Untersuchung	?							?						?				?				?
RR/ Puls	?							?						?				?				?
Routinelabor ¹	?							?						?				?				?
Org 3236 (Etonogestrel)	?		?	?	?		?	?						?				?				?
FSH, LH, Estradiol ²	? ³				?	?		?						?				?				?
T, DHT, SHGB ²	? ³		?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?				?				?
Samenprobe	?				?		?	?			?		?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Prostata-/ Hodensonografie	?													?								?
Fragebogen	?							?						?				?				?
Im-/ Explantation		?																				?
TD- Injektion			?		?	?	?	?			?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
SAE	Zu jedem Zeitpunkt: Behandlungsabbruch oder nachteiliges Ereignis																					
Anamnese	Zu jedem Untersuchungstermin																					

¹Bestimmung von Hämatologie, Biochemie, PSA, Lipidprofil und C- Peptid

²vor Testosterondecanoat-Injektion entnommen

³zwei Proben

Schwarze Punkte: alle Gruppen betreffend, Rot: Gruppe A, Blau: Gruppen B und C

Tabelle 39 Überblick der Untersuchungen während Screening- und Behandlungsphase für alle 3 Gruppen

8.2 Standardisierter Fragebogen



Datum der Befragung:

Anleitung: Im folgenden finden Sie einige Fragen über Ihr Sexualleben. Die Fragen sind in verschiedene Abschnitte eingeteilt, in denen es um unterschiedliche Aspekte ihrer sexuellen Erfahrungen geht, in einem Abschnitt geht es um sexuelle Fantasien oder Tagträume, in einem anderen geht es um Ihre sexuellen Erfahrungen. Weitere Fragen beziehen sich auf Ihre sexuelle Erregung und die Qualität Ihres Orgasmus, Außerdem gibt es einige Fragen zu verschiedenen Bereichen ihrer sexuellen Beziehung, Einige Fragen sollen Sie mit Hilfe einer Häufigkeitsskala beantworten, das heißt, "**wie oft**" Sie die sexuelle Aktivität ausüben, um die es in dem entsprechenden Abschnitt geht. Manche Häufigkeitsskalen gehen von **0 = überhaupt nicht**" bis "**8 = viermal täglich oder öfter**". Andere Häufigkeitsskalen reichen von "0 = Nie" bis "4 = immer^{3/4}", Bei anderen Fragen sollen Sie mit Hilfe einer **Zufriedenheitsskala** antworten. An dieser Art von Skala läßt sich ablesen, wie sehr Ihnen die jeweilige sexuelle Aktivität Spaß gemacht oder Sie befriedigt hat. Manche Zufriedenheitsskalen reichen von "0 = Könnte **nicht** schlechter **sein**" bis "8 = **Könnte** nicht besser sein". Andere Zufriedenheitsskalen gehen von "0 = **Überhaupt** nicht", bis "4 = **Sehr**".

Um das Ausfüllen einfacher zu machen, stehen in jedem Abschnitt dieses Fragebogens die Skalen, die für diesen Abschnitt benötigt werden, vor den jeweiligen Fragen, Nehmen Sie sich Zeit für den Fragebogen, auch wenn er kurz ist. Kreuzen Sie bitte zu jeder Frage die Zahl auf der Skala an, die ihrer persönlichen Erfahrung am besten entspricht, Falls Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an die Person, die Ihnen diesen Fragebogen gab.

ABSCHNITT I – SEXUELLE GEDANKEN/PHANTASIEN

Wie oft haben Sie in den letzten 30 **Tagen**, oder seit Sie diesen Fragebogen zum letzten Mal ausgefüllt haben, **an folgendes** gedacht, davon geträumt oder sich **vorgestellt**:

	0	1	2	3	4	5	6	7
1.1 Eine sexuell attraktive Person	0	1	2	3	4	5	6	7
1.2 Erotische Teile eines weiblichen Körpers (z.B. Beine, Gesicht, Brust)	0	1	2	3	4	5	6	7
1.3 Erotische oder romantische Situationen	0	1	2	3	4	5	6	7
1.4.Liebkosen, Streicheln, Entkleiden oder Vorspiel	0	1	2	3	4	5	6	7
1.5 Geschlechtsverkehr, oraler Sex, Streicheln bis zum Orgasmus	0	1	2	3	4	5	6	7

8 = 4mal täglich oder öfter
 7 = 2-3mal täglich
 6 = Einmal täglich
 5 = 4-6mal pro Woche
 4 = 2-3mal pro Woche
 3 = Einmal pro Woche
 2 = 1 oder 2mal im Monat
 1 - Weniger als einmal im Monat
 0 = Überhaupt nicht

ABSCHNITT II - SEXUELLE ERREGUNG

Wie oft haben Sie in den letzten **30 Tagen**, oder seit Sie diesen Fragebogen zum letzten Mal ausgefüllt haben, **folgendes erlebt**:

8 = 4mal täglich oder öfter
7 = 2-3mal täglich
6 = Einmal täglich
5 = 4-6mal pro Woche
4 = 2-3mal pro Woche
3 = Einmal pro Woche
2 = 1 oder 2mal im Monat
1 = Weniger als einmal im Monat
0 = überhaupt nicht

- 2.1 Eine vollständige Erektion
(Versteifung des Glieds) beim
Aufwachen
- 2.2 Eine vollständige Erektion bei
sexuellen Fantasien oder
Tagträumen
- 2.3 Eine vollständige Erektion wenn
Sie eine sexuell erregende Person,
einen sexuell erregenden Film
oder ein sexuell erregendes Bild
ansehen
- 2.4 Eine vollständige Erektion bei der
Selbstbefriedigung
- 2.5 Eine vollständige Erektion in allen
Phasen eines normalen sexuellen
Reaktionszyklus (d.h. vom
Entkleiden und Vorspiel über den
Geschlechtsverkehr bis zum
Orgasmus)

ABSCHNITT III - SEXUELLE ERFAHRUNGEN

Wie oft haben Sie in den letzten 30 Tagen, oder seit Sie diesen Fragebogen zum letzten Mal ausgefüllt haben, folgende sexuelle Aktivitäten ausgeübt:

8 = 4mal täglich oder öfter
7 = 2-3mal täglich
6 = Einmal täglich
5 = 4-6mal pro Woche
4 = 2-3mal pro Woche
3 = Einmal pro Woche
2 = 1 oder 2mal im Monat
1 = Weniger als einmal im Monat
0 = Überhaupt nicht

- 3.1 Romantische oder erotische Bücher lesen oder romantische oder erotische Filme ansehen
- 3.2 Selbstbefriedigung
- 3.3 Küssen und Streicheln
- 3.4 Sexuelles Vorspiel
- 3.5 Geschlechtsverkehr, oraler Sex usw.

ABSCHNITT IV - ORGASMUS

Wie zufrieden waren Sie in den letzten 30 Tagen, oder seit Sie diesen Fragebogen zum letzten Mal ausgefüllt haben, mit dem Folgenden:

4 = Sehr
3 = Ziemlich
2 = Mäßig
1 = Wenig
0 = Überhaupt nicht

- | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| 4.1 mit Ihrer Fähigkeit zum Orgasmus | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4.2 mit der Stärke des Orgasmus | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4.3 mit der Dauer des Orgasmus | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4.4 mit der Länge der dabei ausgestoßenen Samenflüssigkeit | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4.5 mit dem Gefühl, ihren Orgasmus (den Zeitpunkt) kontrollieren zu können | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4.6 mit dem Gefühl der Entspannung und des Wohlbefindens nach dem Orgasmus | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |



ABSCHNITT V – SEXUELLES VERLANGEN & PARTNERSCHAFT

5.1 Wie ist Ihre **Idealvorstellung** zur Häufigkeit von Geschlechtsverkehr
(mit einem Partner/einer Partnerin ihrer Wahl)?

- 8 = 4mal täglich oder öfter
- 7 = 2-3mal täglich
- 6 = Einmal täglich
- 5 = 4-6mal pro Woche
- 4 = 2-3mal pro Woche
- 3 = Einmal pro Woche
- 2 = 1 oder 2mal im Monat
- 1 = Weniger als einmal im Monat
- 0 = Überhaupt nicht

5.2 Wie sehr waren Sie in diesem Zeitraum an Sex interessiert?

- 4 = Sehr
- 3 = Ziemlich
- 2 = Mäßig
- 1 = Wenig
- 0 = Überhaupt nicht

5.3 Wie zufrieden waren Sie in diesem Zeitraum mit der
persönlichen Beziehung zu Ihrem Sexualpartner /Ihrer Sexualpartnerin?

- 4 = Sehr
- 3 = Ziemlich
- 2 = Mäßig
- 1 = Wenig
- 0 = Überhaupt nicht

5.4 Wie würden Sie Ihre sexuelle Funktionsfähigkeit zur Zeit
im Allgemeinen beschreiben?

- 8 = Konnte nicht besser sein
- 7 = Sehr gut
- 6 = Gut
- 5 = Über dem Durchschnitt
- 4 = Ausreichend
- 3 = Etwas unzureichend
- 2 = Schlecht
- 1 = Sehr schlecht
- 0 = Könnte nicht schlechter sein

Anhang

Fragebogen zur Stimmungslage

Datum der Befragung:

Bei folgenden Fragen geht es um Ihre Stimmungen während der letzten 4 Wochen. Bitte geben Sie bei jeder Frage die Antwort an, die am ehesten wiedergibt, wie Sie sich in dieser Zeit gefühlt haben. Wie oft während der letzten 4 Wochen...

(Bitte pro Zeile eine Ziffer markieren)

	die gesamte Zeit	die meiste Zeit	einen Großteil der Zeit	manchmal	selten	nie
1. Fühlten Sie sich schwungvoll ?	1	2	3	4	5	6
2. Waren Sie sehr nervös ?	1	2	3	4	5	6
3. Fühlten Sie sich so niedergeschlagen, daß nichts Sie aufheitern konnte ?	1	2	3	4	5	6 !
4. Waren Sie ruhig und ausgeglichen ?	1	2	3	4	5	6
5. Hatten Sie viel Energie ?	1	2	3	4	5	6
6. Fühlten Sie sich entmutigt und einsam ?	1	2	3	4	5	6
7. Fühlten Sie sich ausgelaugt ?	1	2	3	4	5	6
8. Fühlten Sie sich glücklich ?	1	2	3	4	5	6
9. Fühlten Sie sich müde ?	1	2	3	4	5	8
10. Waren Sie reizbar ?	1	2	3	4	5	6
11. Konnten Sie sich gut konzentrieren ?	1	2	3	4	5	6
12. Fühlten Sie sich aggressiv ?	1	2	3	4	5	6
13. Fühlten Sie sich wohl/gut ?	1	2	3	4	5	6

8.3 Glossar

AE	Unerwünschte Wirkung
AP	Alkalische Phosphatase
BMI	Body mass index
CI	Koitus Interruptus
DHT	Dihydrotestosteron
E ²	Östradiol
ENG	Etonogestrel
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
fT	Freies Testosteron
GnRH	Gonadotropin Releasinghormon
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
γGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HDL	High density lipoprotein
i.m.	intramuskulär
LA	Last Assessment, Abschlussuntersuchung
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low density lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
M	Mittelwert
P	Wahrscheinlichkeit
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RR	Blutdruck (nach Riva-Rocci)
SHBG	Sexualhormon bindendes Globulin
SAE	Schwerwiegende unerwünschte Wirkung
T	Testosteron
TD	Testosterondecanoat
TE	Testosteronenanthat
TU	Testosteronundecanoat
WHO	World Health Organisation