

PRODUKT-

MONOGRAPHIE

TESTOGEL®

TESTOSTERON-DOSIERGEL 16,2 MG/G IM SPENDER

TESTOSTERON-GEL 16,2 MG/G IN BEUTELN

TESTOSTERON-GEL 10 MG/G IN BEUTELN

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	7
2.	Endokrinologie von Testosteron	9
2.1	Physiologische Wirkungen der Androgene	9
2.2	Biosynthese und Umwandlung von Testosteron	10
2.3	Die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse	11
3.	Männlicher Hypogonadismus	13
3.1	Definition	13
3.2	Ätiologie	13
3.3	Epidemiologie	16
3.3.1	Große Bevölkerungsstudien	17
3.3.2	Hypogonadismus und Begleiterkrankungen	22
3.4	Symptome	24
3.5	Testosteron-Bestimmung	27
4.	Testosteron-Therapie	31
4.1	Therapieziele	31
4.2	Erwünschte und unerwünschte Androgenwirkungen	31

4.3	Darreichungsformen	32
4.3.1	Orale Formulierungen	33
4.3.2	Bukkale und sublinguale Formulierungen	34
4.3.3	Intramuskuläre Injektionen	34
4.3.4	Implantate	35
4.3.5	Transdermale Pflaster	35
4.3.6	Gele, Cremes und Lösungen	36
5.	Testogel® 50 mg (Testosteron-Gel 1 % in Beuteln)	38
5.1	Chemisch-physikalische Charakteristik	38
5.2	Pharmakokinetik mit Testogel® (50 mg)	40
5.2.1	Resorption	40
5.2.2	Verteilung	46
5.2.3	Metabolismus	48
5.2.3.1	Dihydrotestosteron (DHT)	48
5.2.3.2	Estradiol	49
5.2.3.3	SHBG und gonadotrope Hormone	49
5.2.4	Ausscheidung	49
5.2.5	Besondere Patientenkollektive	49
5.2.6	Weitere Studien zur Pharmakokinetik	49

5.3	Untersuchungen zur Wirksamkeit von Testogel® (50 mg)	51
5.3.1	Testosteron-Konzentrationen	51
5.3.1.1	Sexualfunktion	56
5.3.1.2	Stimmung, Energie und Nervensystem	67
5.3.1.3	Körperzusammensetzung und Muskelkraft	71
5.3.1.4	Knochen	80
5.3.2	Compliance mit der Behandlung	83
5.4	Sicherheitsprofil	84
5.4.1	Unerwünschte Ereignisse	84
5.4.1.1	Zulassungsstudie	84
5.4.1.2	Studie zur Langzeitnachbeobachtung	86
5.4.1.3	Publizierte Studien	88
5.4.2	Schwerwiegende oder klinisch relevante unerwünschte Ereignisse, Todesfälle und Behandlungsabbrüche	91
5.4.3	Sicherheitsaspekte	96
5.4.3.1	Dermatologische Aspekte	96
5.4.3.2	Urogenitale Aspekte	97
5.4.3.3	Hämatologische Aspekte	100
5.4.3.4	Kardiovaskuläre Aspekte	103
5.4.3.5	Hepatische Aspekte	109
5.4.3.6	Übertragung durch Hautkontakt	109

5.5	Anwendung	110
6.	Testogel® Dosiergel und Testogel® 40,5 mg	112
6.1	Chemisch-physikalische Charakteristik	113
6.2	Pharmakokinetik	114
6.2.1	Resorption, Bioverfügbarkeit – Phase-I-Studien	114
6.2.2	Metabolismus	129
6.3	Untersuchungen zur Wirksamkeit und Sicherheit	133
6.4	Sicherheitsprofil	148
6.4.1	Unerwünschte Ereignisse	148
6.4.1.1	Phase-I-Studien	148
6.4.1.2	Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit	148
6.4.2	Spezielle Sicherheitsaspekte	153
6.4.2.1	Dermatologische Aspekte	153
6.4.2.2	Urogenitale Aspekte	153
6.4.2.3	Hämatologische Aspekte – HEAT-Studie	156
6.4.2.4	Übertragung durch Hautkontakt	157
6.5	Anwendung	168
7.	Zusammenfassung	170
8.	Referenzen	172



1 EINLEITUNG

Unter männlichem **Hypogonadismus** versteht man eine reduzierte oder fehlende Testosteron-Sekretion aus den Hoden.¹⁻⁴ Bei anlagebedingten oder im Kindesalter erworbenen Schädigungen der Hodenfunktion kommt es zu einer beeinträchtigten oder verzögerten Pubertätsentwicklung. Bei Manifestation im Erwachsenenalter kann es zu folgenden Anzeichen und Symptomen kommen:^{3,5}

Spezifische Symptome:

- **Verminderte Libido**
- **Abnahme spontaner/morgendlicher Erektionen**
- **Erektile Dysfunktion**

Weniger spezifische Symptome

- **Niedriges Energielevel**
- **Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit/Aktivität**
- **Motivationsverlust/Antriebslosigkeit**
- **Müdigkeit/Fatigue**
- **Stimmungsschwankungen/Depressivität**
- **Konzentrationsstörungen**
- **Hitzewallungen**

Weniger spezifische Anzeichen

- **Verminderte Körper-/Gesichtsbehaarung**
- **Abnahme des Hodenvolumens**
- **Erhöhter Körperfettanteil**
- **Abnahme von Muskelmasse**

- **Reduzierte Knochendichte/Osteoporose**
- **Viszerale Adipositas**
- **Schlafstörungen**

Testosteron-Mangel ist bei Männern mit Übergewicht, metabolischem Syndrom oder Typ-2-Diabetes sehr verbreitet.⁵⁻¹⁰ So weisen bis zu 50% der Männer mit metabolischem Syndrom oder einem Typ-2-Diabetes einen Testosteron-Mangel auf.⁸⁻¹² Zudem wurde mehrfach ein Zusammenhang zwischen Hypogonadismus, erektiler Dysfunktion und metabolischem Syndrom gezeigt.¹³

Eine verzögerte Pubertätsentwicklung ist meist konstitutionell bedingt und beruht seltener auf einem permanenten Hypogonadismus, wenngleich in beiden Fällen eine Testosteron-Behandlung, vor allem zur Induktion sekundärer Geschlechtsmerkmale, in Betracht zu ziehen ist.^{14,15} Während allerdings bei permanentem Hypogonadismus ein dauerhafter Testosteron-Ersatz zu verfolgen ist, bleibt die niedrigdosierte Testosteron-Behandlung bei konstitutioneller Entwicklungsverzögerung zeitlich begrenzt.¹⁵

Unabhängig vom Alter soll durch eine Testosteron-Therapie der Testosteron-Serumspiegel in den mittleren Normbereich angehoben werden.¹⁻⁴ Dies wirkt sich u.a. positiv auf die Lebensqualität, Libido, erektile Funktion, Stimmung, Körperzusammensetzung und Knochendichte aus.¹⁶⁻¹⁸

Ein Testosteron-Mangel kann mit verschiede-



denen Testosteron-Präparaten behandelt werden, beispielsweise Testosteron-Gelen wie Testogel®. Hierbei handelt es sich um ein klares, farbloses, wässrig-alkoholisches Gel mit 1 % oder 1,62 % Testosteron. Das 1,62 %-ige Gel wird auf die intakte Haut des Oberarm-Schulter-Bereiches aufgetragen, das 1 %-ige Gel kann aufgrund der größeren Gelmenge zusätzlich auf dem Bauch appliziert werden.

Das Präparat „Testogel® 50 mg transdermales Gel im Beutel“ mit 1 % Gel ist bereits seit 2003 auf dem deutschen Markt verfügbar. Ein Beutel enthält 5 g Gel mit 50 mg Testosteron. Die Standarddosis beträgt ein Beutel pro Tag. Testogel® Beutel mit 2,5 g Gel (entsprechend 25 mg Testosteron) wurden in Deutschland aufgrund der geringen Nachfrage 2018 vom Markt genommen.

Im Jahr 2017 kam „Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g Gel“ auf den deutschen Markt, gefolgt von „Testogel® 40,5 mg transdermales Gel im Beutel“ im Jahr 2022. Diese beiden Gele sind mit 1,62 % Testosteron höher konzentriert als die 50 mg Beutel. Ein Spender des Dosiergels enthält 88 g Gel. Es können mindestens 60 Pumphübe zu je 1,25 g Gel (entsprechend 20,25 mg Testosteron) entnommen werden. Bei der Standarddosis von zwei Pumphüben entsprechend 2,5 g Gel und 40,5 mg Testosteron einmal täglich reicht ein Dosierspender für mindestens einen Monat. Die 40,5 mg Beutel enthalten 2,5 g Gel mit 40,5 mg Testosteron. Die Standarddosis liegt bei einem Beutel pro Tag.

Bei hypogonadalen Männern führt eine adäquat dosierte transdermale Testosteron-Therapie zu Gesamttestosteron-Konzentrationen im Normbereich (ca. 12 bis 35 nmol/l).

Vor Beginn einer Therapie mit Testogel® müssen Kontraindikationen ausgeschlossen werden. Bei Männern mit Mamma- oder Prostatakarzinom bzw. entsprechendem Verdacht darf keine Testosteron-Gabe erfolgen.

Bei schwangeren Frauen oder Frauen, die schwanger werden können oder stillen, sollte jeglicher Kontakt mit Testogel® vermieden werden, um potenzielle fetale Schädigungen zu vermeiden. Daher sollten Testogel®-Patienten die Applikationsstellen nach dem Trocknen mit Kleidung bedecken und sich die Hände gründlich mit Wasser und Seife waschen, um eine Übertragung des Testosterons auf andere zu vermeiden.

Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen, die bei 1 % bis < 10 % der Behandelten im therapeutischen Dosisbereich von 2,5 g bis 10 g Gel täglich (Testogel® 50 mg Beutel) oder 1,25 g bis 5 g Gel täglich (Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g bzw. Testogel® 40,5 mg Beutel) auftraten, waren psychische Störungen (z.B. Stimmungsschwankungen, affektive Störung, gesteigerte Libido), Hautreaktionen an der Applikationsstelle (z.B. Akne, trockene Haut, Hautausschlag, Juckreiz) und erhöhte Laborwerte (Hämatokrit, Hämoglobin und Prostata-spezifisches Antigen). Weitere unerwünschte Arzneimittelreaktionen sind in den Fach- und Gebrauchsinformationen aufgeführt.



2.1

Physiologische Wirkungen der Androgene

Endogene Androgene, darunter Testosteron und sein Metabolit Dihydrotestosteron (DHT), haben in den einzelnen Lebensabschnitten unterschiedliche Funktionen. Während des Embryonalstadiums sind Androgene essenziell für die Differenzierung der männlichen Sexualorgane, einschließlich Prostata, Samenbläschen, Penis und Skrotum.^{19, 20, 21} In der Pubertät sind die Androgene zuständig für die Einleitung der Geschlechtsreife.¹⁴ Testosteron wird für die Stimulation des sexuellen Verhaltens und der Sexualfunktion benötigt, für die Samenproduktion und für die Ausbildung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale einschließlich der männlichen Haarverteilung (z. B. Gesichts-, Scham-, Brust- und Achselbehaarung), der Kehlkopfvergrößerung und der Dickenzunahme der Stimmbänder.²² Androgene sind auch verantwortlich für den Wachstumsschub in der Adoleszenz sowie für die spätere Beendigung des Längenwachstums, das durch den Verschluss der epiphysären Wachstumsfugen herbeigeführt wird.^{23, 24}

Im Erwachsenenalter werden Androgene für den Fortbestand der reproduktiven Gewebe und der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale benötigt.^{25, 26} Zusätzlich beeinflusst Testosteron die Muskelmasse und Muskelkraft, die Fettverteilung, die Knochenmasse und die Erythropoese ebenso wie die Libido und die erektile

Funktion.²⁷⁻³⁰ Darüber hinaus können Androgene den allgemeinen Stoffwechsel, die Stimmungslage und das Gefühl des Wohlbefindens beeinflussen.³¹

Somit spielen die Androgene nicht nur für Wachstum und Entwicklung des Mannes eine zentrale Rolle, sondern tragen während des gesamten Erwachsenenlebens auch zur Aufrechterhaltung der sekundären Geschlechtsmerkmale und wichtiger körperlicher Funktionen bei. Androgene haben wichtige physiologische Wirkungen unter anderem auf folgende Zielorgane:^{25, 27}

- **Reproduktive Gewebe**
- **Sexualfunktion und -verhalten**
- **Muskeln**
- **Knochen**
- **Haut und Haare**
- **Hämatologisches System**

Zwar verändern sich die biologischen Effekte der Androgene im Verlauf der einzelnen Lebensphasen, die Steuerung der Hormonproduktion in den Hoden und die Mechanismen der Hormonwirkungen bleiben jedoch in allen Stadien nahezu unverändert, von der intrauterinen Lebensphase bis ins hohe Alter.³²



2.2 Biosynthese und Umwandlung von Testosteron

Testosteron, das wichtigste Androgen im Plasma von Männern, wird vor allem in den Hoden (95 %), in weit geringerem Ausmaß auch in der Nebennierenrinde aus Cholesterin synthetisiert.^{33, 34} Umgekehrt kann das Vorläufermolekül Cholesterin in den Leydig-Zellen de novo synthetisiert oder aus Plasma-Lipoproteinen gewonnen werden. Täglich werden etwa 6 mg Testosteron aus den Hoden in das Plasma sezerniert. Testosteron muss ständig neu synthetisiert werden, da es nicht gespeichert werden kann.³⁴

Im Plasma wird Testosteron, sobald es in den Kreislauf gelangt ist, gebunden an das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG),

an Albumin oder andere Proteine transportiert; nur ein kleiner Anteil liegt frei (1 bis 3 % und in dynamischem Gleichgewicht mit den gebundenen Fraktionen vor.³⁴ Zirkulierendes Testosteron wird in Zielgeweben und -organen, u.a. im reproduktiven Gewebe und der Haut, die das Enzym 5 α -Reduktase enthalten, vor allem in DHT umgewandelt. In anderen Organen, darunter Brustgewebe, Gehirn, Leber, Blutgefäße und Knochen, wird Testosteron mittels des Enzyms Aromatase zu Estradiol (E2) metabolisiert (Abb. 1).^{22, 34} In einigen Geweben hängt die Aktivität des Testosterons von seiner Reduktion zu DHT ab, das ebenfalls an den Androgen-Rezeptor im Zytosol bindet. Der Steroid-Rezeptor-Komplex wird anschließend in den Zellkern überführt, wo die Transkription und die Androgen bedingten zellulären Veränderungen eingeleitet werden.³⁵

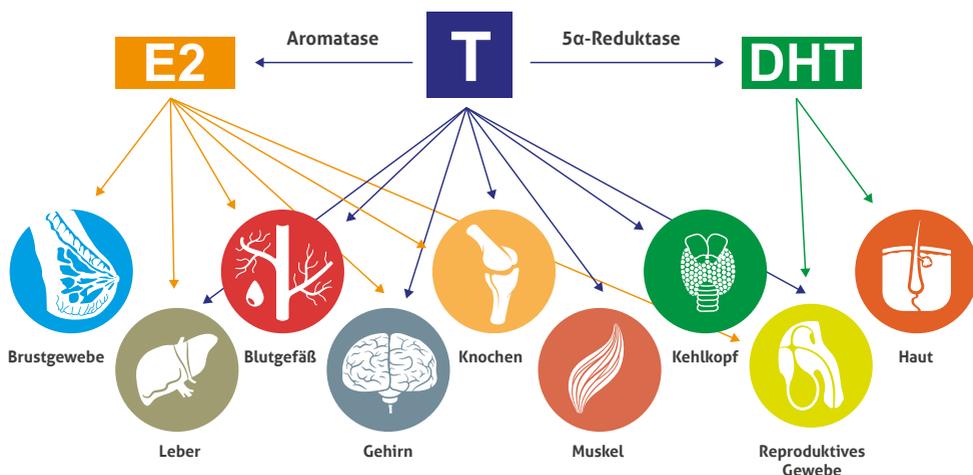


Abb. 1: Zielorgane des Testosterons und seiner Metabolite. DHT: Dihydrotestosteron; E2: Estradiol; T: Testosteron.

2.3 Die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse

Die Testosteron-Produktion wird über die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse kontrolliert (Abb. 2).³⁶ Die pulsatile Freisetzung des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) aus dem Hypothalamus stimuliert die Hypophyse, das luteinisierende Hormon (LH) und das Follikel-stimulierende Hormon (FSH) zu sezernieren. Bei Männern haben diese Gonadotropine vor allem folgende Funktionen: LH stimuliert die Leydig-Zellen, Testosteron zu sezernieren, und fördert das Hodenwachstum, während FSH und Testosteron zusammen die Spermienproduktion und -reifung steuern.^{36,37}



Testosteron und Estradiol regulieren die Sekretion von LH und FSH, indem sie den Hypothalamus und die Hypophyse über eine negative Rückkopplung hemmen (Abb. 2).³⁶ Testosteron kann im Gehirn und in der Hypophyse in Estradiol umgewandelt werden. Außerdem wird die Freisetzung von FSH selektiv durch Inhibin gehemmt, ein Polypeptid, das in den Sertoli-Zellen der Hoden gebildet wird, und durch Activin, eine Untereinheit von Inhibin, stimuliert.³⁶

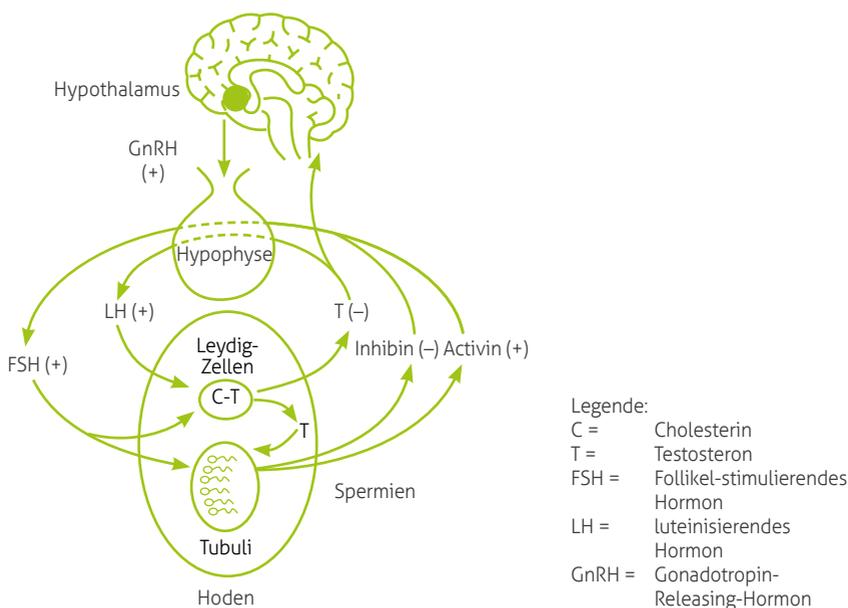


Abb. 2: Die Hypothalamus-Hypophysen-Hoden-Achse.
Modifiziert nach Griffin/Wilson.³⁶



3 MÄNNLICHER HYPOGONADISMUS

3.1

Definition

Unter männlichem Hypogonadismus versteht man eine hormonale Unterfunktion der Hoden einschließlich der daraus resultierenden **Symptome**. Da dies im Wesentlichen eine reduzierte oder fehlende Testosteron-Sekretion betrifft, kann auch der Begriff „symptomatischer Testosteron-Mangel“ verwendet werden, um die klinische Relevanz, die mit einer fehlenden Stimulation Androgenabhängiger Gewebe einhergeht, besser zu verdeutlichen.

3.2

Ätiologie

Der männliche Hypogonadismus ist die Folge einer fehlenden oder unzureichenden Testosteron-Sekretion. Der Testosteron-Mangel kann infolge von organischen Schäden auftreten, darunter solche, die die Hoden betreffen (primärer Hypogonadismus), oder solche, die mit einer verminderten Stimulation der Hoden durch Gonadotropine in Zusammenhang stehen (sekundärer Hypogonadismus). Ein solcher organisch bedingter Hypogonadismus ist nicht reversibel und wird auch als klassischer Hypogonadismus bezeichnet.

Zudem kann ein Testosterondefizit auch durch eine funktionelle Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse bedingt sein (funktioneller Hypogonadismus). Häufig handelt es sich um eine Mischform eines primären und sekundären Hypogonadismus, die mit metabolischen Störungen, insbesondere der Zunahme von viszeralem

Bauchfett, zusammenhängt. Ein funktioneller Hypogonadismus ist potenziell reversibel.³⁶⁻⁴⁰

Der **primäre Hypogonadismus** beruht auf einer Dysfunktion der Hoden selbst, und er manifestiert sich vor allem durch eine mangelhafte Testosteron-Produktion und Spermiogenese. Da die Rückkopplung zum Hypothalamus und zur Hypophyse fehlt, kommt es zu erhöhten LH- und FSH-Spiegeln. Als Ursachen für eine primäre Hodeninsuffizienz oder einen hypergonadotropen Hypogonadismus können genetische Defekte oder Entwicklungsstörungen infrage kommen (z. B. Klinefelter-Syndrom), oder er ist die Folge erworbener Ursachen (z. B. virale Orchitis, schwere Formen einer Varikozele).^{36, 40}

Bei dem **sekundären Hypogonadismus** liegt die Störung in der dem Hoden übergeordneten hormonellen Regulation und zeigt sich in einer verminderten Stimulation potenziell normaler Hoden. Er ist charakterisiert durch erniedrigte LH- und FSH-Spiegel sowie durch eine verminderte Spermiogenese. Der hypogonadotrope Hypogonadismus kann angeborene (z. B. Kallmann-Syndrom) oder erworbene (z. B. Hypophysenadenom) Gründe haben.³⁶⁻⁴⁰

Der **funktionelle Hypogonadismus** wird als kombinierte Dysfunktionalität von zentralen und peripheren Regelmechanismen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse gesehen und steht meist im Zusammenhang mit viszeralem Bauchfett. In diesen Fettzellen finden inflammatorische Prozesse statt, als Folge treten Komorbiditäten auf. Hierzu



zählen insbesondere typische Volkskrankheiten wie Adipositas, Typ-2-Diabetes, Fettstoffwechselstörungen und Hypertonie.³⁸⁻⁴⁰

Der funktionelle Hypogonadismus wird teilweise immer noch als Altershypogonadismus bezeichnet. Nach neueren Erkenntnissen ist jedoch nicht das Alter per se die

Ursache, sondern Komorbiditäten, deren Inzidenz im Alter höher ist (z.B. Adipositas, Typ-2-Diabetes). Vermittelt wird die Wirkung durch inflammatorische Prozesse und Leptinausschüttungen aus dem viszeralen Fettgewebe. Hauptursachen verschiedener Hypogonadismus-Formen sind untenstehend zusammengefasst (Tab. 1).³⁸⁻⁴⁰

Tab. 1: Hauptursachen des männlichen Hypogonadismus³⁸⁻⁴⁰

Klassischer primärer Hypogonadismus	Klassischer sekundärer Hypogonadismus	Funktioneller Hypogonadismus (primär, sekundär od. kombiniert)
Anorchie (Fehlen / vollständige Funktionsuntüchtigkeit beider Hoden)	Idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus	Viszerales Übergewicht / Adipositas
Hodenhochstand	Kallmann-Syndrom	Stoffwechselstörungen (z.B. Typ-2-Diabetes, metabolisches Syndrom, Fettstoffwechselstörung)
Zustand nach Orchitis	Hypophysenadenome	
Klinefelter-Syndrom, 47,XXY	Hämochromatose	
(Zustand nach) Hodentumor	Zentrale Ischämie	Chronisch entzündliche Erkrankungen (z.B. COPD, Morbus Crohn, Psoriasis, rheumatoide Arthritis)
Zustand nach Hodenverletzungen	Zerebrales Trauma	
Zustand nach Hodenbestrahlung	Radiatio zentraler Strukturen	Niereninsuffizienz
Zustand nach Chemotherapie	Kachexie (pathologischer Gewichtsverlust)	Bestimmte Medikamente (z.B. Opioide, Kortikosteroide)

In den meisten Fällen ist ein erst im Erwachsenenalter diagnostizierter Hypogonadismus⁴¹ erworben und steht in Beziehung zu metabolischem Syndrom und Adipositas,^{42, 43} chronisch-entzündlichen Erkrankungen (z.B. COPD, Morbus Crohn, Psoriasis),

Lebensstilfaktoren und Arzneitherapie.^{40, 44} Ein Hypogonadismus kann sich auch im Rahmen anderer Erkrankungen entwickeln. Hierzu zählen das erworbene Immunschwäche-Syndrom (AIDS), Sichelzellanämie, Leberzirrhose oder Niereninsuffizienz.⁴⁵⁻⁴⁷



Medikamente, die zu einem Hypogonadismus beitragen können, sind z. B. Ketonazol, Glukokortikoide, Opioide, Spironolacton, Estrogene, Gestagene, GnRH-Analoga, Cimetidin, Phenytoin, Carbamazepin und Flutamid.^{38, 48, 49} Auch der Tyrosinkinasehemmer Crizotinib kann zu symptomatischem Testosteron-Mangel führen.⁵⁰

Anders als bei Frauen, bei denen mit dem Eintritt der Menopause die Hormonproduktion der Ovarien erlischt, existiert bei Männern keine „Andropause“ (Synonyme: Männliche Wechseljahre, Klimakterium virile).⁴⁰ In einer Studie aus 2014 wurden die Gesamttestosteron-Werte von 10.098 gesunden Männern zwischen 3 und 88 Jahren ausgewertet. Über die Lebensspanne zeigte sich, dass im Durchschnittsalter von 19 Jahren ein Spitzenwert für das Gesamttestosteron von 15,4 nmol/l (Mittelwert) erreicht wurde, der dann bis zum Alter von 40 Jahren auf 13,0 nmol/l abfiel. Mit zunehmendem Alter bis ins hohe Alter fanden sich danach keine Hinweise auf ein weiteres Absinken des Gesamttestosterons – lediglich die Schwankungsbreite der Werte nahm zu.⁵¹

Im Gegensatz dazu wurde zuvor in epidemiologischen Studien beobachtet, dass bei Männern ab ca. dem 40. Lebensjahr der Testosteron-Serumspiegel langsam sinkt (1 bis 2 % pro Jahr).^{49, 52} Jedoch ist mittlerweile bekannt, dass hierfür nicht das Alter per se, sondern andere Faktoren, insbesondere altersassoziierte Komorbiditäten und ein

ungesunder Lebensstil, dafür verantwortlich sind.⁴⁰

Nicht alle Männer mit einem niedrigen Testosteron-Spiegel haben zusätzlich klinische Merkmale und Beschwerden eines Hypogonadismus.^{54, 55} Daher besteht ein allgemeiner Konsens darüber, dass Männer mit niedrigen Testosteron-Werten nur dann behandlungsbedürftig sind, wenn gleichzeitig klinische **Symptome** eines Testosteron-Mangels vorliegen.¹⁻⁴

In einer britischen Datenanalyse aus dem Jahr 2022 wurde der Frage nachgegangen, welche Männer eher von niedrigen Testosteron-Werten betroffen sind. Im Rahmen der Analyse wurden Daten von 5.592 Männern zwischen 16 und 90 Jahren ausgewertet. Dabei zeigte sich unter anderem, dass über die gesamte Altersspanne hinweg eine inverse Korrelation zwischen Testosteron-Wert und Body-Mass-Index (BMI) bestand, insbesondere ab einem Alter von 30 Jahren. In Bezug auf die Änderung der Testosteron-Spiegel mit zunehmendem Alter zeigte sich folgendes Bild: Männer mit Anfang bis Mitte 20 hatten die höchsten Werte. Diese sanken bis zu einem Alter von etwa 40 kontinuierlich leicht ab und blieben danach bis zu einem Alter von rund 80 Jahren ungefähr konstant. Dabei hatten normalgewichtige Männer (BMI zwischen 18,5 und < 25 kg/m²) höhere Testosteron-Werte als adipöse Männer (BMI zwischen 30 und 40 kg/m²).⁵³



3.3 Epidemiologie

Die Prävalenz des Testosteron-Mangels ist abhängig von der untersuchten Population und von diagnostischen Kriterien.^{54, 55, 56} Aufgrund der variablen klinischen Ausprägung sowie der geringen Spezifität der Anzeichen und **Symptome** kann der männliche Hypogonadismus einer Diagnose und Behandlung entgehen.⁵⁷ Zu diesen Anzeichen und Symptomen gehören depressive Verstimmungen, Müdigkeit oder nachlassende Ausdauer, Verlust von Muskelmasse und der **Muskelkraft** sowie die Zunahme von viszeralem Fett.¹⁻⁴

Das Klinefelter-Syndrom ist die häufigste Chromosomenstörung bei Männern sowie die häufigste kongenitale Form des primären Hypogonadismus und tritt bei männlichen Neugeborenen mit einer Prävalenz von 0,1–0,2 % auf.⁵⁸ Die betroffenen Jungen tragen ein zusätzliches X-Chromosom (XXY), das zu den klassischen Zeichen wie zu kleinen Hoden, Infertilität infolge der beeinträchtigten Spermio-genese, geringer Körperbehaarung, Hochwuchs und Gynäkomastie führt. Aufgrund der hohen Variabilität der klinischen Ausprägung und von Mosaikformen kann sich die Erkrankung jedoch untypisch oder inkonsistent darstellen.⁵⁸ Eine dänische Registerstudie ergab, dass das Klinefelter-Syndrom nur bei 25 % der betroffenen männlichen Erwachsenen diagnostiziert wird, drei Viertel der Fälle bleiben offenbar unerkannt.⁵⁹

Ein Klinefelter-Syndrom ist mit Hypogonadismus, abdominaler Adipositas, metabolischem Syndrom und Typ-2-Diabetes assoziiert.^{58, 60}

Weitaus häufiger sind erworbene Formen des Hypogonadismus, insbesondere bei Übergewicht, Typ-2-Diabetes, Hypertonie und Hyperlipidämie, wovon 40 bis 50 % der Männer betroffen sind.^{10, 49, 61}

Im Rahmen einer Studie zeigte sich zudem, dass rund jeder vierte Mann um die 60 Jahre in deutschen Hausarztpraxen einen Testosteron-Mangel hat.⁶² Darüber hinaus wird von der Hälfte der Männer über 40 Jahre eine erektile Dysfunktion in mehr oder weniger stark ausgeprägter Form angegeben.⁶³ In einer prospektiven britischen Untersuchung wurden bei 124 Männern mit erektiler Dysfunktion im mittleren Alter von 50 Jahren (Spanne 16–76 Jahre) in 27 % der Fälle niedrige Testosteron-Werte und in 40 % der Fälle ein metabolisches Syndrom bestimmt.⁶⁴ Der Zusammenhang von Hypogonadismus, erektiler Dysfunktion und metabolischem Syndrom wurde bereits mehrfach gezeigt.^{6, 65, 66}

Männer mit niedrigem Testosteron-Spiegel haben vermehrt Osteoporose⁶⁷ und ein erhöhtes Frakturrisiko.^{68, 69} Der männliche Hypogonadismus gilt als häufige sekundäre Ursache für Osteoporose bei Männern, die ihrerseits aufgrund des erhöhten Frakturrisikos eine erhebliche Morbidität, Mortalität und Behinderung verursacht.⁷⁰



3.3.1 Große Bevölkerungsstudien

Im Rahmen der *Massachusetts Male Aging Study* war bei 1.709 meist weißen US-amerikanischen Männern im Alter zwischen 39 und 70 Jahren Ende der 1980er Jahre überzeugend nachgewiesen worden, dass der Gesamttestosteron-Spiegel mit dem Alter sinkt.⁷¹ Aufgrund einer altersabhängigen Zunahme des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG), des Haupttransportproteins für Testosteron im Serum, um 1,2 % pro Jahr fiel in dieser Querschnittstudie die Abnahme des freien Testosterons um 1,2 % pro Jahr deutlich stärker aus als die Abnahme des Gesamttestosterons um 0,4 % pro Jahr. Der Abfall pro Jahr Lebensalter unterschied sich nicht signifikant bei Männern, die gesund waren, und solchen, die unter Übergewicht oder einer chronischen Krankheit litten bzw. die verschreibungspflichtige Medikamente einnahmen. Gesunde Männer in allen Altersklassen hatten jedoch etwa 10–15 % höhere Androgenspiegel.

Bei einer Folgeuntersuchung nach durchschnittlich 9 Jahren zeigte sich im Zeitverlauf bei den 1.156 noch erreichbaren und mittlerweile 50–80-jährigen Männern:⁷²

- **ein Abfall des Gesamttestosterons um 1,6 % jährlich (95 %-Vertrauensintervall 1,3–2 %),**
- **ein Abfall des freien Testosterons um 2,8 % jährlich (95 %-Vertrauensintervall 2,3–3,2 %),**

- **und eine Zunahme des SHBG um 1,3 % jährlich (95 %-Vertrauensintervall 0,8–1,6 %).**

Der beschleunigte Testosteron-Abfall in dieser und folgender Längsschnittuntersuchungen wurde als eine Kombination aus den Effekten des Alterns sowie der Verschlechterung des Gesundheitszustands der Männer interpretiert.⁵²

Im Jahr 2004 wurden die Daten der *Massachusetts Male Aging Study* für die Bestimmung der bevölkerungsbezogenen Prävalenz und Inzidenz des symptomatischen Testosteron-Mangels bei Männern im mittleren und fortgeschrittenen Alter genutzt.⁵⁴ Altersabhängig wurde die Häufigkeit des kombinierten Auftretens von klinischen Anzeichen/**Symptomen** (Libidoverlust, erektile Dysfunktion, Depression, Lethargie, Konzentrationsschwierigkeiten, Schlafstörungen, Reizbarkeit und depressive Verstimmung) und niedrigen Testosteron-Konzentrationen im Serum bestimmt. Der Androgenmangel war definiert als mindestens 3 Anzeichen/Symptome und ein Gesamttestosteron-Spiegel < 2 ng/ml (6,94 nmol/l) oder mindestens 3 Anzeichen/Symptome und ein Gesamttestosteron-Spiegel von 2–4 ng/ml (6,94–13,88 nmol/l) und < 89,1 pg/ml (0,3092 nmol/l) freies Testosteron. Zunächst schlossen 1.709 Männer in den Jahren 1987 bis 1989 die Eingangsuntersuchungen ab. Die Studie war so angelegt, dass eine gleich große Anzahl von Männern im Alter von 40–49 Jahren (n = 564), 50–59 Jahren



(n = 565) und 60–70 Jahren (n = 579) rekrutiert wurden. Aus der ursprünglichen Kohorte beendeten 1.156 Männer zwischen 1995 und 1997 die zweite Untersuchung;⁵⁴ 853 schlossen die dritte Untersuchung zwischen 2002 und 2004 ab.⁷³

Bei der Eingangsuntersuchung gab es 102 Fälle mit Androgenmangel, was einer grob geschätzten Prävalenz von 6 % entspricht. Bei der zweiten Untersuchung nach im Mittel 9 Jahren hatte sich diese Prävalenz auf 12,3 % verdoppelt. Unter den Männern ohne Androgenmangel bei der Eingangsuntersuchung entwickelten 111 bis zur zweiten Untersuchung einen Androgenmangel, entsprechend einer groben Inzidenzrate von 12,3 Fällen pro 1.000 Personennjahre. Bei Übertragung dieser Ergebnisse auf die männliche Bevölkerung der USA im Alter von 40–69 Jahre schätzten die Autoren, dass pro Jahr 481.000 neue Fälle von Androgenmangel auftreten könnten.⁵⁴ Die Auswertung über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum von etwa 15 Jahren ergab, dass die Wahrscheinlichkeit, einen Androgenmangel festzustellen, bei Männern, die zuvor einen Androgenmangel aufwiesen, drei- bis viermal höher war als bei denen, die keinen hatten (Odds Ratio 3,8).⁷³ Es gab jedoch, insbesondere unter den jüngeren und schlankeren Männern, auch eine hohe Remissionsrate. Die Prävalenz des Androgenmangels stieg mit dem Alter und dem Body-Mass-Index

signifikant an.^{52, 54, 73} Zudem wurden Hinweise auf einen neuartigen, altersunabhängigen Rückgang der Gesamttestosteronspiegel gefunden, der keine Folge der Gesundheits- und Lifestyle-Trends zu sein scheint.⁷⁴

Der Abfall des Gesamttestosterons und der Anstieg des SHBG mit dem Lebensalter war auch in einer weiteren umfangreichen Längsschnittuntersuchung, der *Baltimore Longitudinal Study on Aging*, an 890 meist weißen US-amerikanischen Männern im Alter von 22–91 (durchschnittlich 54) Jahren gezeigt worden.⁷⁵ In dieser Studie wurden aus den Testosteron-Werten der Männer im Alter von 22–45 Jahren eigene Referenzwerte für das Gesamttestosteron und den freien Testosteron-Index (als Quotienten aus Gesamttestosteron und SHBG) gebildet. Werte von 2 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts gesunder jüngerer Männer wurden als Indikatoren für einen Hypogonadismus gewertet. Es ergaben sich Schwellenwerte von 11,3 nmol/l (3,25 ng/ml) für Gesamttestosteron und 0,153 für den Quotienten Gesamttestosteron/SHBG. Anhand dieser beiden Kriterien Gesamttestosteron bzw. freier Testosteron-Index wurden 12 % bzw. 9 % der 50–59-Jährigen, 19 % bzw. 34 % der 60–69-Jährigen, 28 % bzw. 68 % der 70–79-Jährigen sowie 49 % bzw. 91 % der 80–89-Jährigen als hypogonad charakterisiert (Abb. 3).

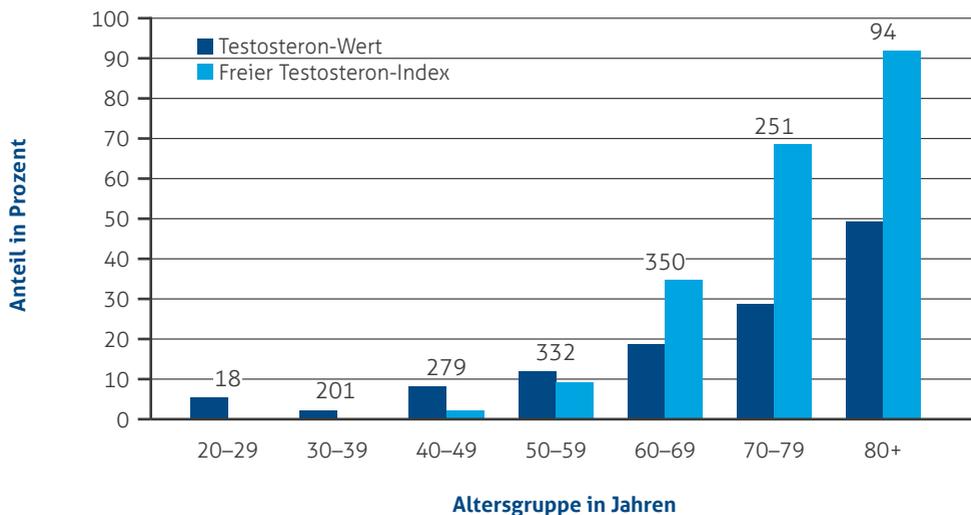


Abb. 3: Altersabhängiger Hypogonadismus in der *Baltimore Longitudinal Study on Aging*.⁷⁵ Die Höhe der Balken zeigt den prozentualen Anteil der Männer der Dekade mit mindestens einem Testosteron-Wert < 11,3 nmol/l (3,25 ng/ml) oder einem freien Testosteron-Index (Verhältnis T:SHBG) < 0,153.

In der Querschnittstudie zu Hypogonadismus bei Männern (HIM, 2006) wurden Daten zur Prävalenz des Hypogonadismus bei Männern im Alter von 45 Jahren oder mehr mitgeteilt, die ihren ihren Hausarzt bzw. ihre Hausärztin aus unterschiedlichsten Gründen aufsuchten.⁶¹ Insgesamt rekrutierten 95 US-amerikanische Arztpraxen 2.165 Patienten. Für die Eignungsprüfung war es notwendig, eine einmalige morgendliche Blutprobe abzunehmen und einen medizinischen Fragebogen zur Anamnese sowie zu Anzeichen und **Symptomen** des Hypogonadismus auszufüllen. Ein Hypogonadismus war entsprechend der Empfehlungen der Amerikanischen Fachgesellschaft klinischer Endokrinologen als ein Gesamttestosteron-Spiegel von < 3 ng/ml (10,41 nmol/l) definiert. In 80 Fällen war die Diagnose eines Hypogonadismus bereits zuvor gestellt worden und der Patient hatte eine Testosteron-Behandlung erhalten. Als hypogonadal wurden 836 Männer diagnostiziert, mit einer Gesamtprävalenz von 38,7% (95 %-Vertrauensintervall 36,6–40,7%).



In Abb. 4 ist die altersspezifische Prävalenz des Hypogonadismus dargestellt. Die Odds Ratio als Maß des relativen Risikos für einen Hypogonadismus war bei Patienten mit bestimmten Gesundheitsmerkmalen signifikant erhöht (Tab. 2).

Die Auswertung der Daten zu Symptomen des Hypogonadismus ergab, dass zwei Drittel der unbehandelten Männer mit niedrigem Testosteron mindestens eins oder mehrere Symptome des Hypogonadismus aufwiesen. Auf dieser Grundlage liegt die geschätzte Prävalenz des symptomatischen Hypogonadismus bei 8,6 Millionen unter den Männern, die 45 Jahre oder älter sind und jährlich eine Hausarztpraxis aufsuchen.

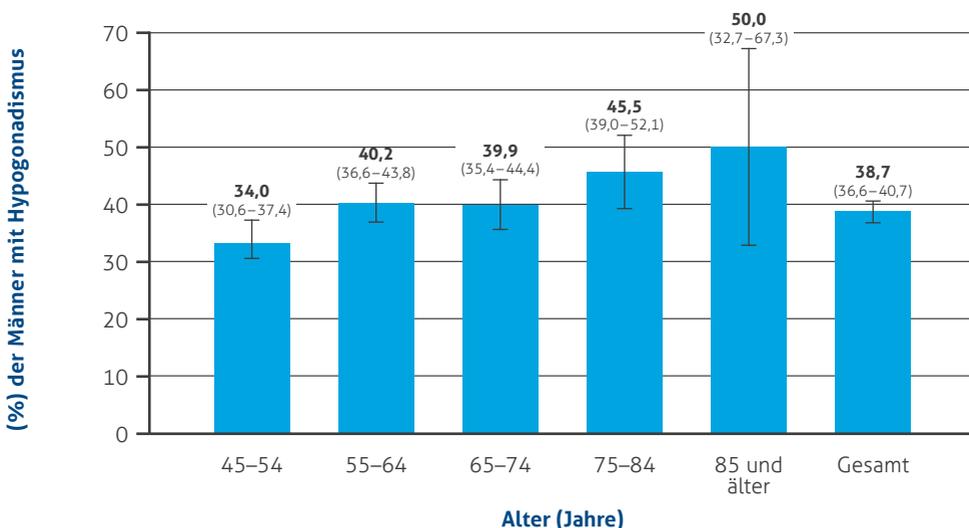


Abb. 4: Altersspezifische Prävalenz des Hypogonadismus (Gesamttestosteron < 3 ng/ml) bei Männern über 45 Jahre, die einen ambulanten Termin vor allem bei Allgemeinärzten/Allgemeinärztinnen und Internisten/Internistinnen wahrnehmen (nach ⁶¹).



Tab. 2: Odds Ratio für Hypogonadismus in Verbindung mit Gesundheitsmerkmalen (nach⁶¹).

Gesundheitsmerkmal	Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)
Alter ≥ 65 Jahre Zunahme pro 10 Jahre	1,26 (1,08–1,28) 1,21 (1,10–1,34)
Body-Mass-Index ≥ 25 kg/m ²	2,74 (2,07–3,07)
Bestehende Symptomatik(en) Zunahme pro 10 Jahre	1,33 (1,11–1,61)

Die *Boston Area Community Health (BACH)*-Umfrage von 2007, die an 1.475 Männern im Alter zwischen 30 und 79 Jahren durchgeführt wurde, ergab eine grob geschätzte Gesamtprävalenz des symptomatischen Androgenmangels von 5,6%.⁵⁵ Die Diagnose beruhte auf 2 Blutproben, die im Abstand von 30 Minuten abgenommen wurden. Die Prävalenz war in der höchsten Altersgruppe (70–79 Jahre) signifikant ($p < 0,05$) höher als bei jüngeren Männern (18,4% vs. 3,1–7,0%). Die weitere Analyse der Männer mit Androgenmangel zeigte, dass der weitaus größte Teil (88%) trotz ausreichenden Zugangs zu medizinischer Versorgung nicht behandelt wurde.⁵⁷



3.3.2

Hypogonadismus und Begleiterkrankungen

Im Ergebnis zeigte die HIM-Studie, dass Männer mit Hypogonadismus mit höherer Wahrscheinlichkeit unter Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und Adipositas leiden als eugonadale Männer (Abb. 5).⁶¹

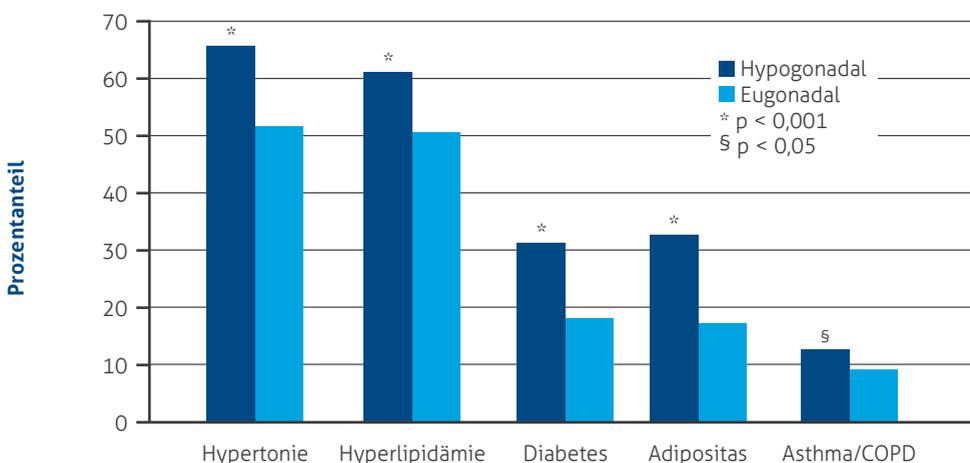


Abb. 5: Medizinische Begleiterkrankungen bei hypogonadalen und eugonadalen Männern (nach⁶¹).

Das metabolische Syndrom umfasst eine Gruppe metabolischer Störungen, vor allem Übergewicht (insbesondere viszerale Adipositas, das heißt vermehrter Bauchumfang), Insulinresistenz (gestörte Nüchternblutglukose), Dyslipidämie (erhöhte Triglyzeride und vermindertes HDL-Cholesterin) sowie erhöhter Blutdruck, die mit einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Typ-2-Diabetes verbunden sind.^{76,77} Bei Männern mit metabolischem Syndrom treten vermehrt niedrige Testosteron-Spiegel auf.^{6,8} In einer bevölkerungsbezogenen Längsschnittstudie an 702 Männern im mittleren Alter zeigten Männer mit Testosteron-Konzentrationen im untersten Viertel ein etwa 2-fach erhöhtes Risiko, in einer Nachbeobachtungszeit von im Mittel 11 Jahren ein metabolisches Syndrom



zu entwickeln.⁷⁸ Niedrige Testosteron-Spiegel haben demnach prognostische Bedeutung für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms in der Zukunft und können daher ein Frühwarnzeichen für Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen.^{6, 7, 78}

Ebenso haben niedrige Testosteron-Werte eine prognostische Bedeutung für das spätere Auftreten von Typ-2-Diabetes.⁷⁹⁻⁸¹ Bei bis zu 50 % der Männer mit Typ-2-Diabetes wurde ein Hypogonadismus (Testosteron-Werte < 12 nmol/l und klinische Symptomatik) festgestellt.^{10, 82} Die European Association of Urology (EAU) sowie die Internationale Gesellschaft für Studien über den Alternden Mann (ISSAM) empfehlen daher bei Männern mit Typ-2-Diabetes eine Testosteron-Bestimmung.²⁻⁴

Im Jahr 2021 wurden die Ergebnisse der T4DM (Testosterone for Diabetes Mellitus)-Studie⁸³ publiziert. Dabei handelt es sich um eine in Australien durchgeführte randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Phase-IIIb-Studie. Untersucht wurden 1.007 Männer im Alter zwischen 50 und 74 Jahren über einen Zeitraum von zwei Jahren, die einen Bauchumfang von mindestens 95 cm und niedrige Serum-Testosteron-Spiegel aufwiesen, aber unter keinem manifesten Hypogonadismus litten. Ziel der Studie war es herausfinden, ob eine Testosteron-Behandlung den Progress eines Prädiabetes zu einem Typ-2-Diabetes (T2D) verhindern oder eine frühe T2D-Diagnose rückgängig machen kann, und zwar über die Auswirkungen eines Lebensstil-

programms hinaus.⁸³

Alle eingeschlossenen Männer waren Prädiabetiker oder neu diagnostizierte Typ-2-Diabetiker mit Testosteron-Werten ≤ 14 nmol/l. Sie erhielten über zwei Jahre alle 12 Wochen entweder eine langwirksame Depotinjektion mit Testosteron-Undecanoat (Nebido®; n = 504) oder eine Placebo-Injektion (n = 503). Zudem nahmen alle an einem Lebensstilprogramm teil. Es zeigte sich, dass in der Testosteron-Gruppe der Anteil an Männern mit einem manifesten T2D nach zwei Jahren kleiner war als in der Placebo-Gruppe (12 % vs. 21 %; p = 0,0007). Allerdings wurde bei 22 % der Männer ein unerwünschter Anstieg des Hämatokrits auf ≥ 54 % beobachtet, unter Placebo war dies nur bei 1 % der Fall. Ursächlich für diesen hohen Anteil von Patienten mit einem Hämatokrit ≥ 54 % war die Tatsache, dass während des Studienverlaufs auf eine individuelle Dosisanpassung verzichtet wurde.⁸³

Abnormal hohe Hämatokritwerte – eine der bekanntesten Nebenwirkungen einer Testosteron-Therapie – treten bekanntlich in der Regel nur selten auf, wenn durch die Behandlung Testosteron-Spiegel bis zum mittleren Normbereich erzielt werden.²

Wären im Rahmen der T4DM-Studie individuelle Dosisanpassungen in Form von Verlängerungen des Injektionsintervalls erfolgt oder hätten die Männer stattdessen ein individuell dosierbares Testosteron-Gel verwendet, wäre der Anteil an Patienten mit unerwünscht hohen Hämatokrit-Anstiegen vermutlich deutlich niedriger ausgefallen.



Männer mit Prädiabetes bzw. neu diagnostiziertem T2D können entsprechend der Ergebnisse der T4DM-Studie von einer längerfristigen Testosteron-Therapie profitieren. Besonders interessant war zudem ein Vergleich mit dem Antidiabetikum Metformin: Der antidiabetische Effekt von Testosteron sei in der Studie sogar größer gewesen als der von Metformin im „Diabetes Prevention Program“, so die Autoren.⁸³

Die Beziehungen zwischen Typ-2-Diabetes, metabolischem Syndrom und Hypogonadismus sind jedoch komplex und bedürfen weiterer Untersuchung, insbesondere auch bezüglich der Effekte einer Testosteron-Therapie.²⁻⁴

3.4 Symptome

Die klinischen Manifestationen des Hypogonadismus hängen sowohl vom Alter bei Krankheitsbeginn als auch von der Ursache, dem Schweregrad und der Dauer des Mangels ab (Tab. 3).^{2, 48, 87, 88} Zwar sind die körperlichen Untersuchungsbefunde bei erwachsenen Männern mit Hypogonadismus meist normal, jedoch lassen sich nicht selten eine Gynäkomastie⁸⁹, eine reduzierte Gesichts- und Körperbehaarung sowie kleine, weiche Hoden finden.^{90, 91} Das Hodenvolumen ist bei hypogonadalen und älteren Männern reduziert.^{92, 93}

In den Empfehlungen der Internationalen Gesellschaft für Studien über den Alternden Mann (ISSAM)⁴ wird ausgeführt, dass die

Diagnose eines Hypogonadismus das Vorliegen charakteristischer Symptome und Anzeichen in Kombination mit erniedrigten Serumkonzentrationen von Gesamttestosteron oder freiem Testosteron erfordert. Auch die klinische Praxisleitlinie der Gesellschaft für Endokrinologie der USA sowie die beiden Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) empfehlen die Diagnosestellung eines Hypogonadismus anhand persistierender Symptome und Anzeichen, die einen Testosteron-Mangel nahelegen, sowie durch die Bestimmung konsistent niedriger Testosteron-Spiegel.¹⁻³

Mit am häufigsten wird eine geringe Libido als Symptom des Hypogonadismus älterer Männer genannt^{94, 95}, weitere Anzeichen und Symptome sind erektile Dysfunktion⁹⁶, verminderte Muskelmasse und Muskelkraft⁹⁷, erhöhtes Körperfett⁴³, verminderte Knochenmineraldichte und Osteoporose⁶⁷, verminderte Vitalität und depressive Verstimmung^{98, 99}. Eine geringe Libido wurde auch in einer Umfrage aus dem Jahr 2007 bei 353 Ärzten/Ärztinnen in Deutschland und anderen Ländern als häufigstes Symptom eines Testosteron-Mangels erachtet. Insgesamt sagten 71 % der Ärzte/Ärztinnen, dass eine fehlende Libido bzw. ein geringes sexuelles Verlangen das Hauptsymptom darstellte, gefolgt von erektiler Dysfunktion (51 %) und Müdigkeit (39 %).¹⁰⁰

In einer zweiten Befragung wurden auch depressive Verstimmung und Übergewicht als Folgen eines Testosteron-Mangels angesehen.¹⁰¹



Tab. 3: Symptome und Anzeichen, die für einen Androgenmangel sprechen. ²

Mangel im Erwachsenenalter	Mangel vor der Pubertät
Klinische Symptome <ul style="list-style-type: none">• Reduziertes Hodenvolumen• Männliche Infertilität• Verminderte Körperbehaarung• Gynäkomastie• Rückgang von Muskelmasse und Muskelstärke• Viszerales Übergewicht• Metabolisches Syndrom• Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes mellitus• Rückgang der Knochendichte / Osteoporose• Milde Anämie	<ul style="list-style-type: none">• Verzögerte Pubertät• Kleine Hoden• Hodenhochstand• Gynäkomastie• Hohe Stimmlage• Nicht geschlossene Epiphysenfugen• Lineare Wachstumskurve bis zum Erwachsenenalter• Eunuchoider Habitus• Spärliche Körper-/Gesichtsbehaarung• Infertilität• Geringe Knochenmasse• Sarkopenie• Vermindertes Sexualverlangen/sexuelle Aktivität
Sexuelle Symptome <ul style="list-style-type: none">• Verminderte sexuelle Lust und sexuelle Aktivität• Erektile Dysfunktion• Abnahme morgendlicher bzw. nächtlicher Erektionen in Häufigkeit und Ausprägung	
Kognitive und psychovegetative Symptome <ul style="list-style-type: none">• Hitzewallungen• Stimmungsschwankungen• Erschöpfung• Schlafstörungen• Depressive Verstimmung / Depression• Verminderte kognitive Funktion	



In einer Studie an 434 Männern (Alter 50–86 Jahre), die eine andrologische Ambulanz aufsuchten, wurde im Hinblick auf die Prävalenz der Symptome im Verhältnis zum Testosteron-Spiegel berichtet, dass die Prävalenz des Libidoverlusts oder der nachlassenden Vitalität bei Gesamttestosteron-Werten unter 15 nmol/l (4,32 ng/ml) signifikant anstieg ($p < 0,001$), während Depressionen, Schlafstörungen und Konzentrationsschwierigkeiten bei Werten unter 10 nmol/l (2,88 ng/ml) signifikant häufiger auftraten ($p < 0,01$) sowie erektile Dysfunktion bei Werten unter 8 nmol/l (2,30 ng/ml) (Abb. 6).⁸⁸

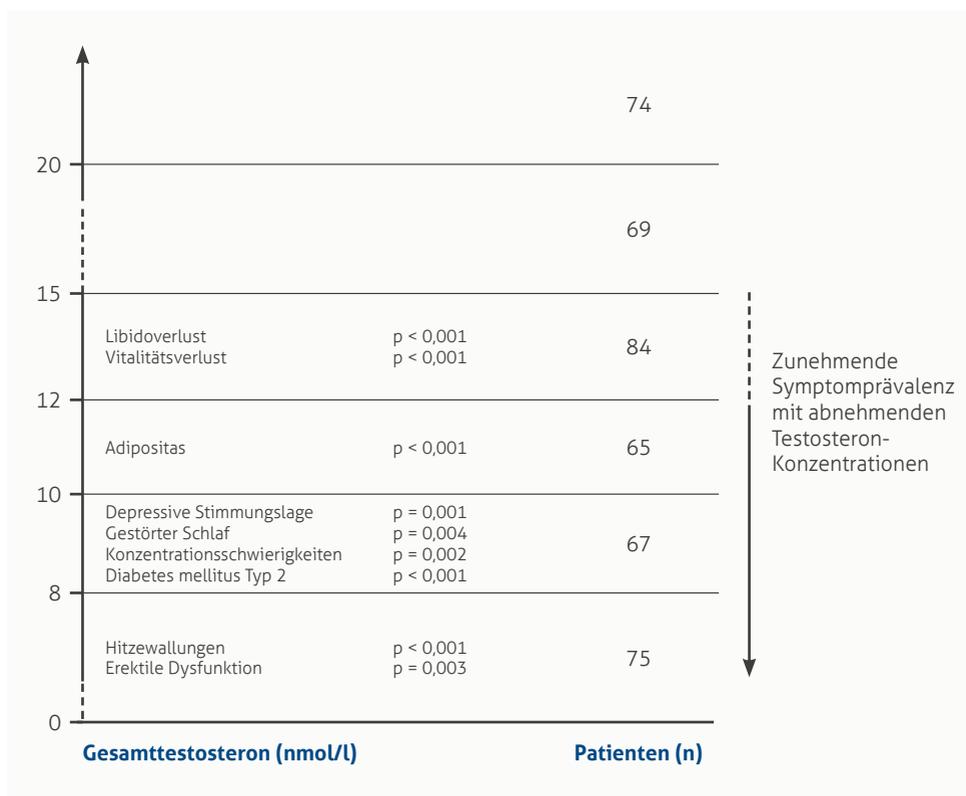


Abb. 6: Prävalenz der Symptome im Verhältnis zum Testosteron-Spiegel.⁸⁸



3.5 Testosteron-Bestimmung

Bei der Laboruntersuchung ist der Hypogonadismus durch wiederholt niedrige Gesamttestosteron-Konzentrationen gekennzeichnet, die mit erhöhten LH- und FSH-Konzentrationen (primärer Hypogonadismus), erniedrigten LH- und FSH-Konzentrationen (sekundärer Hypogonadismus) oder variablen Gonadotropin-Werten (funktioneller Hypogonadismus) einhergehen.^{2, 40}

Obgleich es keine allgemein anerkannte Untergrenze des Normbereichs für Testosteron gibt,¹⁰² empfehlen sowohl ISSAM als auch EAU einen Grenzwert von 12,1 nmol/l für das Gesamttestosteron.²⁻⁴ Bei Männern mit Gesamttestosteron-Spiegeln nahe dem unteren Normbereich (8–12 nmol/l) sollte laut EAU zusätzlich der freie Testosteron-Spiegel bestimmt werden, um die Aussagekraft der Laborbestimmung zu verstärken. Als Grenzwert für das freie Testosteron werden 243 pmol/l bzw. 225 pmol/l empfohlen.^{2,3}

Vor Beginn einer Testosteron-Substitution sollte eine klare Indikation auf der Grundlage des klinischen Bilds, zusammen mit dem labormedizinischen Nachweis eines niedrigen Gesamttestosterons, bestehen. Generell ist zu beachten, dass die Referenzbereiche für Gesamttestosteron und freies Testosteron in gesunden, jungen Männern je nach Labor und Analyseverfahren stark variieren können. Diese Variationen ergeben sich u. a. daraus, dass die Methoden

häufig nicht standardisiert bzw. durch Qualitätskontrollprogramme zertifiziert sind (z. B. CDC-Standard, empfohlen von der US-amerikanischen Endocrine Society).¹

Darüber hinaus sollte die Tagesschwankung des Testosterons berücksichtigt werden. In den meisten Fällen sind 2 morgendliche Proben zwischen 7.00 und 11.00 Uhr ausreichend (Differenz der Messungen sollte $\leq 20\%$ sein). Sowohl Immunoassays als auch auf Massenspektrometrie basierende Assays können valide Ergebnisse erbringen, solange sie gut validiert sind. Die Bewertung sollte auf den Referenzbereichen für gesunde Männer beruhen, welche das messende Labor zur Verfügung stellt.²

Bei 456 nicht adipösen Männern im Alter zwischen 19 und 40 Jahren aus der US-amerikanischen Framingham-Kohorte wurden Testosteron-Werte bestimmt.¹⁰³ Werte unterhalb von zwei Standardabweichungen vom Mittelwert (Gesamttestosteron 7,24 ng/ml) wurden als niedrig angesehen, sie wurden bei 2,5% der Männer bestimmt und betragen $\leq 3,48$ ng/ml. Werte unterhalb der 2,5 Perzentile ($\leq 3,48$ ng/ml für Gesamttestosteron) waren in der *Framingham Heart Study*, in der *European Male Aging Study (EMAS)* und in der *Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS)* mit einer erhöhten Prävalenz an sexueller und physischer Dysfunktion sowie an Diabetes assoziiert.

In Abb. 7a/7b sind die Algorithmen für die Diagnose und die Behandlung der unterschiedlichen Arten des männlichen Hypogonadismus zusammengefasst.

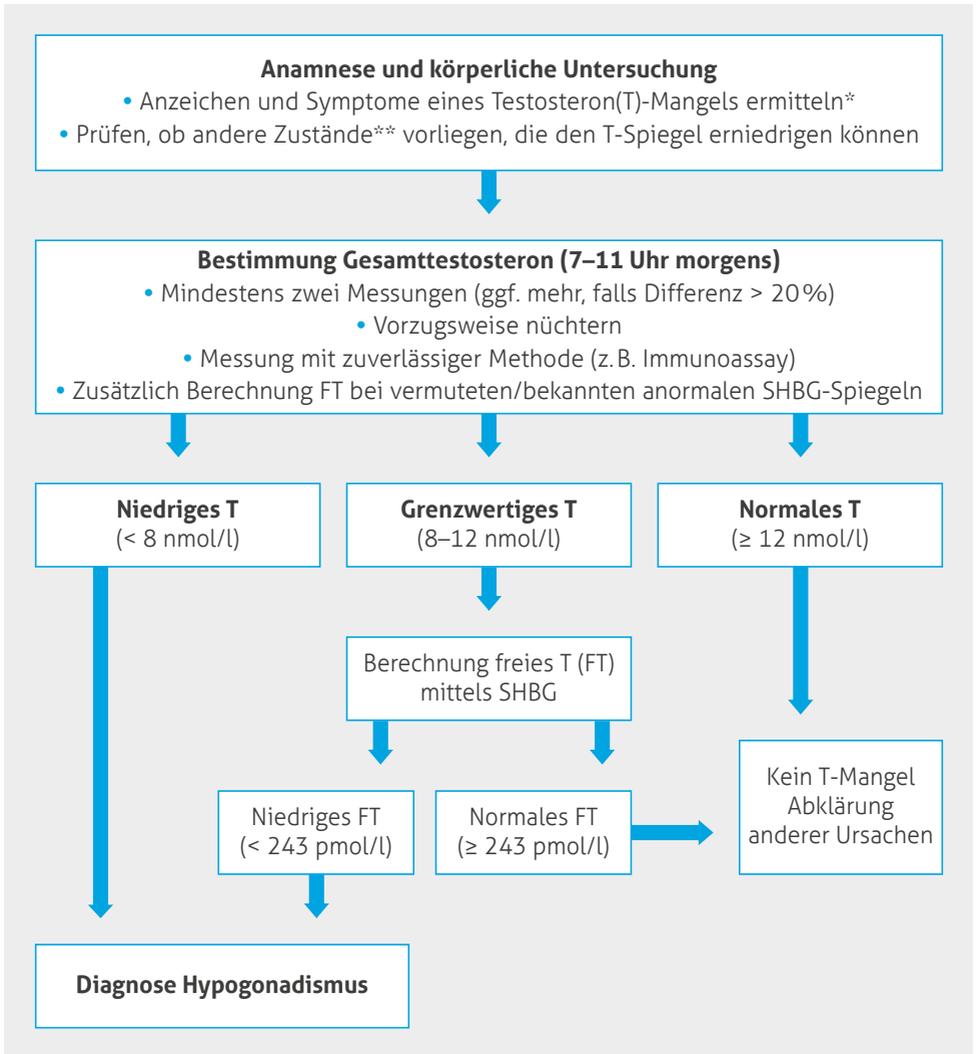


Abb. 7a: Diagnose eines Hypogonadismus.* Z. B. verminderte Libido, erektile Dysfunktion, Antriebslosigkeit, depressive Verstimmung, reduzierte Muskelmasse, viszerales Übergewicht, verminderte Körperbehaarung. *** Z. B. systemische Erkrankungen, Missbrauch von Drogen oder anaboler Steroide, Mangelernährung, übermäßiger Alkoholkonsum. T: Gesamttestosteron; FT: freies Testosteron; SHBG: Sexualthormon-bindendes Globulin; mod. nach Zitzmann 2020⁴⁰, Dohle et al. 2019² und Bhasin et al. 2018¹.

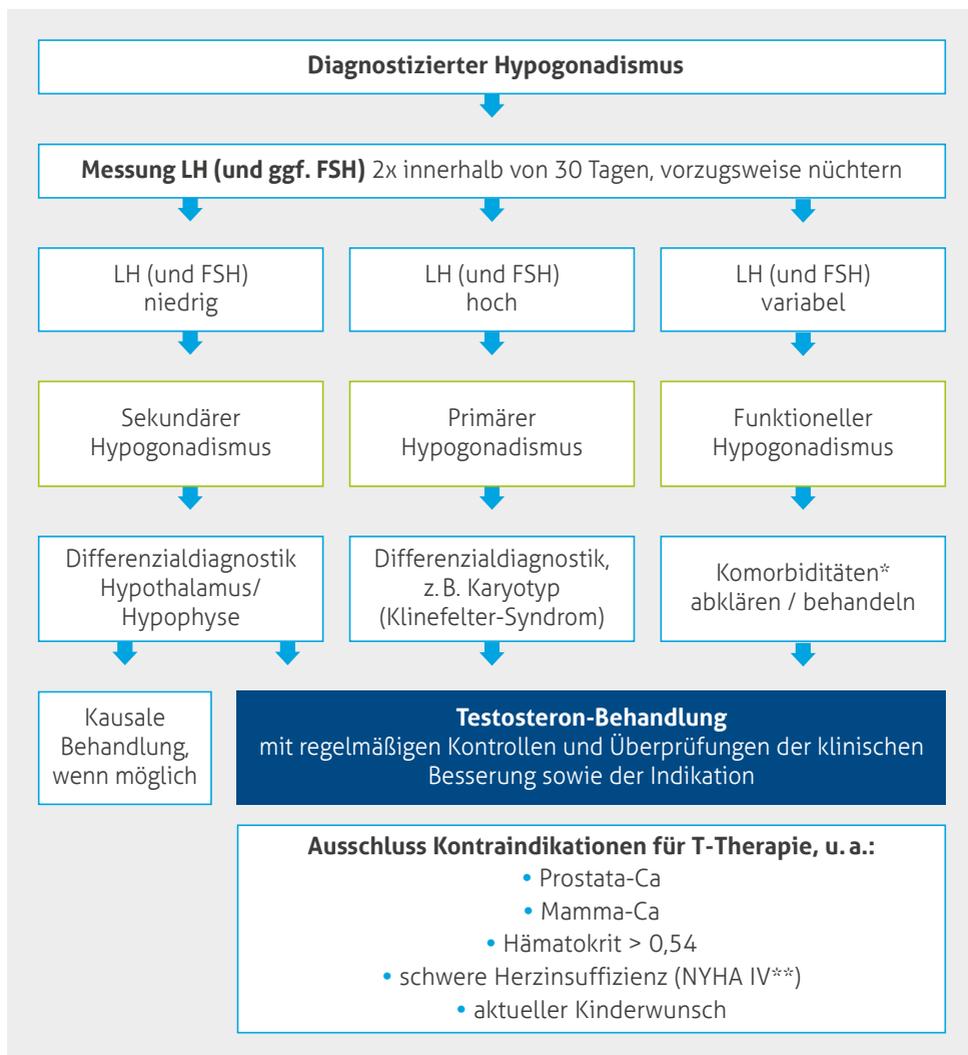


Abb. 7b: Formen des Hypogonadismus und Behandlungsoptionen.* Adipositas, metabolisches Syndrom, Typ-2-Diabetes u.a.; T: Gesamttestosteron; LH: luteinisierendes Hormon; FSH: Follikel-stimulierendes Hormon.
** NYHA IV: Klasse IV der New York Heart Association; mod. nach Zitzmann 2020⁴⁰, Dohle et al. 2019² und Bhasin et al. 2018¹.



Die exakte Bestimmung des Testosteron-Spiegels ist mit einer Reihe von Schwierigkeiten verbunden. In Stellungnahmen unter Federführung der Endocrine Society der USA wurde festgestellt, dass die meisten Assays für Gesamt- und freies Testosteron nicht zufriedenstellend sind.^{104,105} Daher empfiehlt die Endocrine Society in ihrer aktuellen klinischen Praxisleitlinie im Optimalfall eine Messmethode, die von einem Qualitätskontrollprogramm zertifiziert wurde (z. B. durch das CDC Hormone Standardization Program for Testosterone).¹

Generell sollte die Laboruntersuchung auf der Fähigkeit basieren, Proben mit bekanntem Testosteron-Gehalt exakt und präzise zu bestimmen. Ein Vergleich der Ergebnisse aus 891 Labors, in denen elf verschiedene Testmethoden verwendet wurden, ergab, dass der mediane Gesamttestosteron-Spiegel, der in einer einzelnen Qualitätskontrollprobe gemessen wurde, zwischen den verschiedenen Methoden in einem Bereich von 2,15 bis 3,75 ng/ml lag, wohingegen die Ergebnisse aus den verschiedenen Labors zwischen 1,60 und 5,08 ng/ml schwankten.¹⁰⁴ Diese Ergebnisse decken den Bereich zwischen normalen und hypogonadalen Spiegel ab und verdeutlichen, wie wichtig es für Labore ist, ihren eigenen Referenzbereich für Testosteron festzulegen.

Zudem ist relevant, wann die Blutabnahme erfolgt. Obgleich die zirkadianen Effekte auf das Gesamttestosteron bei älteren Männern weniger ausgeprägt sind¹⁰⁶, ist die Blutabnahme morgens (vor 11 Uhr) zu emp-

fehlen.^{2,3}

Darüber hinaus können die Testosteron-Spiegel durch Nahrungsaufnahme oder Glukose unterdrückt werden.¹ Folglich sollte der Gesamttestosteron-Spiegel an zwei separaten Zeitpunkten morgens und nüchtern mit einer zuverlässigen Methode bestimmt werden.¹⁻³ Ebenfalls sollte bei Männern, die sich von einer akuten Krankheit erholen oder die eine kurzfristige medikamentöse Behandlung erhalten, die den Testosteron-Spiegel senken kann (z. B. Opioide oder Glukokortikoide), keine Testosteron-Bestimmung erfolgen.^{1,2}

Bei Männern mit einem Gesamttestosteron-Spiegel im unteren Normbereich (8–12 nmol/l) oder mit Verdacht auf veränderte SHBG-Spiegel wird empfohlen zusätzlich den freien Testosteron-Spiegel zu bestimmen.¹⁻³ Die Bestimmung des freien Testosterons sollte mittels Equilibriumdialyse oder rechnerisch mit Hilfe der Konzentrationen des Gesamttestosterons, SHBG und Albumins erfolgen. Da für das freie Testosteron noch kein harmonisierter Referenzbereich entwickelt wurde, können Referenzbereiche je nach spezifischer Equilibriumdialyse-Methode bzw. Algorithmus zur Berechnung erheblich variieren. Daher kann die vom jeweiligen Labor ermittelte untere Normgrenze für das freie Testosteron verwendet werden.¹ Die beiden Leitlinien der EAU legen einen Grenzwert von 243 pmol/l bzw. 225 pmol/l für einen klassischen bzw. funktionellen Hypogonadismus nahe.^{2,3}



4 TESTOSTERON-THERAPIE

In Konsensus-Empfehlungen wird eine Testosteron-Therapie bei Männern empfohlen, bei denen ein **Hypogonadismus** klinisch und durch labormedizinische Tests gesichert ist und die keine Kontraindikationen gegen die Behandlung aufweisen.¹⁻⁴

4.1 Therapieziele

Das wichtigste Ziel einer Testosteron-Therapie ist es, die Gesamttestosteron-Spiegel bis zum mittleren physiologischen Bereich eugonadaler Männer anzuheben.² Für die US-amerikanischen *Testosterone Trials* wurde für Gesamttestosteron ein angestrebter Zielbereich zwischen 5 und 8 ng/ml definiert.¹⁰⁸ Es sollten physiologische Mengen an Testosteron freigesetzt werden, sodass sich die Konzentrationen von Testosteron, DHT und Estradiol durchweg im physiologischen Bereich bewegen. Die ideale Darreichungsform sollte ein gutes Sicherheitsprofil haben und „patientenfreundlich“ sein.¹⁰⁹

4.2 Erwünschte und unerwünschte Androgenwirkungen

Androgene sind essenziell für die Fortpflanzung und wichtig für die Lebensqualität der Männer, da sie das sexuelle Verhalten und die Sexualfunktion, die Muskelkraft und das Wohlbefinden fördern.²² In dieser Funktion wirkt Testosteron sowohl wie ein Hormon als auch wie ein Prohormon. Die Wirkung des Testosterons, sowohl in unveränderter

Form als auch nach Umwandlung zu DHT durch die 5 α -Reduktase, wird nicht nur über den Androgenrezeptor vermittelt, sondern es wird in Geweben mit einem hohen Aromatasespiegel auch in Estradiol umgewandelt.^{22, 34, 36}

In Meta-Analysen und systematischen Übersichtsarbeiten wurde zusammengefasst, dass exogenes Testosteron, das in substitutiven Dosierungen an hypogonadale Männer verabreicht wird, die sexuelle Funktion – insbesondere Libido, aber auch penile Erektion – verbessern kann^{29, 110, 111}, Depressionen entgegenwirkt^{31, 112}, die fettfreie Körpermasse erhöht und den Körperfettanteil senkt sowie die Knochenmineraldichte steigert.^{28, 113}

Bei Kindern wird das Längenwachstum durch exogene Androgene beschleunigt, allerdings können sie auch eine unverhältnismäßig frühe Knochenreifung hervorrufen.¹⁴ Die längerfristige Gabe an präpubertäre Jungen in Dosierungen, mit denen höhere Gesamttestosteron-Spiegel erreicht werden, als für eine normale Pubertätsentwicklung erwünscht sind, kann zur Fusion der epiphysären Wachstumsfugen und dem Ende des Wachstumsprozesses führen.^{114, 115}

Testosteron ist ein wesentlicher Stimulator für das Wachstum und die Entwicklung der Prostata.¹¹⁶ Bislang konnte in Studien kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms oder einer Prostatahyperplasie durch eine Testosteron-Behand-



lung hypogonadaler Männer nachgewiesen werden.^{2, 117-120} Auch wurde kein erhöhtes Risiko für die Verschlechterung des International Prostate Symptom Score (IPSS) beobachtet.¹²⁰

Bei Patienten mit bereits bestehendem Prostatakarzinom oder benigner Prostatahyperplasie kann es jedoch unter einer Testosteron-Therapie zu einer Verschlechterung kommen.^{2,122} Eine Testosteron-Behandlung ist daher klar kontraindiziert bei Männern mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Vor und während einer Testosteron-Therapie sollten alle Patienten auf Prostatakrebs untersucht werden.^{2-4, 123}

Androgene stimulieren zudem die Erythropoese, was wiederum zu einer unerwünschten Erythrozytose führen kann.^{2, 30}

Außerdem können Androgene die Retention von Stickstoff, Natrium, Kalium und Phosphat fördern und die renale Ausscheidung von Kalzium senken.²² Wenngleich die Konsistenz und Relevanz derartiger Beobachtungen unklar ist, wurde in einer Studie eine signifikante Erhöhung des extrazellulären Wasservolumens durch Testosteron-Behandlung von Männern mit hypophysärem Hypogonadismus demonstriert.¹²⁴

Während der exogenen Gabe von Testosteron werden die hypothalamische GnRH-Pulsfrequenz und die hypophysäre LH-Sekretion gehemmt.¹²⁵ Aufgrund dieses negativen Feedbacks ist davon auszugehen, dass auch die Freisetzung von endogenem Testosteron gehemmt wird.¹²⁶

In hohen Dosen können exogene Androgene die Spermio-genese über ein negatives Feedback auf FSH unterdrücken.^{127, 128}

Im Verlauf der Behandlung mit Androgenen kann sich eine Gynäkomastie entwickeln, vermutlich infolge des Einflusses von Estradiol, das bei der Aromatisierung des Testosterons entsteht.^{128, 129}

Es gibt keine gesicherte Evidenz für eine Korrelation zwischen einer Testosteron-Therapie und obstruktiver Schlafapnoe. Auch gibt es keine Evidenz dafür, dass eine Testosteron-Gabe zum Ausbruch oder einer Verschlechterung dieses Leidens führt.^{2, 3}

4.3 Darreichungsformen

Testosteron gilt als das für die Substitution bei hypogonadalen Männern am besten geeignete Androgen.^{130, 131} Der Grund hierfür liegt darin, dass Testosteron in DHT und Estradiol umgewandelt werden kann und somit bei der Langzeitsubstitution das volle Wirkspektrum entwickelt. Für eine effektive Androgenbehandlung sind Testosteron-Formulierungen erforderlich, die für eine konstante Hormonfreisetzung sorgen.^{109, 132} Testosteron-Gele sind die am meisten genutzte Behandlungsform in den USA, dabei ist wiederum Androgel® 1,62 % (in Deutschland: Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g) das am häufigsten angewendete Präparat.¹³³ In Deutschland sind aktuell auf der Haut anzuwendende Testosteron-Gele, ein orales Präparat und intramuskuläre Testosteron-Injektionen verfügbar.



4.3.1

Orale Formulierungen

Als orale oder sublinguale Darreichungsformen waren früher 17α -alkylierte Testosteron-Derivate (z. B. Methyltestosteron, Fluoxymesteron) gängig, die jedoch nicht mehr für den klinischen Gebrauch empfohlen werden. ^{4, 131, 132}

Obwohl diese Wirkstoffe in der Leber langsamer metabolisiert werden als Testosteron, müssen sie mehrfach täglich eingenommen werden, ihre androgene Potenz ist schwach oder unbeständig, und eine Kontrolle der Plasmaspiegel ist nicht möglich, weil man mit den meisten Assays alkylierte Androgene nicht nachweisen kann. Darüber hinaus sind alkylierte Androgene potenziell hepatotoxisch und können, aufgrund ihrer Applikationsform und ihres Stoffwechsels, die Plasmaspiegel von Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Cholesterin erhöhen und die von High-Density-Lipoprotein(HDL)-Cholesterin sehr stark absenken. ¹³¹

Ein weiteres orales Androgen, das Testosteron-Undecanoat, ist Testosteron, das in Position 17β mit einer langen aliphatischen Seitenkette (Undecansäure) verestert, in Öl gelöst und in Weichgelatine kapseln verpackt wird. In einigen Ländern steht ein solches Präparat mit dem Markennamen Andriol® zur Verfügung. Eine Kapsel enthält

40 mg Testosteron-Undecanoat (entsprechend 25,3 mg Testosteron). Die Einnahme von Andriol® führt bei hypogonadalen Männern zu variablen Gesamttestosteron-Konzentrationen; innerhalb von zwölf Stunden werden in der Regel die Ausgangswerte wieder erreicht. ¹³⁵ Der Hersteller empfiehlt täglich 40 bis 120 mg aufgeteilt in zwei Dosen (morgens und abends). Für eine optimale Resorption des Testosterons sollten die Kapseln zudem zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden. Unzuverlässige Effekte auf den Gesamttestosteron-Spiegel, eine hohe Einnahmefrequenz und gelegentliche gastrointestinale Nebenwirkungen schränken den klinischen Nutzen dieser Zubereitung ein. ^{131, 134}

In den USA kam Andriol® nie auf den Markt. Mit den Zulassungen von Jatenzo®, Tlando® und Kyzatrex® in den Jahren 2020 bis 2022 stehen jedoch mittlerweile auch dort orale Präparate mit Testosteron-Undecanoat zur Verfügung. Diese neueren oralen Präparate sind aufgrund ihrer speziellen Formulierung besser bioverfügbar und führen zu weniger starken Schwankungen des Testosteron-Spiegels. Auch bei diesen wird eine zweimal tägliche Einnahme zu einer Mahlzeit empfohlen, die jedoch nicht zwingend stark fetthaltig sein muss. Die EU-Zulassungen stehen noch aus.



4.3.2

Bukkale und sublinguale Formulierungen

In Deutschland derzeit nicht erhältliche bukkale bioadhäsive Tabletten werden zweimal täglich verabreicht, um Testosteron-Plasmaspiegel im Normbereich zu erreichen. Bei dieser Darreichungsform wird der hepatische First-Pass-Metabolismus umgangen. Die wichtigsten unerwünschten Ereignisse stellen Beschwerden am Zahnfleisch und, in geringerem Ausmaß, Geschmacksveränderungen dar. ¹³⁰⁻¹³³

Die sublinguale Gabe von Testosteron mit einem Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin-Träger erhöht die Löslichkeit und die Resorption des Testosterons, ohne dass die Trägersubstanz selbst resorbiert wird. Es wird als 2,5-mg- oder 5-mg-Tablette dreimal täglich verabreicht, rasch sublingual resorbiert und schnell verstoffwechselt, ohne anhaltend erhöhte Spiegel von DHT oder Estradiol zu generieren. ^{131, 134, 136}

4.3.3

Intramuskuläre und subkutane Injektionen

Intramuskuläre Depot-Injektionen mit Testosteron-Estern (z. B. Testosteron-Enantat und Testosteron-Undecanoat) werden seit den 1950er Jahren verwendet und sind auch in Deutschland weit verbreitet. ^{130, 134, 136, 137}

Die Veresterung des Testosterons erhöht seine Löslichkeit und verlangsamt seine Freisetzung in den Kreislauf.

In der für Erwachsene in Deutschland

üblichen Dosierung von 250 mg⁷ kann Testosteron-Enantat alle 2 bis 3 Wochen injiziert werden. Bei dieser Formulierung tendiert der Gesamttestosteron-Spiegel für mehrere Tage nach der Injektion zu hohen oder supraphysiologischen Werten und niedrigen oder subnormalen Werten gegen Ende des Dosierungszeitraums. ^{2, 134, 138}

Die hohe Variabilität des Testosteron-Spiegels kann zu Schwankungen der Libido und der Stimmungslage führen¹³⁶ und den Patienten für Akne, Polyzythämie und Gynäkomastie prädisponieren. ¹²⁸

Im Jahr 2004 wurde in Deutschland und weiteren Ländern ein lang wirkendes injizierbares Präparat mit Testosteron-Undecanoat in Öl zugelassen (Nebido®). Bei der Applikation in einer Dosierung von 1.000 mg (entsprechend 632 mg Testosteron) in 4 ml Rizinusöl alle 10 bis 14 Wochen werden bei der Mehrzahl der Männer Gesamttestosteron-Spiegel innerhalb des Normbereichs aufrechterhalten. ^{2, 134, 137} Diese Formulierung hat gegenüber kurzwirksamen intramuskulären Testosteron-Estern Vorteile, etwa die wesentlich längeren Intervalle zwischen den Injektionen und die signifikant weniger häufigen supraphysiologischen Testosteron-Plasmaspiegel.

Die Injektionen werden in der Arztpraxis durchgeführt. Aufgrund des großen Volumens von 4 ml muss die Injektion in den Gesäßmuskel sehr langsam (über zwei Minuten) erfolgen und kann für den Patienten schmerzhaft sein. In seltenen Fällen kann es zu vorübergehendem Husten aufgrund einer öligen Mikroembolie kommen. ^{2, 224}



Seit Oktober 2018 steht außerdem in den USA mit Xyosted® ein Präparat mit Testosteron-Enantat zur Verfügung, welches subkutan mittels Autoinjektor einmal wöchentlich vom Patient selbst appliziert wird.

Zur initialen Behandlung von hypogonaden Patienten sollten gemäß aktueller EAU-Leitlinie Testosteron-Gele gegenüber lang wirkenden Depotpräparaten bevorzugt werden, da das mögliche Auftreten unerwünschter Ereignisse während der Behandlung (insbesondere erhöhter Hämatokrit oder Prostatakarzinom) ein rasches Absetzen der Testosteron-Substitution erforderlich machen kann.³

4.3.4 Implantate

Pellet-Implantate mit Testosteron sind seit den 1940er Jahren erhältlich.^{130, 132} Die Pellets werden unter sterilen Bedingungen gewöhnlich am Unterleib unter die Bauchdecke implantiert und führen über 4–6 Monate zu stabilen physiologischen Testosteron-Spiegeln. Die Testosteron-Resorption aus den subdermalen Pellets erfolgt über eine gleichmäßige Erosion der Pelletoberfläche, wodurch das Testosteron entsprechend seiner Löslichkeit in die extrazelluläre Flüssigkeit austritt. Wie bei anderen Depotformulierungen von Testosteron weisen auch die Testosteron-Implantate eine geringere und vorübergehend beschleunigte initiale Freisetzung auf, die jedoch günstiger ist als bei anderen injizierbaren Testosteron-Estern.¹³¹

Nachteilig ist, dass sich Pellets infizieren und auch spontan abgestoßen werden können.^{130, 134, 140} Zudem scheint die Rate an Erythrozytosen mit zunehmender Anwendungsdauer relativ hoch zu sein.¹⁴¹

4.3.5 Transdermale Pflaster

Transdermale Pflastersysteme werden derzeit in Deutschland nicht vertrieben. Testosteron-Pflaster ermöglichen die langsame Resorption von Testosteron in den Kreislauf, die Verwendung von Testosteron-Derivaten ist nicht notwendig.^{130-132, 136} Diese Systeme ergeben bei Anwendung alle 24 Stunden physiologische Gesamttestosteron-Spiegel, die den zirkadianen Rhythmus der Testosteron-Produktion nachahmen, und vermeiden die Schwankungen, wie sie bei Testosteron-Injektionen auftreten. Die ersten transdermalen Testosteron-Pflaster waren für die Applikation auf der Skrotalhaut vorgesehen. Allerdings wurde diese Hautpartie aufgrund des Haarwuchses nicht gut akzeptiert, sodass nicht-skrotale Pflaster entwickelt und erstmals 1995 in den USA zugelassen wurden.¹³⁰

Nicht-skrotale Testosteron-Pflaster können auf den Rücken, Abdomen, Oberarmen oder Oberschenkeln aufgeklebt werden. Sie verursachen jedoch häufig lokale Hautreaktionen. In klinischen Studien haben bis zu 60% der Männer über das Auftreten von vorübergehenden leichten bis mittelschweren Erythemen und Juckreiz an der Applikationsstelle berichtet; weitere, weniger



häufige Effekte sind z. B. allergische Kontaktdermatitis, chronische Hautreizung und verbrennungsähnliche Blasenbildung.^{130, 131, 134}

4.3.6 Gele, Cremes und Lösungen

Transdermale Testosteron-Gele wie Testogel® im Beutel (1 % und 1,62 %), Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g (1,62 %), Tostran® (2 %), Testavan® 20 mg/g (2 %) oder Testotop® (2,5 %) werden einmal täglich auf die Haut aufgetragen.

Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g und Tostran® sind in einem Mehrfach-Dosierspender verfügbar. Als Anfangsdosis werden für Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g zwei Hübe (2,5 g Gel) und für Tostran® sechs Hübe (3 g Gel) empfohlen.

International ist eine Creme mit 5 % Testosteron (AndroForte® 5) als Fertigarzneimittel verfügbar; bei 14 hypogonadalen Männern wurde nach Einmassieren von 2 g Creme (100 mg Testosteron) täglich im Rumpfbereich über 30 Tage im Cross-over-Design Bioäquivalenz mit der Anwendung von 50 mg Testosteron als Testogel® (1 %) an gleicher Stelle demonstriert.¹⁴³

Zudem ist mit Axiron® eine 2%ige transdermale Testosteron-Lösung zugelassen, die mit einem Dosierspender in der Achselhöhle appliziert wird.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ In Deutschland ist Axiron nicht mehr erhältlich.

Die Testosteron-Gele sind unsichtbar und haben eine gute Hautverträglichkeit. Nach der Gelanwendung treten kaum gravierende Reaktionen an den Applikationsstellen auf.^{130, 134, 136, 147} Zwischen Präparaten verschiedener Hersteller können sich jedoch (relativ geringe) Unterschiede ergeben, da Art und Menge der sonstigen Bestandteile variieren, die auch Auswirkungen auf die Beschaffenheit wie Konsistenz oder Geruch haben.^{142, 147} Nach dem Auftragen des Gels wird das Testosteron durch die Haut in den Blutstrom resorbiert. Die empfohlene Gel-dosis variiert zwischen den verschiedenen Präparaten. Je nach verordneter Dosis und Formulierung sollen zwischen 1,25 g und 10 g Gel einmal täglich immer etwa zur gleichen Zeit, vorzugsweise morgens, aufgetragen werden.^{130, 148, 149} Testosteron-Gele verschiedener Hersteller haben variable Testosteron-Konzentrationen und unterschiedliche Zusammensetzungen, sodass nicht von gleicher Bioverfügbarkeit und damit einer therapeutischen Vergleichbarkeit ausgegangen werden kann.^{143, 151, 152} Gelformulierungen erlauben eine flexible Dosierung, die tägliche Dosis sollte vom Arzt bzw. von der Ärztin je nach Ansprechen auf die Behandlung unter Berücksichtigung klinischer und labordiagnostischer Kriterien individuell angepasst werden.

Idealerweise sollten Testosteron-Konzentrationen im mittleren Normbereich während des gesamten 24-stündigen Anwendungsintervalls resultieren.^{2, 147}



Für Testogel® wurde in den *Testosterone Trials* ein angestrebter Zielbereich zwischen 5 und 8 ng/ml Gesamttestosteron definiert.¹⁰⁸

Die Gele sollten auf saubere, trockene, gesunde Haut aufgetragen werden: je nach Formulierung gewöhnlich an den Oberarmen, der Innenseite der Oberschenkel, den Schultern oder in der Bauchregion, unter Aussparung des Genitalbereichs. Unterschiede zwischen Präparaten verschiedener Hersteller sind zu beachten.¹⁴⁷

Es ist dafür Sorge zu tragen, dass eine Haut-zu-Haut-Übertragung von Testosteron auf andere Personen, insbesondere Frauen und Kinder, vermieden wird.^{2, 147, 153} Nach dem Auftragen wird sofortiges sorgfältiges Händewaschen mit Wasser und Seife empfohlen, und die Patienten sollten das Applikationsareal nach dem Trocknen mit Kleidung abdecken, um die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung zu reduzieren.

Bei Exposition gegenüber den Gelen können bei Frauen, Kindern und Föten virilisierende Wirkungen auftreten.^{147, 153} Wenn die Partnerinnen oder Kinder mit dem Gel in Kontakt kommen, sollten sie sorgfältig hinsichtlich jeglicher Anzeichen für eine Virilisierung überwacht werden. Bei Kindern wurde über schwere Virilisierungserscheinungen berichtet, nachdem sie mit ihren Vätern in Kontakt kamen, die ein Testosteron-Gel verwendeten.^{147, 154}

Ebenso ist bei Haustieren Vorsicht geboten,

beispielsweise Hunden und Katzen.

Zur Vermeidung eines Testosteron-Transfers kann im Einzelfall eine Umstellung auf ein Injektionspräparat sinnvoll sein, insbesondere bei jüngeren Patienten¹⁵³ oder wenn im Haushalt (kleine) Kinder leben. Andererseits empfehlen internationale Leitlinien in der initialen Behandlungsphase kurz wirkende Präparate einer lang wirkenden Depot-Verabreichung vorzuziehen, sodass möglicherweise auftretende unerwünschte Ereignisse früh beobachtet und die Behandlung ggf. schnell abgesetzt werden kann.^{1-3, 5}

Einige Leitlinien wie die der EAU sowie der European Academy of Andrology (EAA) empfehlen bereits explizit, transdermale Testosteron-Gele zu Therapiebeginn einzusetzen.^{3, 5}

Die EAU sowie die ISSAM weisen dabei insbesondere auf eine Erhöhung des Hämokrits oder die Entwicklung eines Prostatakarzinoms hin und beziehen sich auch auf Patienten mit klassischem sowie funktionellem Hypogonadismus.^{2, 4} Zudem sollte die Wahl des Präparates eine gemeinsame Entscheidung von Patient und dem Arzt bzw. der Ärztin sein. Daher sollte der Arzt bzw. die Ärztin über die verschiedenen Präparate, die sich in Verabreichungsart, Pharmakokinetik und Nebenwirkungen unterscheiden, Bescheid wissen und den Patienten über Vor- und Nachteile jedes Präparates aufklären.^{2, 4}

5 TESTOGEL® 50 MG



(TESTOSTERON-GEL 1 % IN BEUTELN)

Testogel® 50 mg transdermales Gel im Beutel ist ein klares, farbloses, wässrig-alkoholisches Gel mit 1% Testosteron. Nach einer einzelnen Applikation auf die intakte, saubere, trockene Haut der Schultern, Oberarme und/oder des Abdomens sorgt das Präparat über 24 Stunden für eine kontinuierliche perkutane Testosteron-Freisetzung.^{131,134,147}

Testogel® 50 mg wird als Beutel mit 5 g Gel und einem Testosteron-Gehalt von 50 mg angeboten. Es sind Packungen mit 30 oder 3x 30 Beuteln verfügbar. In einigen Ländern steht Testogel® auch als Beutel mit 2,5 g Gel und 25 mg Testosteron zur Verfügung. In Deutschland wurde Testogel® 25 mg wegen der geringen Nachfrage zum 01.09.2018 aus dem Vertrieb genommen.

Die Testogel®-Präparate werden in den USA und einigen anderen Ländern unter dem Markennamen Androgel® vertrieben – dabei handelt es sich um exakt dieselben Produkte.

Bei korrekter Anwendung und Dosis (ein bis

zwei Beutel täglich) führt eine Therapie mit den Testogel® 50 mg Beuteln zu Gesamttestosteron-Spiegeln im mittleren Normbereich.¹⁵⁵

5.1 Chemisch-physikalische Charakteristik

Der wirksame Bestandteil in Testogel® 50 mg ist Testosteron (Abb. 8). Das Gel enthält 1% Testosteron, ein weißes bis fast weißes kristallines Pulver mit der chemischen Bezeichnung 17 β -Hydroxyandrost-4-en-3-on. Der Wirkstoff löst sich nicht in Wasser oder Fettsäuren. Er ist aber gut löslich in Alkohol und Methylenchlorid. Weitere inaktive Bestandteile in Testogel® 50 mg transdermales Gel im Beutel und gleichermaßen in den höher konzentrierten Testogel®-Präparaten mit 1,62 % (Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g Gel und Testogel® 40,5 mg transdermales Gel im Beutel) sind Ethanol, gereinigtes Wasser, Natriumhydroxid, Carbomer 980 und Isopropylmyristat (Tab. 4).

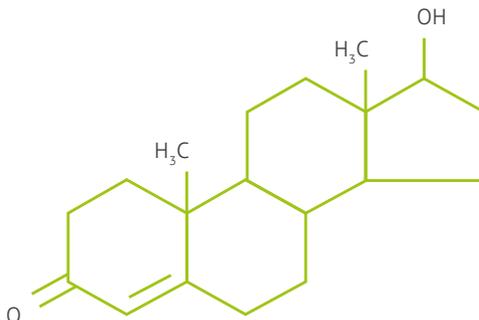


Abb. 8: Strukturformel von Testosteron (C₁₉H₂₈O₂, MW 288,42).



Tab. 4: Identische Hilfsstoffe in Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g Testogel® 40,5 mg transdermales Gel im Beutel und Testogel® 50 mg transdermales Gel im Beutel.

Hilfsstoff	Funktion	Nummer des Standards
Isopropylmyristat	Emolliens	Eur. Ph. Nr. 0725
Ethanol 96 %	Resorptionsförderung	Eur. Ph. Nr. 1317
Carbomer 980	Geliermittel	Eur. Ph. Nr. 1299
Natriumhydroxid 0,1 N	pH-Neutralisierung	Eur. Ph. Nr. 0677
Gereinigtes Wasser	Lösungsmittel	Eur. Ph. Nr. 0008

Ethanol wurde wegen seiner Fähigkeit, Testosteron und Isopropylmyristat aufzulösen und wegen seines fördernden Einflusses auf die perkutane Resorption gewählt. Die hohe Ethanolkonzentration der Formulierung verhindert die Ausfällung von Testosteron-Kristallen und macht antibakteriell wirksame Konservierungsstoffe verzichtbar. Isopropylmyristat trägt zu den organoleptischen Eigenschaften des Gels bei.

Das Carbomer ist ein Geliermittel vom Typ der hydrophilen Polymere und verleiht dem Gel seine cremigen Eigenschaften.

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften von Testogel® bleiben im Zeitverlauf stabil. Das Gel hat einen pH-Wert zwischen 4,5 und 6,5 und eine Viskosität von 9,0 bis 29,0 Pa s.



Testogel® 50 mg wurde als erstes Testosteron-Gel für die Behandlung des männlichen **Hypogonadismus** verfügbar. Das Medikament ist ein wässrig-alkoholisches, farbloses Gel mit leicht alkoholischem Geruch. Die Originalformulierung wurde durch die Laboratoires Besins International entwickelt.

Stabilitätsstudien bei einer Temperatur von 25 °C (relative Luftfeuchtigkeit 60%) haben ergeben, dass das Produkt unter normalen klimatischen Bedingungen über 3 Jahre haltbar ist. Bei 40 °C (relative Luftfeuchtigkeit 75%) ist es über mindestens 6 Monate stabil. Es werden keine besonderen Lagerungshinweise angegeben.

5.2 Pharmakokinetik mit Testogel® 50 mg

5.2.1 Resorption

In-vitro-Studien zeigten, dass Testogel® rasch trocknet, wenn es auf die Hautoberfläche aufgetragen wird.¹³¹ Die Haut dient als Reservoir für eine verzögerte Freisetzung des Testosterons in den systemischen Kreislauf. Ungefähr 10% der mit Testogel® auf die Hautoberfläche aufgetragenen Testosteron-Dosis werden in den systemischen Kreislauf resorbiert.¹⁵⁶ Daher setzen 5 g und 10 g Testogel® systemisch etwa 5 mg bzw. 10 mg Testosteron frei.

In einer Pharmakokinetik-Studie¹⁵⁶ mit 10 g

Testogel® zeigten alle Patienten innerhalb von 30 Minuten einen Anstieg des Gesamttestosterons, und acht von neun Patienten wiesen 4 Stunden nach der Erstapplikation eine im Normbereich (3–10,4 ng/ml) liegende Testosteron-Konzentration im Serum auf. Die Testosteron-Resorption in das Blut hielt über den gesamten Dosierungszeitraum von 24 Stunden an. Somit wurden bereits am Tag 1 Testosteron-Spiegel innerhalb des Normbereichs erreicht und über den gesamten Dosierungszeitraum von 24 Stunden aufrechterhalten (Abb. 9).

Die Serumkonzentrationen näherten sich gegen Ende der ersten 24 Stunden dem Steady-State-Niveau an und erreichten am zweiten oder dritten Anwendungstag einen Steady-State.

Dies war unabhängig davon, ob die Gelmenge kleinflächig über 300–500 cm² eines einzigen Applikationsorts (linke Schulter-Arm-Region) oder großflächig über 1.200–2.000 cm² an vier verschiedenen Applikationsorten (Schulter-Arm-Region sowie seitliches Abdomen links und rechts) aufgetragen wurde.

In dieser offenen Studie mit 9 hypogonadalen Männern wurde eine Dosis von 10 g Testogel®, auf eine einzelne Stelle oder auf vier verschiedene Bereiche während jeder der beiden Cross-over-Phasen einmal täglich an 7 aufeinanderfolgenden Tagen aufgetragen. Nach einer Auswaschphase von 7 Tagen wechselten die Patienten zum alternativen Therapieschema.

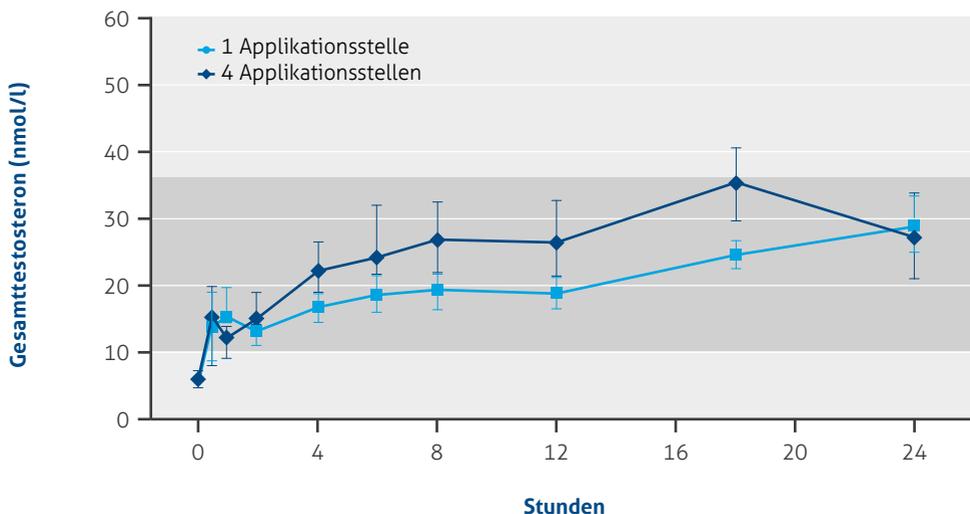


Abb. 9: Mittlere (\pm SEM) Gesamttestosteron-Konzentrationen über 24 Stunden an Tag 1 nach dem Auftragen von 10 g Testogel® auf 1 oder 4 Applikationsstellen.¹⁵⁶
Der in der damaligen Studie definierte Referenzbereich für erwachsene Männer liegt in dem dunkelgrauen Bereich.

Die Gesamttestosteron-Spiegel am Ende von Tag 1 lagen etwa 4- bis 5-mal höher als die entsprechenden Werte vor der Applikation (C_{Baseline}) (Tab. 5). Zwischen den pharmakokinetischen Parametern der einzelnen Applikationsstelle versus vier Applikationsstellen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tab. 5). Somit hat die Applikationsfläche einen nur marginalen Effekt auf die Testosteron-Spiegel im Serum. Im Steady-State war die Schwankungsbreite zwischen Maximal- und Minimalwerten im Verlauf des Dosierungszeitraums mit derjenigen von eugonadalen Männern vergleichbar. Nach dem Absetzen von Testogel® blieben die mittleren Gesamttestosteron-Spiegel für 24 bis 48 Stunden im Normbereich, um dann bis zum 4. Tag nach der letzten Applikation wieder auf prätherapeutische Werte abzufallen.¹⁵⁶



Tab. 5: Mittelwerte (\pm SEM) der pharmakokinetischen Parameter für Testosteron nach dem Auftragen von 10 g Testogel® auf 1 oder 4 Applikationsstellen.¹⁵⁶

	1 Applikationsstelle (n = 9)	4 Applikationsstellen (n = 9)	p-Wert 1 vs. 4 Stellen
C_{Baseline} (ng/ml)	1,67 \pm 0,43	1,79 \pm 0,41	n.s.
Tag 1			
$C_{\text{Mittelwert}}$ (ng/ml)	5,97 \pm 0,52	7,67 \pm 1,52	n.s.
C_{24} (ng/ml)	8,39 \pm 1,38	7,98 \pm 1,79	n.s.
Tag 7			
C_0 (ng/ml)	7,45 \pm 1,50	7,95 \pm 1,18	n.s.
C_{max} (ng/ml)	13,35 \pm 1,63	15,53 \pm 0,29	n.s.
$C_{\text{Mittelwert}}$ (ng/ml)	8,47 \pm 0,71	10,42 \pm 0,86	n.s.
C_{24} (ng/ml)	8,71 \pm 0,91	8,58 \pm 0,65	n.s.

n.s.: statistisch nicht signifikant; C_{Baseline} : Serumkonzentration vor Testogel®-Applikation; C_{max} : maximale Konzentration im Verlauf des 24-Stunden-Dosierungszeitraums; $C_{\text{Mittelwert}}$: durchschnittliche Konzentration im Verlauf des 24-Stunden-Dosierungszeitraums; C_{24} : Konzentration 24 Stunden nach Testogel®-Applikation; C_0 : Konzentration vor Testogel®-Applikation am 7. Tag (prätherapeutisch).

Von größerer Relevanz sind die pharmakokinetischen Eigenschaften bei Langzeitanwendung von Testogel®. In einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie an 227 hypogonadalen Männern wurden die pharmakokinetischen Charakteristika von Testogel® (5 oder 10 g täglich) miteinander und mit einer aktiven Kontrolle über 90 Behandlungstage verglichen.¹⁵⁵ In einer Anschlussphase (Tag 91–180) konnten diejenigen mit Testogel® behandelten Patienten, deren Gesamttestosteron-Konzentration innerhalb des Normbereichs lagen, ihre Erstbehandlung beibehalten, wohingegen bei denen mit Konzen-



trationen außerhalb des Zielbereichs die Dosis auf 7,5 g täglich erhöht (n = 20) oder gesenkt (n = 20) wurde.

Bei Baseline lagen die durchschnittlichen Gesamttestosteron-Konzentrationen über 24 Stunden unterhalb des Normbereichs für Erwachsene. Die Spiegel erreichten ihre mittleren Spitzenwerte zwischen 8:00 Uhr und 10:00 Uhr. In beiden Testogel®-Gruppen stiegen die Gesamttestosteron-Konzentrationen innerhalb von wenigen Stunden nach dem ersten Auftragen bis in den Normbereich (3–10,4 ng/ml) an.¹⁵⁵

Bei beiden Testogel®-Schemata näherten sich die Gesamttestosteron-Konzentrationen nach 24 Stunden dem Steady-State an und erreichten den Steady-State am zweiten oder dritten Anwendungstag. Im Steady-State (Tag 30) lag die durchschnittliche tägliche Konzentration bei 5,65 ng/ml unter 5 g Testogel® und bei 7,91 ng/ml unter 10 g Testogel®. Der Mittelwert der Spitzenkonzentrationen lag etwa 2,5-mal höher als der Mittelwert der niedrigsten Konzentrationen; damit war die tägliche Schwankungsbreite mit derjenigen vergleichbar, die für eugonadale Männer berichtet wird (Tab. 6).

Tab. 6: Mittelwerte (\pm SEM) der pharmakokinetischen Parameter für Testosteron im Steady-State (Tag 30) nach dem Auftragen von 5 g oder 10 g Testogel® täglich.¹⁵⁵

	Testogel® 5 g (n = 67)	Testogel® 10 g (n = 73)
C_{av} (ng/ml)	(n = 67)	7,91 \pm 0,34
C_{max} (ng/ml)	8,75 \pm 0,57	11,99 \pm 0,56
T_{max} (Stunden)	7,9 (Bereich 0–24)	7,8 (Bereich 0–24)
C_{min} (ng/ml)	3,61 \pm 1,83	5,05 \pm 0,27

C_{max} : maximale Konzentration im Verlauf des 24-Stunden-Dosierungszeitraums; C_{av} : durchschnittliche Konzentration im Verlauf des 24-Stunden-Dosierungszeitraums; C_{min} : minimale Konzentration im Verlauf des 24-Stunden-Dosierungszeitraums; T_{max} : Zeitdauer bis zum Erreichen von C_{max} .



Die Dosisproportionalität von Testogel® wurde anhand eines Vergleichs zwischen den dosis-adjustierten Flächen unter der Kurve (AUC) für die 5-g- und die 10-g-Dosierung an Tag 30 und Tag 90, allein und kombiniert, untersucht. Der Anstieg der zeitlich gemittelten Testosteron-Konzentrationen war annähernd dosisproportional, mit einem Anstieg des durchschnittlichen täglichen Gesamttestosterons um 1,25 ng/ml für jeweils 2,5 g Testogel®.

Die Konzentration-Zeit-Profile des Testosterons waren an Tag 30, Tag 90 und Tag 180 vergleichbar, ein Hinweis darauf, dass sich die Pharmakokinetik bei Langzeitbehandlung nicht verändert; die Konzentrationen wurden generell innerhalb des eugonadalen Bereichs gehalten (Abb. 10). Unter Testogel® blieben auch die Talspiegel im Normbereich.

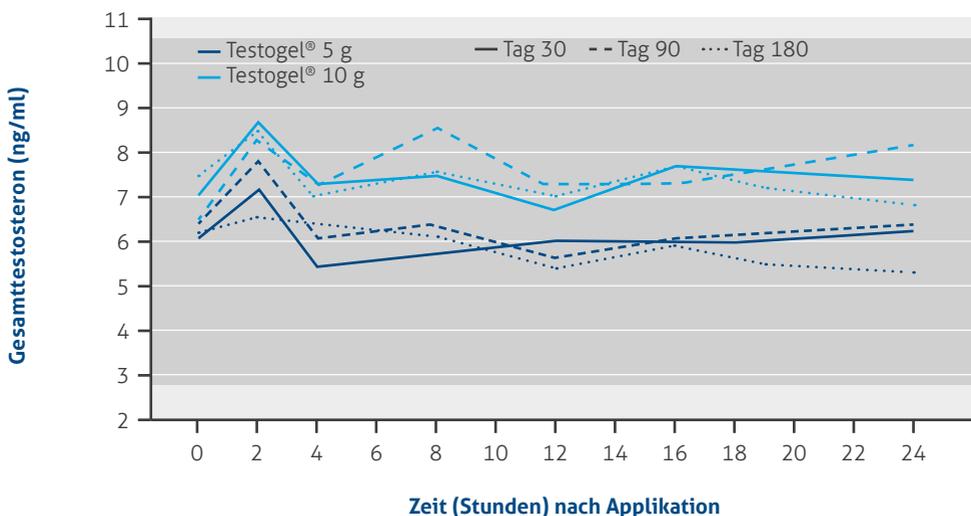


Abb. 10: Mittlere Gesamttestosteron-Konzentrationen im Steady-State an Tag 30, Tag 90 und Tag 180 der Behandlung mit 5 g oder 10 g Testogel®.¹⁵⁵
Der in der damaligen Studie definierte Referenzbereich für erwachsene Männer liegt in dem dunkelgrauen Bereich.



Die Analysen an Tag 180 bei Patienten, die 5 g, 7,5 g oder 10 g Testogel® erhielten, zeigte, dass die 7,5-g-Dosis zu mittleren Konzentrationen führte, die zwischen denen lag, die durch die 5-g- und die 10-g-Dosis erzeugt wurden (Tab. 7).

Tab. 7: Mittelwerte (\pm SEM) der pharmakokinetischen Parameter für Testosteron im Steady-State (Tag 180) nach dem Auftragen von 5 g, 7,5 g oder 10 g Testogel® täglich (untersucht in der finalen Behandlungsgruppe).⁴⁹

	Testogel® 5 g (n = 44)	Testogel® 7,5 g (n = 37)	Testogel® 10 g (n = 48)
C_{av} (ng/ml)	5,55 \pm 2,25	6,01 \pm 3,09	7,13 \pm 2,09
C_{max} (ng/ml)	8,30 \pm 3,47	9,01 \pm 4,71	10,83 \pm 4,34
C_{min} (ng/ml)	3,71 \pm 1,65	4,06 \pm 2,20	4,85 \pm 1,56

C_{av} : durchschnittliche Konzentration im Verlauf des 24-Stunden-Dosierungszeitraums; C_{max} : maximale Konzentration im Verlauf des 24-Stunden-Dosierungszeitraums; C_{min} : minimale Konzentration im Verlauf des 24-Stunden-Dosierungszeitraums.

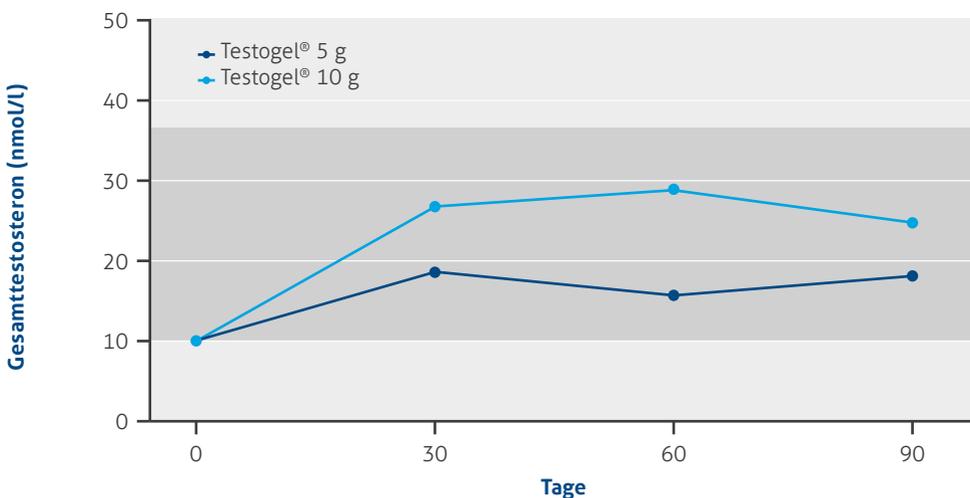
Von den 199 hypogonadalen Männern, die an Tag 90 mit Testogel® behandelt wurden und bei denen ausreichende Daten für eine Analyse vorlagen, erreichten 87% an Tag 180 ein durchschnittliches Gesamttestosteron innerhalb des Normbereichs.

In einer weiteren Anschlussphase zu dieser Studie wurden 163 Patienten, die mit 5 g, 7,5 g oder 10 g Testogel® behandelt wurden, über 42 Monate weiter beobachtet. In diesem Zeitraum blieben die mittleren Testosteron-Konzentrationen innerhalb des Normbereichs.¹⁷



5.2.2 Verteilung

Circa 2 % des zirkulierenden Testosterons liegen in freier (ungebundener) Form vor, 40 % sind an SHBG gebunden, und der restliche Anteil des Testosterons ist schwach an Albumin und andere Proteine gebunden.²⁰ Die an Albumin gebundene Fraktion dissoziiert leicht von Albumin, und man nimmt an, dass sie, zusammen mit der freien Fraktion, bioverfügbar ist, wohingegen die an SHBG gebundene Fraktion als nicht bioverfügbar gilt. Somit bestimmen die Menge an SHBG im Serum und der Gesamttestosteron-Spiegel die Verteilung von bioverfügbarem und nicht bioverfügbarem Androgen. Die SHBG-Bindungskapazität steigt bei erwachsenen Männern mit dem Lebensalter an.¹⁵⁷ Unabhängig von der Dosierung blieben bei den mit Testogel® behandelten Männern ca. 2 % des Gesamttestosterons frei (d. h. nicht gebunden an SHBG oder Albumin). Die Pharmakokinetik des freien Testosterons verlief parallel zu der des Gesamttestosterons, konsistent mit der im Wesentlichen konstant bleibenden Testosteron-Fraktion (Abb. 11).¹⁵⁵



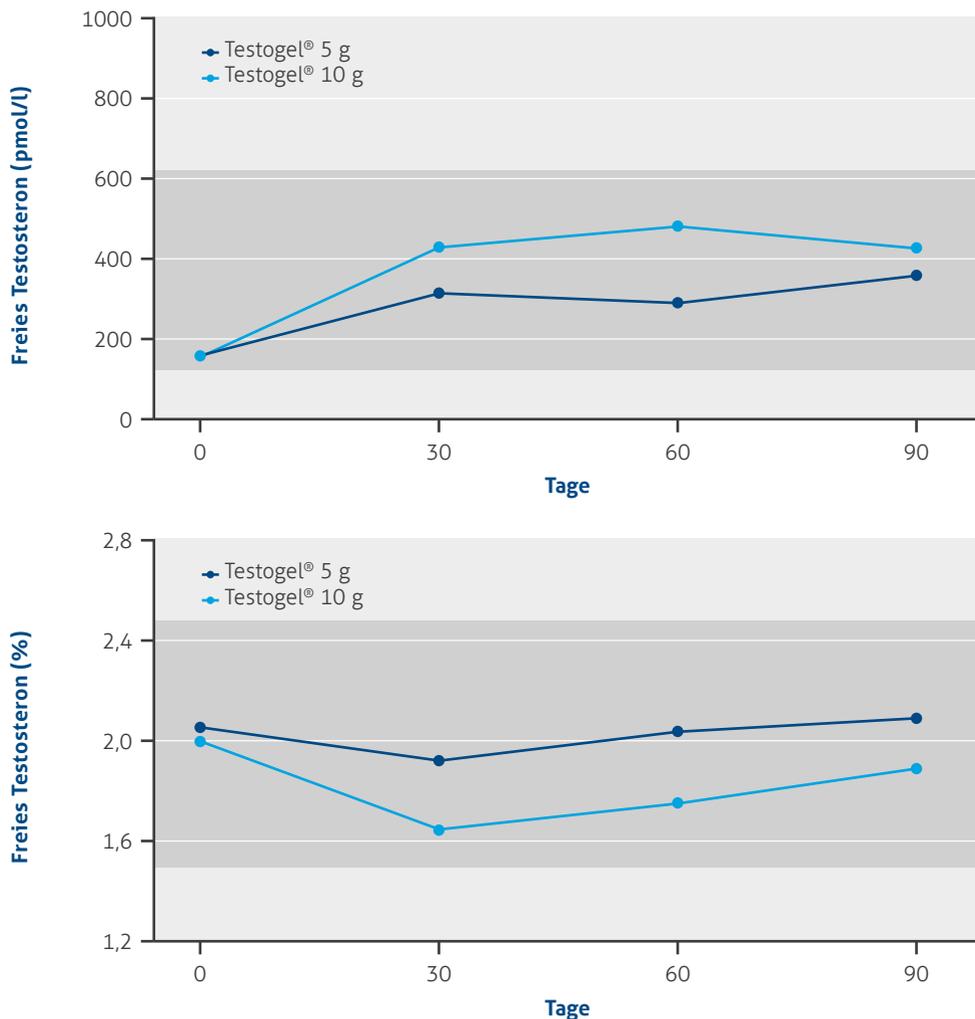


Abb. 11: Gesamttestosteron und freies Testosteron im Serum und Prozentanteil des freien Testosterons von Tag 0 bis Tag 90 bei mit 5 g oder 10 g Testogel® behandelten Patienten.¹⁵⁵
Die in der damaligen Studie definierten Referenzbereiche für erwachsene Männer liegen in dem dunkelgrauen Bereich.



5.2.3

Metabolismus

Nach intravenöser Verabreichung an ältere Männer wurde für Testosteron eine Eliminationshalbwertszeit von 56 ± 23 Minuten bestimmt.¹⁵⁸

Testosteron wird, hauptsächlich in der Leber, auf zwei verschiedenen Stoffwechselwegen zu einer Reihe von 17-Ketosteroiden metabolisiert.²⁰ Entstehende inaktive Metaboliten sind Androsteron und Etiocholanolon.

Die aktiven Hauptmetaboliten des Testosterons sind Estradiol und DHT. Sie wirken sowohl lokal als auch systemisch. Die Bildung von Estradiol aus Testosteron erfolgt irreversibel durch das Enzym Aromatase (CYP19), das in zahlreichen Geweben exprimiert wird. Die ebenso irreversible Reduktion von Testosteron zu DHT erfolgt durch das Enzym 5α -Reduktase, das in zwei Formen vorkommt. Typ 1 kommt vor allem in Haut, Leber und Knochen vor, Typ 2 vor allem im urogenitalen Gewebe, insbesondere in der Prostata.¹⁵⁹ DHT bindet mit höherer Affinität an SHBG als Testosteron. In einer Reihe von Geweben hängt die Aktivität des Testosterons von seiner Reduktion zu DHT ab, das an Rezeptorproteine im Zytosol bindet. Der Steroid-Rezeptor-Komplex wird in den Kern überführt, wo er die Transkription aktiviert und die androgenbedingten zellulären Veränderungen auslöst. In den reproduktiven Geweben wird DHT weiter zu 3α - und 3β -Androstandiol metabolisiert.³⁶

5.2.3.1

Dihydrotestosteron (DHT)

Zirkulierende DHT-Spiegel machen etwa 10 % der Blutspiegel des Testosterons aus und stammen vor allem aus den nicht-gonadalen Geweben, die die 5α -Reduktase exprimieren.^{151, 160} Weil ein Teil des zirkulierenden DHT bei der Verstoffwechslung von Testosteron entsteht, findet man hohe DHT-Konzentrationen im allgemeinen bei Vorliegen höherer Testosteron-Konzentrationen; zur Beurteilung der DHT-Spiegel dient daher oft ihr Verhältnis zu den simultan gemessenen Testosteron-Konzentrationen.

Unter der Behandlung mit Testogel® stiegen die DHT-Konzentrationen parallel zu denen des Testosterons an.^{155, 156} Nach 180 Behandlungstagen lagen die mittleren DHT-Konzentrationen mit 5 g Testogel® im Normbereich und mit der 10-g-Dosis etwa 7 % über dem Normbereich. Während der 180 Behandlungstage mit Testogel® lag das mittlere Verhältnis von DHT zu Testosteron im Steady-State innerhalb der Normgrenzen und reichte von 0,23 bis 0,25 (5-g-Dosis) bzw. von 0,27 bis 0,31 (10-g-Dosis), ein Hinweis auf eine gesteigerte Umwandlung in das bedeutendste physiologisch aktive Androgen DHT.¹⁵⁵ Da die 5α -Reduktase in der Haut aktiv ist, spielt die Größe der Applikationsfläche offenbar eine entscheidende Rolle für die Konversion von Testosteron zu DHT.



5.2.3.2 Estradiol

Im Verlauf der ersten 30 Tage nach Beginn der Behandlung mit Testogel® stiegen die Estradiol-Konzentrationen im Serum signifikant an. Diese Spiegel blieben während der gesamten Behandlung erhöht, lagen jedoch für das Zentrallabor, das für diese Studie arbeitete, im Normbereich.¹⁵⁵

5.2.3.3 SHBG und gonadotrope Hormone

Bei den SHBG-Konzentrationen wurden keine klinisch relevanten Veränderungen beobachtet, wohingegen die FSH- und LH-Spiegel signifikant supprimiert wurden, aber noch innerhalb des Normbereichs blieben.¹⁵⁵

5.2.4 Ausscheidung

Etwa 90% einer Testosteron-Dosis werden mit dem Urin, konjugiert mit Glucuron- und Schwefelsäuren, ausgeschieden.¹⁶¹ Etwa 6% werden mit den Faeces ausgeschieden, überwiegend in nicht konjugierter Form. Die Inaktivierung des Testosterons erfolgt in erster Linie in der Leber.

5.2.5 Besondere Patientenkollektive

Bezogen auf Alter, Ursache des Hypogonadismus oder Body-Mass-Index wurden bei den mit Testogel® behandelten Patienten

keine Unterschiede in den durchschnittlichen Gesamttestosteron-Konzentrationen im Steady-State beobachtet.¹⁵⁵

Mit Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz wurden keine formalen Studien durchgeführt.

5.2.6 Weitere Studien zur Pharmakokinetik

Die im Rahmen der Produktentwicklung durchgeführten pharmakokinetischen Untersuchungen lagen vor der Diskussion zur Methodik der Testosteron-Bestimmung.^{104, 105} Jedoch sind auch Daten aus umfangreichen pharmakokinetischen Studien mit Analyse-Methodik entsprechend derzeitigen Standards verfügbar.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Untersuchung wurden Männer ≥ 65 Jahre über 120 ± 14 Tage mit Testogel® behandelt, wobei monatliche Dosisanpassungen möglich waren.¹⁶² Im Behandlungszeitraum wurden durchschnittlich $6,4 \pm 2,4$ g Gel ($63,8 \pm 2,4$ mg Testosteron) täglich angewendet. Ziel der Untersuchung war es, gegen Ende der Behandlungsperiode die Testosteron-Werte bei einmaliger Bestimmung 2 Stunden nach Gelanwendung mit der in einem 24-Stunden-Profil ermittelten mittleren Testosteron-Konzentration zu vergleichen. Bei den 27 Männern der Testogel®-Gruppe betragen die mittleren Testosteron-Konzentrationen im 24-stündigen Anwendungsintervall $4,5 \pm 1,8$ ng/ml im Vergleich zu $1,8 \pm 0,3$ ng/ml bei den



20 Männern der Placebogruppe (Abb. 12), mit Maximalkonzentrationen von $6,8 \pm 3,0$ ng/ml (Placebo: $2,3 \pm 0,4$ ng/ml) und Minimalkonzentrationen von $2,8 \pm 1,4$ ng/ml (Placebo: $1,3 \pm 0,2$ ng/ml).

Bei der Einmalbestimmung hingegen resultierte eine sehr hohe intra- und interindividuelle Variabilität der Testosteron-Werte, und es ergab sich keine signifikante Korrelation mit den im Tagesprofil bestimmten mittleren Konzentrationen. Bei den 27 mit Testogel® behandelten Männern wurden jeweils 3 Messungen an unterschiedlichen Tagen 2 Stunden nach der Anwendung

durchgeführt; dabei lagen 25 % der Testosteron-Werte unter 3 ng/ml und 74 % im Bereich über 3 ng/ml und unter 10 ng/ml. Nur bei einem Patienten wurde einmal ein Wert > 10 ng/ml bestimmt.

Ein Prozentsatz von 74 % an Testosteron-Werten im Normbereich und 25 % an Werten unterhalb der Norm befindet sich allerdings wieder in guter Übereinstimmung mit Untersuchungen zu anderen Präparaten wie Axiron®, bei denen ähnliche¹⁴⁵ oder etwas niedrigere¹⁶³ Prozentsätze bestimmt wurden.

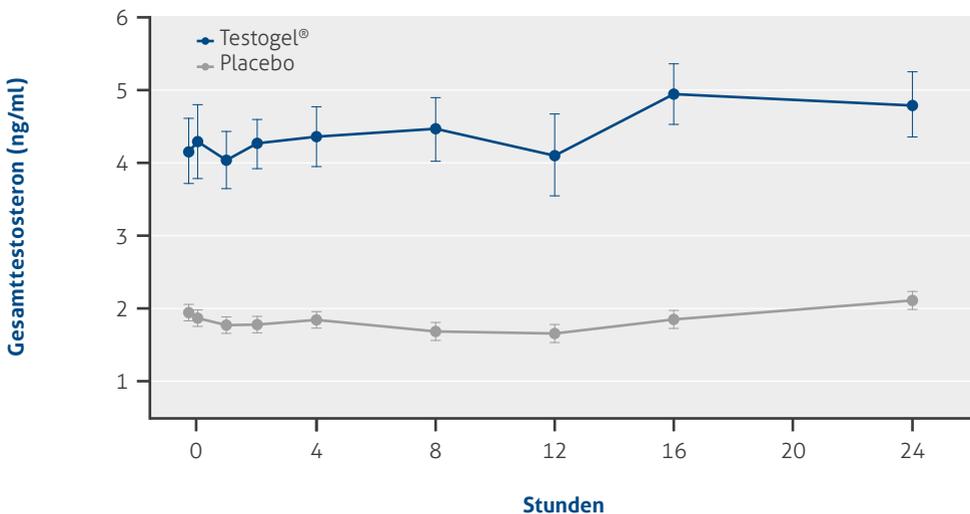


Abb. 12: Gesamttestosteron-Konzentrationen (Mittelwert \pm SEM) im 24-Stunden-Anwendungsintervall bei mit Testogel® (T Gel; n = 27) oder Placebo (n = 20) behandelten Männern (nach¹⁶²).



5.3 Untersuchungen zur Wirksamkeit von Testogel® 50 mg

Im Rahmen der Zulassung wurden die hormonellen Wirkungen von Testogel® in der Behandlung des männlichen Hypogonadismus in einer großen multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten Parallelgruppen-Studie über 180 Tage an 227 hypogonadalen Männern im Alter von 19–68 Jahren untersucht.¹⁶⁴ In den ersten 90 Tagen wurde Testogel® einmal täglich in Dosierungen von 5 g (n = 73) oder 10 g (n = 78) aufgetragen und mit einer aktiven Kontrolle, Androderm® (n = 76), verglichen. Danach erhielten die Patienten, deren Gesamttestosteron-Konzentrationen außerhalb des Normbereichs lagen, eine Testogel®-Dosis von 7,5 g (n = 20 in der 5-g-Gruppe bzw. n = 20 in der 10-g-Gruppe) für weitere 90 Tage, wohingegen diejenigen Patienten, deren Testosteron im Normbereich lag, ihre Erstbehandlung beibehielten.

Am Ende der 6 Monate wurden die 163 Patienten, die eine Weiterbehandlung wünschten, für weitere 36 Monate in eine offene Studie zur Langzeitnachbeobachtung aufgenommen.¹⁷ Patienten (n = 26), die eingangs das Pflaster erhalten hatten, wurden Testogel® 5 g zugeteilt. Im Verlauf dieser Langzeitstudie konnte der Prüfartz, abhängig von den Symptomen des Patienten und den Gesamttestosteron-Spiegeln, die Dosis auf 5 g, 7,5 g oder 10 g anpassen. Die Daten zur Wirksamkeit waren bei 123 Patienten auswertbar.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Testogel® wurde später auch in randomisierten, placebokontrollierten Studien über einen Behandlungszeitraum von 6^{165, 166} und 12 Monaten¹⁶⁷ bei älteren Männern untersucht. Die randomisierte, placebokontrollierte Studie *Testosterone Effects on Atherosclerosis in Aging Men (TEAAM)* lief sogar über 3 Jahre.¹⁶⁸

Zudem wurden in einer aufwändigen randomisierten, placebokontrollierten 16-Wochen-Studie an gesunden männlichen Probanden zwischen 20 und 50 Jahren die relativen Effekte von Testogel® auf einen durch selektive Suppression erzeugten Androgen-beziehungsweise Östrogenmangel analysiert.¹⁶⁹

In einer weiteren randomisierten, doppelblinden 16-Wochen-Studie wurden die Wirkungen von 5 g und 10 g Testogel® allein und in Kombination mit Wachstumshormon bei GnRH-supprimierten Probanden ≥ 65 Jahre bestimmt.¹⁷⁰

Damit ist Testogel® das weltweit am umfangreichsten und am längsten in randomisierten, placebokontrollierten Studien untersuchte Testosteron-Präparat.

5.3.1 Testosteron-Konzentrationen

In der Erweiterung der Zulassungsstudie lagen die Serumkonzentrationen von Testosteron und freiem Testosteron in den drei Testogel®-Dosisgruppen während der



36-monatigen Behandlungsphase innerhalb des normalen Referenzbereichs für erwachsene Männer und unterschieden sich signifikant von den Baseline-Werten ($p < 0,0001$). Das freie Testosteron im Serum folgte dem gleichen Muster wie das Gesamttestosteron, und nach 12 Monaten bestanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Dosisgruppen. Die Serumspiegel des Testosterons und des freien Testosterons wiesen im Verlauf der gesamten Studie keine Unterschiede zwischen den Gruppen der unter 60-Jährigen und denjenigen über 60 Jahre auf.¹⁷

Bei GnRH-supprimierten Männern im Alter von $70,8 \pm 4,2$ Jahren wurden nach täglicher Anwendung von 5 g beziehungsweise 10 g Testogel® über 16 Wochen Anstiege der Testosteron-Werte von $1,43 \pm 3,79$ ng/ml ($n = 58$) beziehungsweise $5,10 \pm 5,03$ ng/ml ($n = 54$) bestimmt.¹⁷⁰ Bei GnRH-supprimierten jüngeren Männern (Alter zwischen 20 und 50, im Durchschnitt 33 Jahre) wurden 4, 12 und 16 Wochen nach täglicher Anwendung von Placebo, 1,25 g, 2,5 g, 5 g und 10 g Testogel® mittlere Testosteron-Konzentrationen (\pm SEM) von $0,44 \pm 0,13$ ng/ml ($n = 31$), $2,91 \pm 0,78$ ng/ml ($n = 32$), $3,37 \pm 1,73$ ng/ml ($n = 26$), $4,70 \pm 2,01$ ng/ml ($n = 35$) und $8,05 \pm 3,55$ ng/ml ($n = 36$) bestimmt.¹⁶⁹ In gleich großen Gruppen, die zusätzlich den Aromatasehemmer Anastrozol (1 mg/d) erhielten, waren die mittleren Testosteron-Konzentrationen vergleichbar.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 362 durchschnittlich

62 Jahre alten Männern mit Beschwerden und relativ niedrigem Testosteron (< 15 nmol/l, entsprechend $< 4,3$ ng/ml) wurden nach 3-monatiger Anwendung von 5 g Testogel® Testosteron-Werte von $20,23 \pm 20,45$ nmol/l ($5,78 \pm 5,84$ ng/ml) im Vergleich zu $10,82 \pm 3,27$ nmol/l ($3,09 \pm 0,93$ ng/ml) mit Placebo bestimmt.¹⁶⁶ Nach 3 Monaten war eine Dosisanpassung auf Basis der subjektiven Befindlichkeit erlaubt. Dies führte zu einer Erhöhung der Dosis auf 7,5 g Gel täglich bei 113 von 174 (64,9%) der Männer in der Testogel®-Gruppe im Vergleich zu 124 von 165 (75,2%) der Männer in der Placebogruppe. Nach 6 Monaten lagen die Testosteron-Werte bei $20,12 \pm 15,38$ nmol/l ($5,75 \pm 4,39$ ng/ml) in der Testogel®-Gruppe im Vergleich zu $10,77 \pm 3,43$ nmol/l ($3,08 \pm 0,98$ ng/ml) mit Placebo. In einer 12-monatigen offenen Erweiterungsphase erhielten alle Männer Testogel®, wobei das Niveau der Gesamttestosteron-Konzentrationen erhalten blieb bzw. bei den vorher mit Placebo behandelten Männern auf Werte von $21,80 \pm 10,17$ nmol/l ($6,23 \pm 2,91$ ng/ml) anstieg.

In einer randomisierten Studie mit 274 Männern ≥ 65 Jahre und Werten ≤ 12 nmol/l ($3,46$ ng/ml) für Testosteron oder $\leq 0,25$ nmol/l ($0,07$ ng/ml) für freies Testosteron beendeten 130 Männer im Alter von $73,9 \pm 6,4$ Jahren die 6-monatige Behandlung mit Testogel® und 132 Männer im Alter von $73,7 \pm 5,7$ Jahren die Placebo-Anwendung.¹⁶⁵ Die Anfangsdosis an Testogel® betrug 5 g; sie konnte nach 10 Tagen und nach 3 Monaten im Dosisbereich von



2,5–7,5 g Gel täglich angepasst werden. Die Testosteron-Konzentrationen erhöhten sich in der Testogel®-Gruppe innerhalb von 10 Tagen und wurden danach im Wesentlichen aufrechterhalten, blieben in der Placebo-Gruppe hingegen unverändert (Abb. 13).

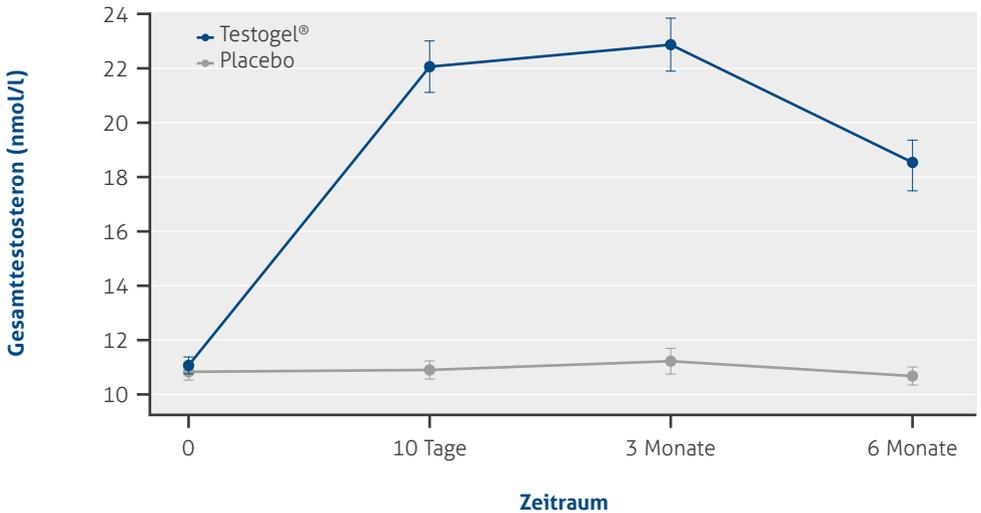
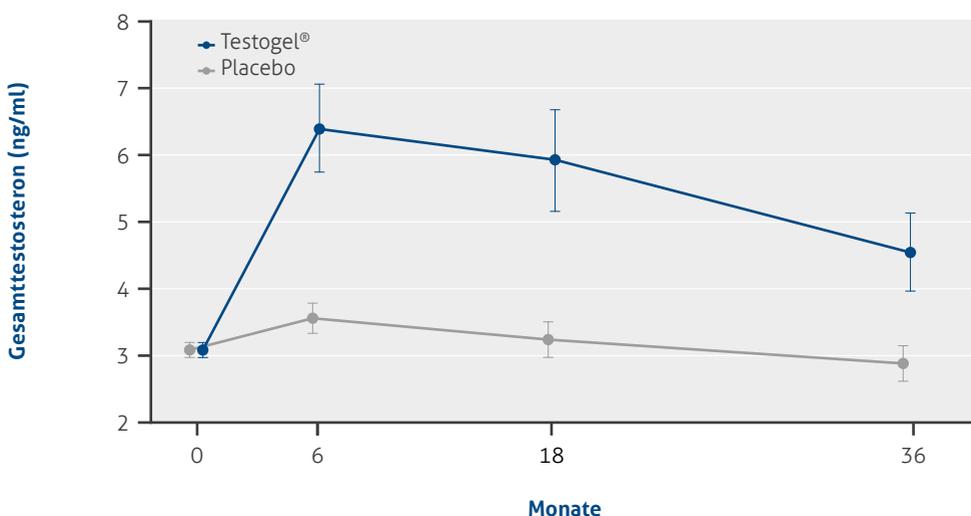


Abb. 13: Gesamttestosteron-Konzentrationen (Mittelwert \pm SEM) im Studienzeitraum von 6 Monaten bei mit Testogel® (n = 132) oder Placebo (n = 130) behandelten, durchschnittlich 74 Jahre alten Männern (nach¹⁶³).

Die randomisierte, placebokontrollierte 3-Jahre-Studie *Testosterone Effects on Atherosclerosis in Aging Men (TEAAM)*¹⁶⁸ verglich 155 Männer im Alter von $66,9 \pm 5,0$ Jahren mit grenzwertig niedrigem Gesamttestosteron ($3,07 \pm 0,64$ ng/ml) unter Testogel® mit 151 placebobehandelten Männern ($68,3 \pm 5,3$ Jahre, Testosteron-Wert bei Studienbeginn $3,07 \pm 0,67$ ng/ml).



Die Anfangsdosis betrug 7,5 g Testogel® täglich und konnte zwischen 5 g und 10 g Gel täglich angepasst werden, um Testosteron-Werte im angestrebten Zielbereich zwischen 5 und 9 ng/ml zu erreichen. Am Ende erhielten 25/155 (16,1%) der Männer 5 g und 72/155 (46,5%) 10 g Testogel® täglich. Als Mittelwert der Messungen nach 6, 18 und 36 Monaten Behandlung betrug die Testosteron-Konzentration in der Testogel®-Gruppe $5,65 \pm 2,45$ ng/ml im Vergleich zu $3,30 \pm 1,03$ ng/ml mit Placebo (Abb. 14).



Patientenanzahl	155	122	102	109
	151	121	106	96

Abb. 14: Gesamttestosteron-Konzentrationen (Mittelwert und 95 %-Vertrauensintervall) im Studienzeitraum von 36 Monaten bei mit Testogel® oder Placebo behandelten älteren Männern der TEAAM-Studie (nach¹⁶⁸).

Die *Testosterone Trials* (T-Trials) sind ein koordiniertes Set von 7 randomisierten, placebo-kontrollierten Studien mit insgesamt 790 Männern ≥ 65 Jahre, die eine Testosteron-Konzentration $< 2,75$ ng/ml (Mittelwert aus 2 Messungen) sowie klinische Anzeichen eines Hypogonadismus aufwiesen.^{167, 171}

In einem Zeitraum von 12 Monaten wurden 395 Männer ($72,1 \pm 5,7$ Jahre) mit Testogel® und 395 Männer ($72,3 \pm 5,8$ Jahre) mit Placebo behandelt. Die größte Einzelstudie untersuchte



die Auswirkungen von Testogel® auf die sexuelle Funktion bei 470 Männern mit zu Studienbeginn niedriger Libido.¹⁰⁸ Die Anfangsdosierung betrug 5 g Gel und konnte nach 1, 2, 3, 6 und 9 Monaten angepasst werden, um den angestrebten Zielbereich von zunächst 4–8 ng/ml, später 5–8 ng/ml zu erreichen. Die Behandlung mit Testogel® erhöhte die mediane Testosteron-Konzentration während des gesamten Zeitraums von einem Jahr in den mittleren Normbe-

reich junger Männer (Abb. 15). Auch die Konzentrationen an freiem Testosteron, DHT und Estradiol stiegen an, die SHBG-Konzentrationen veränderten sich jedoch nicht. Zwischen den Behandlungsmonaten 3 und 12 wurden bei 91 % der Männer unter Testogel® Testosteron-Konzentrationen oberhalb der Normgrenze (3 ng/ml) bestimmt. In der Placebogruppe zeigten die Hormonkonzentrationen keine signifikanten Veränderungen.

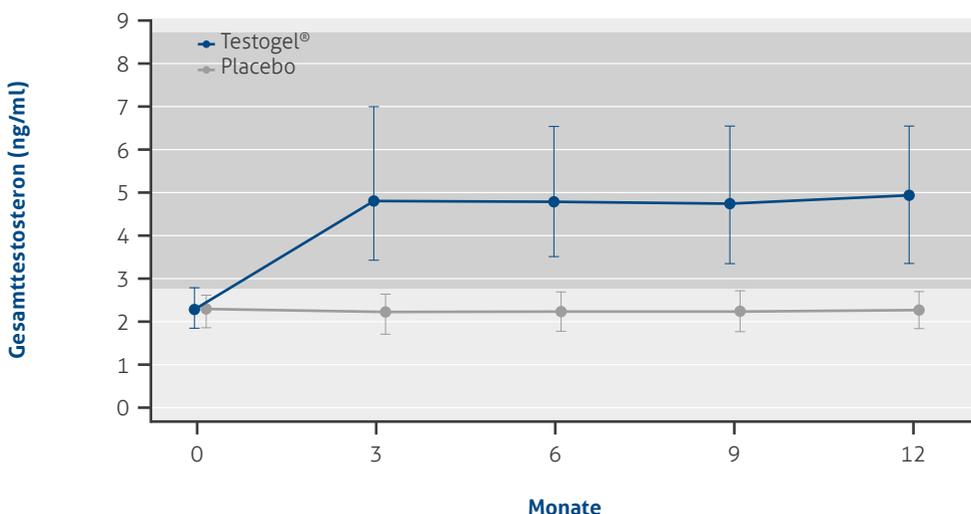


Abb. 15: Gesamttestosteron-Konzentrationen (Median und Grenzen der Quartilen) im Studienzeitraum von 12 Monaten bei mit Testogel® oder Placebo behandelten älteren Männern in den *Testosterone Trials* (Studie zur sexuellen Funktion) (nach¹⁰⁸). Der in den T-Trials definierte Referenzbereich für erwachsene Männer liegt in dem dunkelgrauen Bereich.

Zusammenfassend lassen alle klinischen Studien erkennen, dass sich mit der Anwendung von Testogel® 50 mg und ähnlichen Testosteron-Zubereitungen durch geeignete Wahl der Dosierung Testosteron-Konzentrationen im Normbereich bei der weit überwiegenden Zahl der Behandelten erreichen lassen.



5.3.1.1 Sexualfunktion

In einer randomisierten, placebokontrollierten 16-Wochen-Studie wurden die relativen Effekte von Testogel® 50 mg auf einen durch selektive Suppression erzeugten Androgen- beziehungsweise Östrogenmangel an gesunden jüngeren Männern (Alter zwischen 20 und 50, im Durchschnitt 33 Jahre) analysiert.¹⁶⁹ Durch GnRH-Suppression wurden Libido und erektile Funktion der jungen Probanden beeinträchtigt. Die Anwendung von 1,25 g, 2,5 g, 5 g und 10 g Testogel® täglich konnte dosisabhängig die Beeinträchtigung der Sexualfunktion aufheben. Die zusätzliche Verabreichung von Anastrozol (1 mg/d) verhinderte jedoch zum Teil die Restitution der Sexualfunktion. Die Autoren schlossen, dass für die Aufrechterhaltung von Libido und erektiler Funktion sowohl Testosteron als auch sein Metabolit Estradiol erforderlich sind.

In der Zulassungsstudie¹⁶⁴ wurde die Sexual-

funktion anhand von Patientenfragebögen beurteilt. Eine signifikante Verbesserung der Sexualfunktion wurde im Verlauf der 180 Behandlungstage mit 5 g und 10 g Testogel® bestimmt. Die Patienten, deren Dosis an Tag 90 auf 7,5 g angepasst wurde, sprachen in sehr ähnlicher Weise an wie diejenigen, die ihre Initialdosis beibehielten. Die Verbesserungen betrafen die sexuelle Motivation (sexuelle Tagträume, Antizipation der sexuellen Aktivität, Flirten und Geschlechtsverkehr), die sexuelle Leistungsfähigkeit (Orgasmus, Erektion, Masturbation, Ejakulation und Geschlechtsverkehr), das sexuelle Verlangen, die sexuelle Lust mit oder ohne eine Partnerin/einen Partner, die Zufriedenheit mit der Erektion und den Anteil der voll ausgebildeten Erektionen (in %). Diese Verbesserungen traten innerhalb von 30 Tagen ein und hielten unter der fortgesetzten Therapie an. Beispielhaft ist in [Abb. 16](#) die Veränderung des sexuellen Verlangens während der 180 Behandlungstage mit 5 g oder 10 g Testogel® dargestellt.

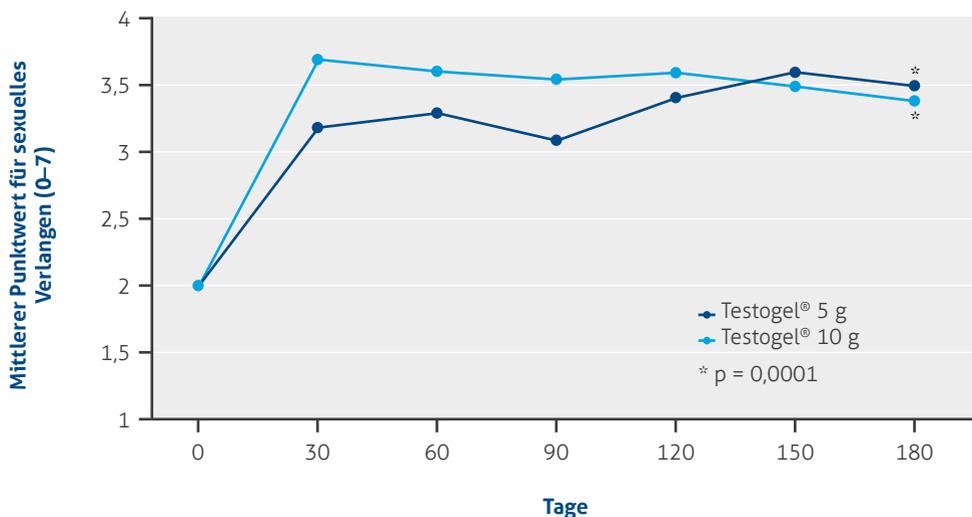


Abb. 16: Änderung des sexuellen Verlangens während der 180 Behandlungstage mit 5 g oder 10 g Testogel® täglich.¹⁶⁴

Diese Verbesserungen hielten auch während der Langzeiterweiterung¹⁷ an. Zwischen der Bewertung im 6. Monat und dem Studienende blieben Werte für sexuelle Aktivität (sexuelle Motivation und Leistungsfähigkeit) ($p < 0,0001$), sexuelles Verlangen ($p = 0,0001$), Lust mit einer Partnerin/einem Partner ($p = 0,0022$), Lust ohne eine Partnerin/einen Partner ($p = 0,0001$), Prozentanteil der vollständigen Erektionen ($p = 0,0001$) und Zufriedenheit mit der Erektion ($p = 0,0001$) auf dem gleichen Niveau.



Die erektile Funktion im *International Index of Erectile Function (IIEF) Score* verbesserte sich ebenfalls signifikant ($p < 0,016$) nach Behandlung mit 5 g Testogel® ($n = 10$) in einer Pilotstudie, die mit hypogonadalen Männern durchgeführt wurde, welche unter Symptomen der unteren Harnwege (*lower urinary tract symptoms, LUTS*) litten.¹⁷² Weitere 20 Männer wurden mit Testosteron-Undecanoat-Injektionen über 26 Wochen behandelt. Unter beiden Interventionen stieg das Plasmatestosteron auf Normwerte an. Außerdem gab es in beiden Gruppen signifikante ($p < 0,01$) Verbesserungen in dem Internationalen Prostate Symptomen Score (IPSS), der für die Beurteilung der Wirkungen auf die LUTS verwendet wurde, sowie der Symptomskala für den alternden Mann (AMS). Zwischen den Behandlungen gab es keine signifikanten Unterschiede bei den Verbesserungen im IIEF, IPSS und in der AMS.

In einer bereits erwähnten randomisierten, placebokontrollierten 6-Monate-Studie

wurden insgesamt 274 Männer über 65 Jahre (74 ± 6 Jahre) und mindestens einem Hinweis auf Gebrechlichkeit sowie einem Gesamttestosteron ≤ 12 nmol/l oder einem freien Testosteron $\leq 0,25$ nmol/l randomisiert einer Behandlung mit 5 g Testogel® oder Placebo-Gel zugeteilt.¹⁶⁵ Dosisanpassungen waren im Studienverlauf nach 10 Tagen und nach 3 Monaten vorgesehen. Als ein sekundärer Endpunkt wurde die Erfassung der Lebensqualität im *Aging Male Symptoms (AMS)*-Fragebogen definiert, der auch eine sexuelle Domäne (Nachlassen der Potenz, Abnahme der Anzahl der morgendlichen Erektionen, Abnahme der Libido) enthält. Mit Testogel® ergaben sich nach 6 Monaten Behandlung signifikant stärkere Reduzierungen des AMS-Symptom-Scores der sexuellen Domäne im Vergleich zu Placebo ($p < 0,02$). Der Unterschied zwischen den Gruppen nivellierte sich jedoch in einer behandlungsfreien Nachbeobachtung über weitere 6 Monate (Abb. 17).¹⁷³

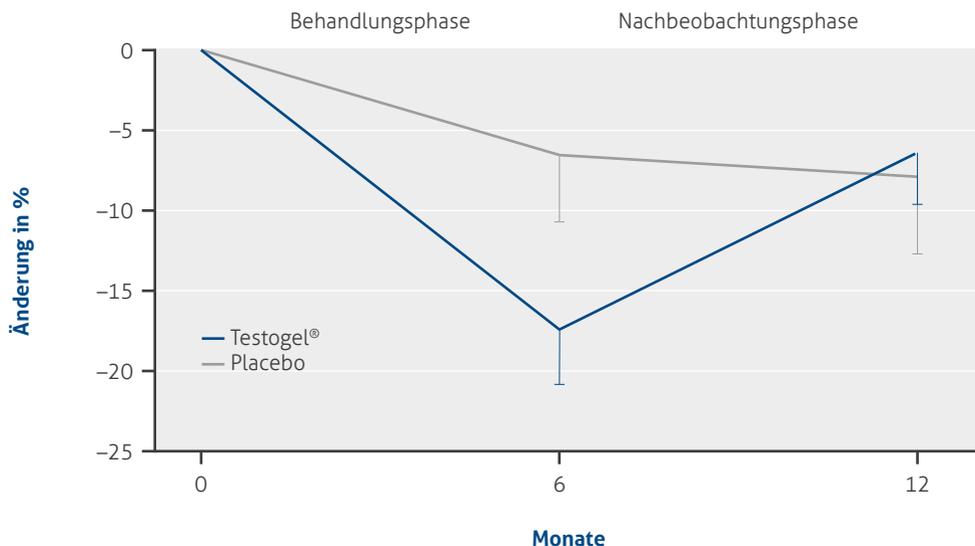


Abb. 17: Mittlere Symptom-Reduzierung von Baseline (in %) in der sexuellen Domäne des AMS-Symptom-Scores nach 6 Monaten Behandlung mit Testogel® oder Placebo sowie nach weiteren 6 Monaten ohne Behandlung.¹⁷³

In ähnlicher Weise wurden in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 362 durchschnittlich 62 Jahre alten Männern mit Beschwerden und relativ niedrigem Testosteron (< 15 nmol/l, entsprechend $< 4,3$ ng/ml) signifikante Verbesserungen ($p < 0,001$) der sexuellen Domäne des AMS-Fragebogens nach 6 Monaten Behandlung mit Testogel® ($-3,37 \pm 0,31$ Punkte) versus Placebo ($-1,69 \pm 0,27$ Punkte) bestimmt, die sich in der 12-monatigen offenen Erweiterungsphase verstärkten (Abb. 18).¹⁶⁶

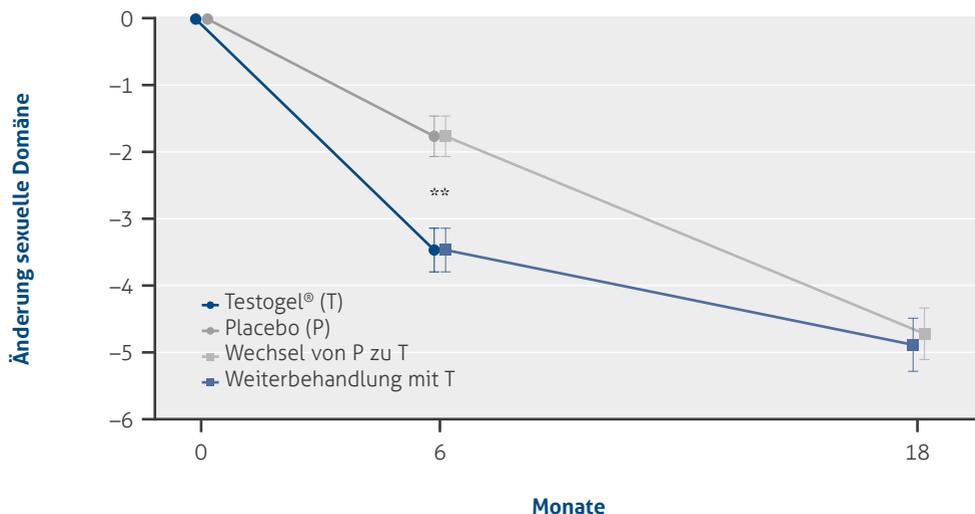


Abb. 18: Mittlere Symptom-Reduzierung von Baseline (in Score-Punkten mit SEM) in der sexuellen Domäne des AMS-Symptom-Scores nach 6 Monaten Behandlung mit Testogel® oder Placebo sowie nach weiterer 12-monatiger Erweiterungsphase mit Testogel® (** – $p < 0,001$, nach¹⁶⁶).

In die randomisierte, placebokontrollierte 3-Jahre-Studie *Testosterone Effects on Atherosclerosis in Aging Men (TEAAM)* wurden 356 gesunde ältere Männer mit grenzwertig niedrigem Gesamttestosteron von im Mittel 3,1 ng/ml eingeschlossen.¹⁶⁸ Spezielle Beschwerden eines Testosteron-Mangels, beispielsweise Beeinträchtigungen der Sexualfunktion, waren kein Einschlusskriterium. Entsprechend ergaben sich im Studienverlauf mit Testogel® nur geringfügige, meist nicht signifikante Verbesserungen verschiedener Komponenten der Sexualfunktion im Vergleich zu Placebo. Eine Ausnahme bildete die Zufriedenheit mit dem Sexualverkehr, bei der Testogel® Placebo signifikant ($p < 0,05$) überlegen war.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden 75 hypogonadale Männer mit erektiler Dysfunktion, bei denen ein fehlendes Ansprechen auf den PDE5-Hemmer Sildenafil gesichert war, auf eine 12-wöchige Behandlung mit 5 g Testogel® oder Placebo-Gel, ergänzend zu 100 mg Sildenafil, randomisiert.¹⁷⁴ Bei den Männern, denen Testogel® verabreicht wurde, verbesserte sich die Domäne „Erektile Funktion“ (EF) des IIEF deutlicher ($p < 0,05$, nur in Woche 4) als bei denjenigen, die Placebo-Gel erhielten. Ähnliche Trends zeigten sich für Verbesserungen bei der Orgasmusfunktion, der Gesamtzufriedenheit, dem Gesamtscore im IIEF und dem prozentualen Anteil der Responder im IIEF.



Die Frage, ob das angewendete Gel die Reaktion auf Sildenafil verbesserte, wurde in der Gruppe mit Testogel® zu allen Befragungszeitpunkten (4, 8 und 12 Wochen) im Vergleich zu der Gruppe mit Placebo-Gel signifikant häufiger bejaht.¹⁷⁵

In einer weiteren Studie wurden 90 Männer mit erektiler Dysfunktion untersucht, die auf Sildenafil nicht ansprachen; bei 24 Männern wurden Testosteron-Spiegel unter 400 ng/dl festgestellt.¹⁷⁶ Diese Männer wurden dann für 4 Wochen mit 5 g Testogel® allein behandelt, anschließend kombiniert mit 100 mg Sildenafil für weitere 12 Wochen. Die Gesamttestosteron-Spiegel stiegen bei allen Männern nach der Monotherapie mit Testogel® an (Bereich 424–596 ng/dl), allerdings gab es keine deutliche Verbesserung bei der erektilen Funktion. Nach der Kombination mit Sildenafil über 12 Wochen berichteten 22 Männer (92%) jedoch, dass sich die Erektion so weit verbessert hätte, dass beim Geschlechtsverkehr eine Penetration möglich wäre.

In einer offenen Studie berichteten 49 hypogonadale Männer, die für 3 Monate mit 5 g Testogel® behandelt wurden, signifikante Verbesserungen in der Domäne „Sexuelles Verlangen“ des IIEF ($p < 0,001$).¹⁷⁷ 31 Teilnehmer stellten außerdem signifikante Verbesserungen in der Domäne Erektile Funktion (EF) des IIEF fest ($p < 0,001$) und gaben im Global Assessment Questionnaire (GAQ) an, dass sie mit ihrer erektilen Funktion zufrieden waren. 17 Männer, die

mit ihrer erektilen Funktion unzufrieden waren, erhielten die Möglichkeit, eine Stunde vor dem Geschlechtsverkehr 100 mg Sildenafil zusätzlich zu Testogel® einzunehmen. Nach 6 Monaten waren die Punktwerte in der Domäne „Erektile Funktion“ des IIEF signifikant verbessert ($p < 0,001$), und alle gaben im Global Assessment Questionnaire an, dass sie mit ihrer erektilen Funktion zufrieden waren.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten 6-Wochen-Studie¹⁷⁸ erhielten Männer mit Testosteron-Spiegeln $\leq 3,5$ ng/ml, die an einer mit serotonergen Antidepressiva behandelten endogenen Depression litten, entweder Testosteron- ($n = 31$) oder Placebo-Gel ($n = 32$). Während sich unter Placebo keine Veränderung ergab, zeigten die mit Testosteron-Gel behandelten Männer signifikante Verbesserungen der sexuellen Funktion in allen Domänen des IIEF, insbesondere auch der Fähigkeit zur Ejakulation.

Eine umfangreiche Studie zum kombinierten Einsatz von Testogel® und dem PDE5-Hemmer Tadalafil wurde in 17 europäischen Zentren an 173 Männern mit erektiler Dysfunktion im Alter zwischen 45 und 80 Jahren und einer Serumkonzentration an Gesamttestosteron ≤ 4 ng/ml oder an bioverfügbarem Testosteron ≤ 1 ng/ml durchgeführt.¹⁷⁹ Alle Männer wiesen ein ungenügendes Ansprechen auf PDE5-Hemmer auf, das auch nach kontinuierlicher Anwendung von 10 mg Tadalafil täglich über 4 Wochen weiter bestehen blieb.

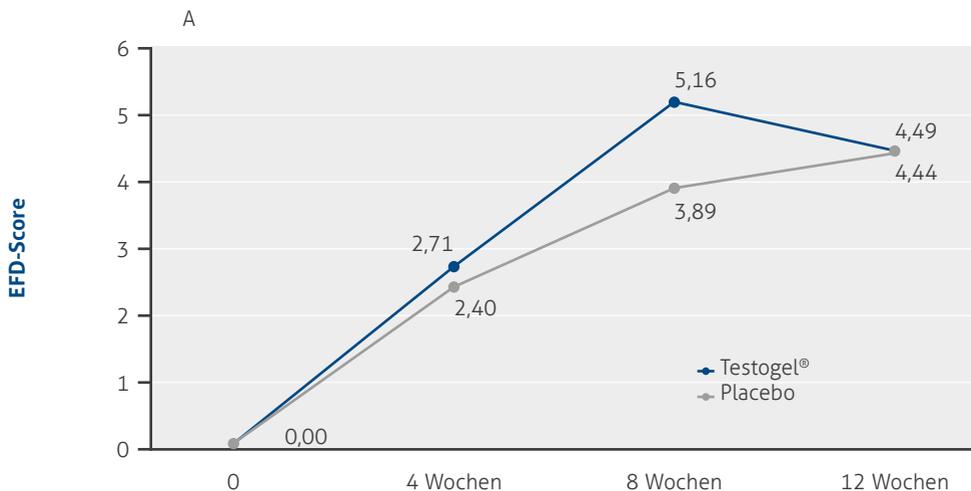


Unter weiterer täglicher Anwendung von 10 mg Tadalafil erfolgte eine doppelblinde Randomisierung in eine Gruppe mit Anwendung von 50 mg Testosteron in 5 g Gel (n = 83, Alter $58,3 \pm 7,6$ Jahre) oder aber in eine Gruppe mit Anwendung von 5 g Placebo-Gel (n = 84, Alter $59,9 \pm 7,4$ Jahre) täglich über 12 Wochen. Eine Dosisanpassung bis auf maximal 10 g Gel täglich war nach 4 und nach 8 Wochen vorgesehen. Die Konzentrationen an Gesamttestosteron stiegen von $3,4 \pm 1,7$ ng/ml (Baseline) unter Testosteron-Behandlung auf Durchschnittswerte von 5,6 bis 6,7 ng/ml an, während sie sich in der Placebo-Gruppe nicht veränderten. In ähnlicher Weise erhöhten sich im Studienverlauf die Konzentrationen an bioverfügbarem Testosteron von initial $0,7 \pm 0,2$ ng/ml nur mit Testosteron-Gel auf Werte zwischen 1,3 und 1,7 ng/ml, nicht jedoch mit Placebo-Gel.

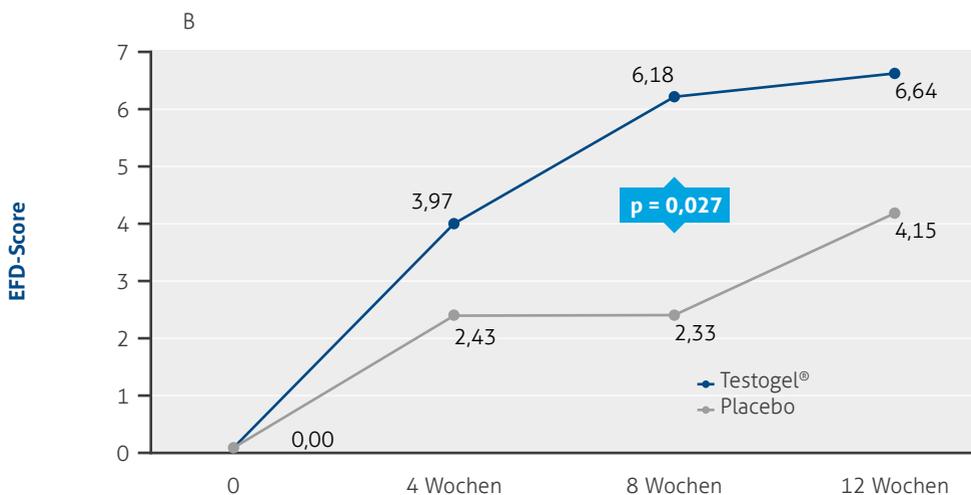
Auch in dieser Studie wurde die EF-Domäne des IIEF als primärer Endpunkt gewählt. Insgesamt erbrachte die Intention-to-treat(ITT)-Analyse mit $3,6 \pm 7,4$ Score-Punkten einen vergleichbaren Anstieg in der EF-Domäne der Gruppe mit Testosteron-Gel wie in der Gruppe mit Placebo-Gel ($3,1 \pm 7,3$; [Abb. 19 A](#)). Auch die Ansprechräte

(Score-Werte > 26 in der EF-Domäne) war mit 42,2 % (Testosteron-Gel) und 44,1 % (Placebo) bei Studienende vergleichbar. Jedoch war in der Untergruppe von Männern (n = 73), die ein Baseline-Gesamttestosteron ≤ 3 ng/ml aufwiesen, der Anstieg der Score-Werte unter Placebo nur gering ($2,3 \pm 7,0$ nach 8 Wochen), sodass ein signifikanter Unterschied zum erheblicheren Anstieg mit Testosteron-Gel ($6,2 \pm 6,2$ nach 8 Wochen) auffiel ([Abb. 19 B](#)). In dieser Untergruppe mit einem Baseline-Gesamttestosteron ≤ 3 ng/ml bejahten durchschnittlich etwa doppelt so viele Männer unter Testosteron-Gel im Vergleich zu unter Placebo die Frage, ob ein erfolgreicher Geschlechtsverkehr (Frage 3 des *Sexual Encounter Profile* – SEP3) stattgefunden hat ([Abb. 20](#)).

Insgesamt sahen die Autoren die Ergebnisse der *TADTEST*-Studie als Bestätigung der Hypothese, dass die Wirksamkeit von PDE5-Hemmern androgenabhängig ist, was offenbar erst ab einem Gesamttestosteron von 3 ng/ml deutlich wird. Bei Männern mit Testosteron-Werten ≤ 3 ng/ml ist die Kombination von PDE5-Hemmern mit einer Testosteron-Behandlung, in diesem Fall Testogel®, nützlich.

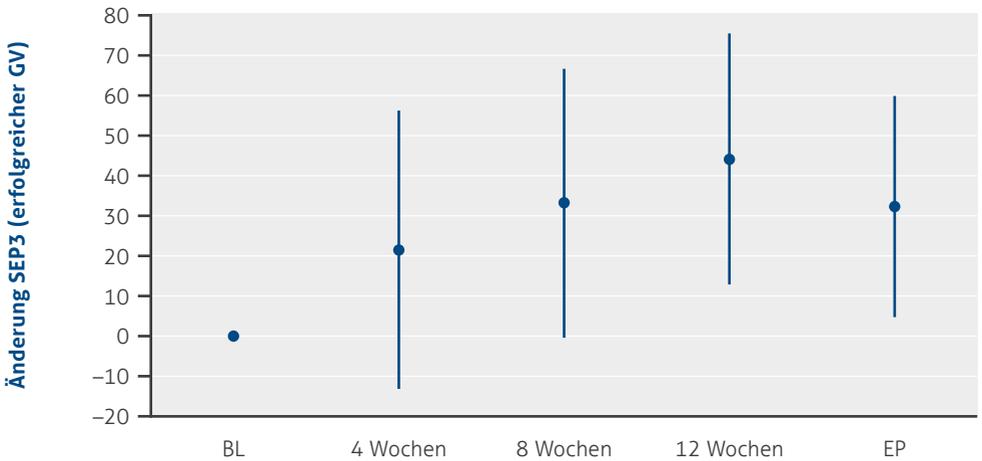


ITT-Analyse (alle Patienten)



ITT-Analyse (73 Patienten mit $T < 3$ ng/ml)

Abb. 19: Mittlerer Anstieg der Score-Werte der EF-Domäne des IIEF bei allen Männern mit erektiler Dysfunktion und Konzentrationen an Gesamttestosteron ≤ 4 ng/ml oder an bioverfügbarem Testosteron ≤ 1 ng/ml (A) bzw. nur bei Männern mit Baseline-Werten an Gesamttestosteron ≤ 3 ng/ml (B) in der europäischen 12-Wochen-Studie TADTEST.¹⁷⁹ EFD: Domäne „erektiler Funktion des IIEF“; ITT: Intention to treat. BL: Baseline

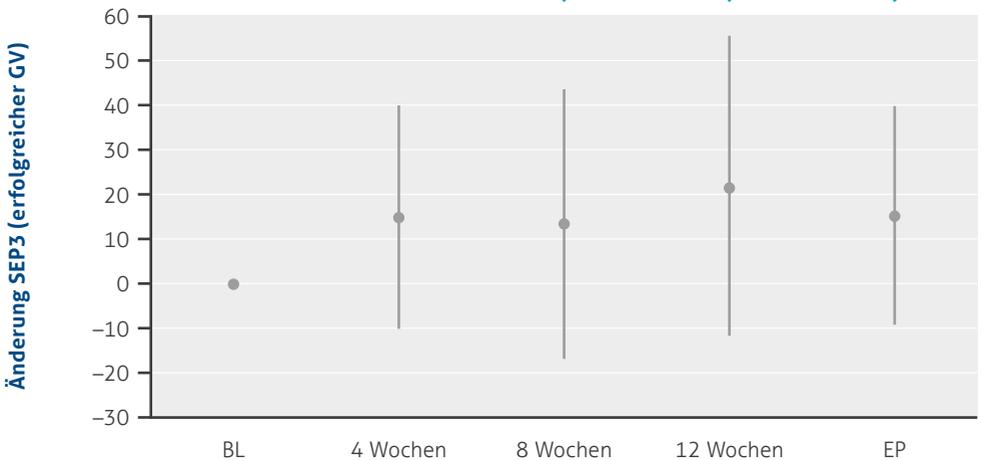


Testogel® (n = 41)

p = 0,05

p = 0,05

p < 0,001



Placebo (n = 32)

Abb. 20: Anteil der Männer mit Baseline-Gesamttestosteron ≤ 3 ng/ml (\pm Standardabweichung), die unter Testosteron-Gel bzw. Placebo-Gel die Frage bejahten, dass ein erfolgreicher Geschlechtsverkehr (Frage 3 des Sexual Encounter Profile – SEP3) stattgefunden hat; europäische 12-Wochen-Studie TADTEST.¹⁷⁹



Ein Schwerpunkt der *Testosterone Trials* lag in der Beurteilung der Sexualfunktion bei insgesamt 790 Männern ≥ 65 Jahre, die Testosteron-Werte $< 2,75$ ng/ml (Mittelwert aus 2 Messungen) sowie klinische Anzeichen eines **Hypogonadismus** aufwiesen; 470 Männern hatten bei Studienbeginn eine niedrige Libido.^{108,171} Die Sexualfunktion wurde im Wesentlichen anhand des Psychosexual Daily Questionnaire (PDQ-Q4, Spannweite 0–12) untersucht. Sowohl im gesamten Studienkollektiv als auch bei den Männern mit bei Studienbeginn verminderter Libido ergaben sich unter der Behandlung mit Testogel® im Vergleich zu Placebo signifikant ($p < 0,0001$) stärkere Effekte auf die Sexualfunktion (Abb. 21). Dies spiegelte sich zudem in der Selbsteinschätzung der Libido der Patienten wider, die einen signifikanten Vorteil ($p < 0,001$) unter Testogel®-Behandlung aufzeigte (Abb. 22).

Es ergaben sich signifikant stärkere Wirkungen von Testogel® im Vergleich zu Placebo auf 10 der 12 Komponenten des PDQ-Q4 (Abb. 23).

Außerdem wurden mit Testogel® versus Placebo signifikante Verbesserungen der als sekundäre Endpunkte mittels IIEF be-

stimmten erektilen Funktion sowie der im *Derogatis Interview for Sexual Functioning in Men-II (DISF-M-II)* bestimmten Libido gemessen. Das Ausmaß der Verbesserung der Sexualfunktion und speziell der Libido, nicht jedoch der erektilen Funktion war abhängig vom Ausmaß der Erhöhungen an Testosteron, freiem Testosteron und Estradiol. Das Ausmaß der Verbesserung der im IIEF bestimmten Orgasmus-Funktion war jedoch nur mit dem Ausmaß des Estradiol-Anstiegs assoziiert.

Auch in einer Post-hoc-Analyse von Studiendaten mit Axiron® wurden Verbesserungen von Libido und erektiler Funktion bestätigt, wobei jedoch nur das Ausmaß der Libidosteigerung, nicht jedoch die erektile Funktion mit dem Testosteron-Spiegel korrelierte.¹⁴⁶

Dies deutet auf einen nicht-linearen Zusammenhang zwischen Testosteron und erektiler Funktion hin, wobei zwar eine Testosteron-Anhebung von subnormalen Werten in den niedrigen bis mittleren Normbereich eine signifikante Verbesserung bewirkt, eine weitere Anhebung in den höheren Normbereich hat jedoch keine zusätzliche Wirkung.

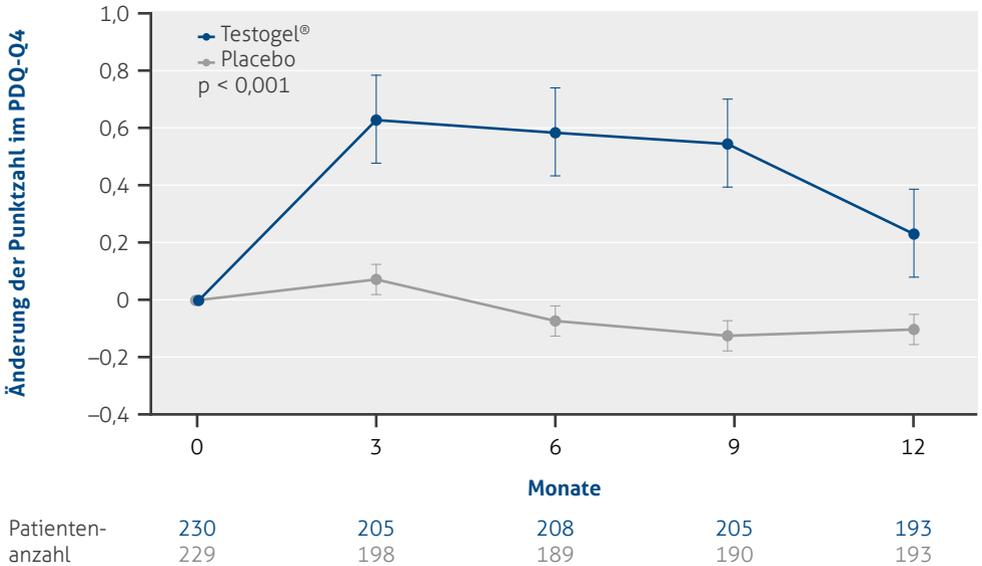


Abb. 21: Verbesserung der Sexualfunktion im PDQ-Q4 als primärer Endpunkt der *Testosterone Trials* bei Männern mit niedrigem Testosteron und verminderter Libido unter Testogel® versus Placebo.¹⁷¹

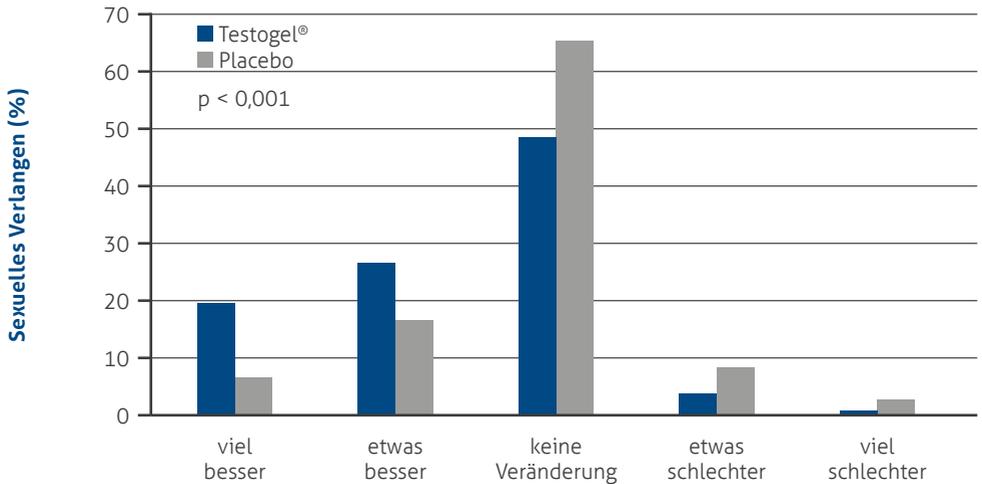


Abb. 22: Stärkere Verbesserung der Libido unter Testogel® versus Placebo in der globalen Selbsteinschätzung der Männer im Studienverlauf von 1 Jahr in den *Testosterone Trials*.¹⁷¹

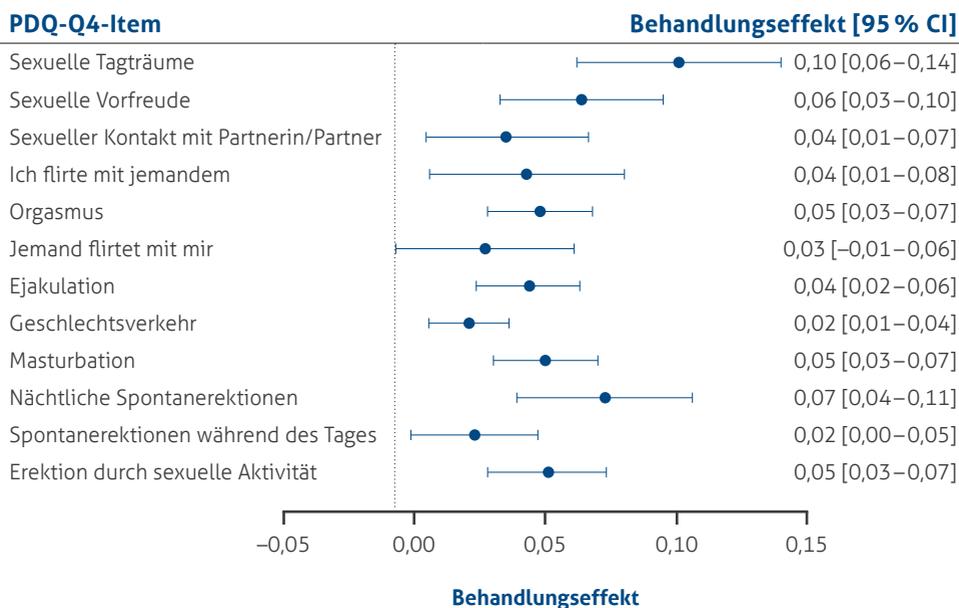


Abb. 23: Verbesserung der Komponenten der Sexualfunktion im PDQ-Q4 als primärer Endpunkt des *Testosterone Trials* bei Männern mit niedrigem Testosteron und verminderter Libido unter Testogel® versus Placebo.¹⁰⁸

5.3.1.2 Stimmung, Energie und Nervensystem

Die Verbesserungen bei der **Sexualfunktion** in der Zulassungsstudie¹⁶⁴, die während der 180 Behandlungstage mit 5 g oder 10 g Testogel® bei 227 hypogonadalen Männern beobachtet wurden, gingen mit signifikanten Verbesserungen in allgemeinen Parametern zur Stimmungslage (ermittelt anhand eines Fragebogens zur Selbstbeurteilung) einher. Eine Zunahme positiver Stimmungen (wach, freundlich, voller Energie, Wohlbefinden/positive Gefühle) und ein Rückgang der negativen Stimmungen (ärgerlich, reizbar, traurig, müde, nervös) wurden innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der Behandlung mit 5 g oder 10 g Testogel® beobachtet; diese Verbesserungen hielten über die 180 Behandlungstage an ($p = 0,0001$ sowohl für positive als auch negative Stimmungen).



Ähnliche Veränderungen fanden sich bei den Patienten, die mit 7,5 g Testogel® behandelt wurden. Im Verlauf der nachfolgenden Langzeitstudie verbesserten sich die Punktwerte für die positiven Stimmungen und blieben stabil ($p = 0,0022$), während die Punktwerte für die negativen Stimmungen abnahmen und signifikant niedriger ausfielen ($p = 0,013$).¹⁷

In einer randomisierten 6-Monate-Studie mit 274 Männern ≥ 65 Jahre und Werten ≤ 12 nmol/l (3,46 ng/ml) für Testosteron oder $\leq 0,25$ nmol/l (0,07 ng/ml) für freies Testosteron mit Hinweisen auf Gebrechlichkeit, jedoch mit insgesamt nur leichten psychischen Beschwerden in der psychologischen Domäne des AMS-Symptom-Scores (Reizbarkeit, Nervosität, Ängstlichkeit, depressive Stimmung, „Gefühl, Höhepunkt des Lebens ist überschritten“, „Sich-Entmutigt-Fühlen, „Totpunkt erreicht“), wurden keine signifikanten Veränderungen der AMS-Domäne durch Testogel® versus Placebo bestimmt.¹⁶⁵

In der randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 362 durchschnittlich 62 Jahre alten Männern mit Beschwerden und relativ niedrigem Testosteron (< 15 nmol/l, entsprechend $< 4,3$ ng/ml) wurden zwar signifikante Verbesserungen ($p < 0,049$) der psychologischen Domäne des AMS-Fragebogens nach 6 Monaten Behandlung mit Testogel® ($-2,89 \pm 0,26$ Punkte) versus Placebo ($-2,12 \pm 0,29$ Punkte) bestimmt, der Unterschied zwischen den Gruppen war allerdings gering, was damit zusam-

menhängen kann, dass bei Studienbeginn eher sexuelle und somatische, nicht jedoch psychische Symptome ausgeprägt waren.¹⁶⁶ In der 12-monatigen offenen Erweiterungsphase nahmen psychologische Beschwerden weiter ab.

In die randomisierte, placebokontrollierte 3-Jahre-Studie *Testosterone Effects on Atherosclerosis in Aging Men (TEAAM)*¹⁶⁸ wurden keine Männer mit eingeschränkter Lebensqualität eingeschlossen, auch keine Männer speziell mit psychischen Beschwerden. Im Studienverlauf ergaben sich keine relevanten Änderungen und keine signifikanten Unterschiede zwischen Testogel® und Placebo.

Da Antriebslosigkeit und mangelnde Energie wichtige Symptome des Hypogonadismus sein können, wurden in den *Testosterone Trials* insgesamt bei 790 Männern ≥ 65 Jahre mit Testosteron-Werten $< 2,75$ ng/ml (Mittelwert aus 2 Messungen) und Anzeichen eines Testosteron-Mangels sowie in einer Substudie zur Vitalität ($n = 474$ bei Beginn) Müdigkeit, Stimmung und depressive Symptome beurteilt. Zur Messung von Müdigkeit (Fatigue) diente die *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)*-Skala und zur Messung affektiver Symptome das *Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)*.^{167, 171}

In der Substudie kam es innerhalb eines Jahres zu leichten Verbesserungen der mit der FACIT-Fatigue-Skala gemessenen Müdigkeit ($p = 0,06$), dies betraf jedoch in



gewissem Umfang auch die Placebo-Gruppe, sodass der Unterschied mit Testogel® im Anstieg um 4 Score-Punkte nicht signifikant ausfiel ($p = 0,30$). Jedoch führte ein stärkerer Anstieg des Testosteron-Spiegels unter Testogel® zu einer signifikant stärkeren Besserung der Müdigkeit in der FACIT-Fatigue-Skala ($p = 0,02$). Auch war der im Rahmen der Lebensqualität mittels SF-36-Fragebogen bestimmte Vitalität-Score unter Testogel® signifikant stärker verbessert im Vergleich zu Placebo ($p = 0,03$).

Bei den Teilnehmern der *Testosterone Trials* insgesamt wurde eine signifikante Verbes-

serung der FACIT-Fatigue-Skala ($p = 0,006$) unter Testogel® bestimmt. Auch in der globalen Selbsteinschätzung über den Studienverlauf wurde von Männern unter Testogel® ein signifikant besseres Energie-Level im Vergleich zu Placebo angeführt ($p = 0,001$; Abb. 24).

Bei einem jüngeren Patientenkollektiv und mit anderer Methodik (*Hypogonadism Energy Diary – HED*) wurde ebenso für Axiron® eine signifikante Zunahme des Energie-Llevels im Vergleich zu Placebo bestimmt, wobei die Verbesserung ausgeprägter war, wenn höhere Testosteron-Spiegel erreicht wurden.^{145, 146}

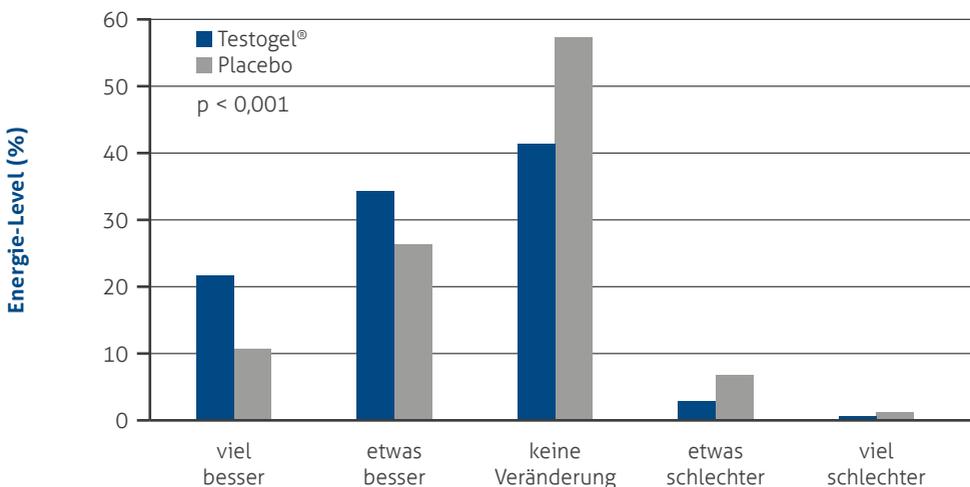


Abb. 24: Stärkere Verbesserung des Energie-Llevels unter Testogel® versus Placebo in der globalen Selbsteinschätzung der Männer im Studienverlauf von 1 Jahr in den *Testosterone Trials*.¹⁷¹



In der Substudie zur Vitalität wurde mit Testogel® versus Placebo im PANAS sowohl die positive Stimmung signifikant gesteigert ($p = 0,04$) als auch die negative Stimmung signifikant reduziert ($p > 0,001$). Zudem wurde der mittels Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) gemessene Depression-Score mit Testogel® versus Placebo signifikant reduziert ($p = 0,004$).

Die Autoren der *Testosterone Trials* schlussfolgerten, dass Testogel® einen gewissen Nutzen hinsichtlich einer Stimmungsaufhellung und Besserung depressiver Symptome hat.¹⁷¹

Die Wirkungen von Testogel® auf die Stimmungslage wurden auch bei Männern mit Testosteron-Spiegeln im unteren Normbereich untersucht, die außerdem unter einer Depression litten. Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie an 22 Männern (Alter 30–65 Jahre) mit therapierefraktärer Depression und Testosteron-Spiegeln $\leq 3,5$ ng/ml ergab, dass bei den täglich mit 100 mg Testosteron als Gel behandelten Teilnehmern der Rückgang der Punktwerte in der Hamilton-Depressionsskala (HAMD) nach 8 Wochen signifikant stärker ausfiel ($p = 0,0004$) als in der Placebo-Gruppe.¹⁸⁰ Die Testosteron-Behandlung war außerdem mit einem signifikant stärkeren Rückgang der Punktwerte in den Schweregrad-Scores der Clinical Global Impression verbunden ($p = 0,04$). Alle Patienten wurden begleitend mit der bereits bestehenden antidepressiven Medikation behandelt.

In einer Folgestudie mit 100 Männern mit Testosteron-Spiegeln $\leq 3,5$ ng/ml und einer Depression, die nicht oder ungenügend auf serotonerge Antidepressiva ansprach, wurde kein genereller Effekt von Testosteron-Gel im Vergleich zu Placebo bestimmt, jedoch fand sich nach 6 Wochen ein Trend zu einer besseren Ansprechrate mit dem Testosteron-Gel in der HAMD.¹⁸¹

In einigen kleinen Studien wurden die Wirkungen von Testogel® bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen, unter anderem Morbus Parkinson und Multiple Sklerose, untersucht.

In einer offenen Studie mit 5 g Testogel® an 10 Patienten mit Morbus Parkinson und Testosteron-Spiegeln unterhalb der Norm (freies Testosteron < 80 pg/ml) zeigte sich nach einem Monat eine signifikante Verbesserung ($p = 0,008$) in der Unified Parkinson's Disease Rating Scale IV, zusammen mit einem Trend zur Verbesserung im Score der Hamilton-Angstskala ($p = 0,09$).¹⁸² In einer späteren, kleinen, doppelblinden 8-Wochen-Studie zeigten sich mit Testosteron-Enantat-Injektionen jedoch keine signifikanten Effekte im Vergleich zu Placebo.¹⁸³

An 10 Männern mit schubförmiger Multipler Sklerose und Testosteron-Spiegeln im unteren Normbereich (321–732 ng/dl) wurde eine Studie im Cross-over-Design durchgeführt; zunächst wurden sie vor Therapie in einer 6-monatigen Kontrollphase untersucht und anschließend für



12 Monate mit 10 g Testogel® behandelt.^{184, 185} Am Ende der Studie wurde eine signifikante Verbesserung in der kognitiven Leistungsfähigkeit festgestellt ($p = 0,008$), die mit dem PASAT-Test (*Paced Auditory Serial Addition Task*) beurteilt wurde. Diese Besserung wurde von einer Verlangsamung der Hirnatrophie begleitet, wobei die Verlustrate an Hirnvolumen um 67% zurückging.

5.3.1.3 Körperzusammensetzung und Muskelkraft

In der bereits wiederholt zitierten Zulassungsstudie¹⁶⁴ wurde, nach 180-tägiger Behandlung mit 5 g oder 10 g Testogel®, die Körperzusammensetzung bei 227 hypogonadalen Männern mit der Dual-Röntgenabsorptionsmethode gemessen. Es fand

sich eine statistisch signifikante Zunahme der Gesamtkörpermasse und der gesamten fettfreien Körpermasse, während die Gesamtkörperfettmasse und der prozentuale Anteil an Körperfett signifikant abnahmen. Die Veränderungen bei der fettfreien Körpermasse und der Gesamtfettmasse waren an Tag 90 signifikant (Tab. 8). Die Gesamtfettmasse blieb bis Tag 180 signifikant niedriger. Die Zunahme der Gesamtkörpermasse war vor allem auf eine Zunahme der fettfreien Körpermasse zurückzuführen. Ähnliche Veränderungen wurden bei den Patienten beobachtet, deren Dosis auf 7,5 g angepasst wurde. Am Ende der 180 Behandlungstage korrelierte der Anstieg der fettfreien Körpermasse positiv mit dem Anstieg der Testosteron-Konzentrationen im Serum seit Baseline.

Tab. 8: Veränderung der Körperzusammensetzung versus Baseline nach 90 Behandlungstagen mit 5 g oder 10 g Testogel® täglich.¹⁶⁴

	Testogel® 5 g (n = 73)	Testogel® 10 g (n = 78)
Gesamtkörpermasse (kg)	+0,39 ± 0,32 n.s.	+1,69 ± 0,29 (p = 0,01)
Fettfreie Gesamtkörpermasse (kg)	+1,28 ± 0,32 (p = 0,0001)	+2,74 ± 0,28 (p = 0,0002)
Gesamtkörperfettmasse (kg)	-0,90 ± 0,32 (p = 0,0065)	-1,05 ± 0,22 (p = 0,0001)
Prozentanteil Körperfett (%)	-1,0 ± 0,3 % (p = 0,0018)	-1,8 ± 0,2 % (p = 0,0001)



Im Verlauf der Langzeitbehandlung¹⁷ stieg die Gesamtkörpermasse bis zum 6. Monat um $1,2 \pm 0,3$ kg an ($p = 0,0157$) und blieb danach konstant. Die fettfreie Körpermasse stieg vom Baseline-Wert signifikant ($p = 0,0001$) an und blieb während der gesamten 30 Monate erhöht. Die Gesamtkörperfettmasse nahm während der Behandlung signifikant ($p = 0,0058$) ab. Die Unterschiede bei der fettfreien Körpermasse und der Gesamtfettmasse zwischen den beiden Dosisgruppen waren nicht signifikant. Im Gegensatz zur Gesamtkörpermasse, die nach 6 Monaten stabil blieb, wurden nach 18 und 30 Monaten Testogel® weitere Veränderungen sowohl bei der fettfreien Körpermasse als auch bei der Gesamtkörperfettmasse beobachtet (Tab. 9).

Tab. 9: Veränderung der Körperzusammensetzung versus Baseline-Wert während der Langzeitbehandlung mit Testogel®.¹⁷

	6 Monate	18 Monate	30 Monate
Fettfreie Gesamtkörpermasse (kg)	$+1,97 \pm 0,24$	$+2,93 \pm 0,32$ ($p = 0,0065$)*	$+2,89 \pm 0,41$ ($p = 0,0065$)*
Gesamtkörperfettmasse (kg)	$-0,8 \pm 0,3$	$-1,57 \pm 0,38$ ($p = 0,088$)*	$-1,30 \pm 0,51$ ($p = 0,088$)*

* Im Vergleich zu Monat 6.

Parallel zu den Veränderungen bei der Körperzusammensetzung nahm die Muskelkraft in den Beinen und Armen bzw. der Brust zu. Nach 90 Behandlungstagen mit 5 g bzw. 10 g Testogel® war die Muskelkraft bei Übungen an der Beinpresse um $13,7 \pm 3,4$ kg ($p = 0,0003$) bzw. um $12,7 \pm 2,7$ kg ($p = 0,0001$) angestiegen. Eine etwas geringere Zunahme zeigte sich in der Muskelkraft von Arm/Brust: $2,6 \pm 0,7$ kg ($p = 0,0009$) unter 5 g und $2,9 \pm 0,8$ kg ($p = 0,0004$) unter 10 g.¹⁶⁴

Während der Langzeitbehandlung¹⁷ nahm die Muskelkraft weiter zu: an der Beinpresse um 8,7 bis 14,5 kg und an der Arm-/Brustpresse um 1,7 bis 4,1 kg zwischen der Beurteilung nach 6 Monaten und der nach 36 Monaten. Wegen der hohen intra- und interindividuellen Variabilität erreichten die Unterschiede keine statistische Signifikanz.



In einer bereits erwähnten randomisierten, doppelblinden 6-Monate-Studie wurden insgesamt 274 Männer über 65 Jahre (74 ± 6 Jahre) mit mindestens einem Hinweis auf Gebrechlichkeit sowie einem Gesamttestosteron ≤ 12 nmol/l oder einem freien Testosteron $\leq 0,25$ nmol/l randomisiert einer Behandlung mit 5 g Testogel® oder Placebo-Gel zugeteilt.¹⁶⁵ Nach 10 Tagen und nach 3 Monaten war eine Dosisanpassung (Erhöhung auf 7,5 g oder Reduzierung auf 2,5 g Gel täglich) vorgesehen. Primäre Endpunkte waren die maximalen isometrischen und isokinetischen Drehmomente der Kniestrecker. Die maximalen isometrischen und isokinetischen Drehmomente der Kniebeuger, Tests zur physischen Funktion, Körperzusammensetzung und Lebensqualität im AMS-Fragebogen, bildeten, sekundäre Endpunkte. An die 6-monatige Behandlungsphase schloss sich eine 6-monatige Nachbeobachtung ohne weitere Behandlung an.¹⁷³

Das mittlere Gesamttestosteron lag im Studienverlauf im angestrebten Bereich zwischen 18–30 nmol/l. Parallel kam es

zu einem Anstieg des freien Testosterons und einer LH-Verminderung.

Die fettfreie Körpermasse war nach 6 Monaten Behandlung mit Testosteron-Gel erhöht, während sie mit Placebo leicht abnahm; der Unterschied von 1,1 kg war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die Fettmasse nahm unter Testosteron-Gel signifikant stärker ab im Vergleich zu Placebo (Differenz 0,6 kg, $p = 0,01$; Abb. 25A).

Alle Parameter der Beinkraft erhöhten sich unter Testogel® stärker als mit Placebo, jedoch wurde aufgrund zum Teil ausgeprägter Placebo-Effekte nur für das maximale isometrische Drehmoment der Kniestrecker ein signifikanter Unterschied bestimmt (Abb. 25B).

Die angewandten Tests der körperlichen Leistungsfähigkeit ergaben Hinweise auf Verbesserung unter Testogel®, signifikante Unterschiede im Vergleich zu Placebo waren jedoch auf Untergruppen (Männer ≥ 75 Jahre, Männer mit ≥ 2 Kriterien für Gebrechlichkeit) beschränkt.

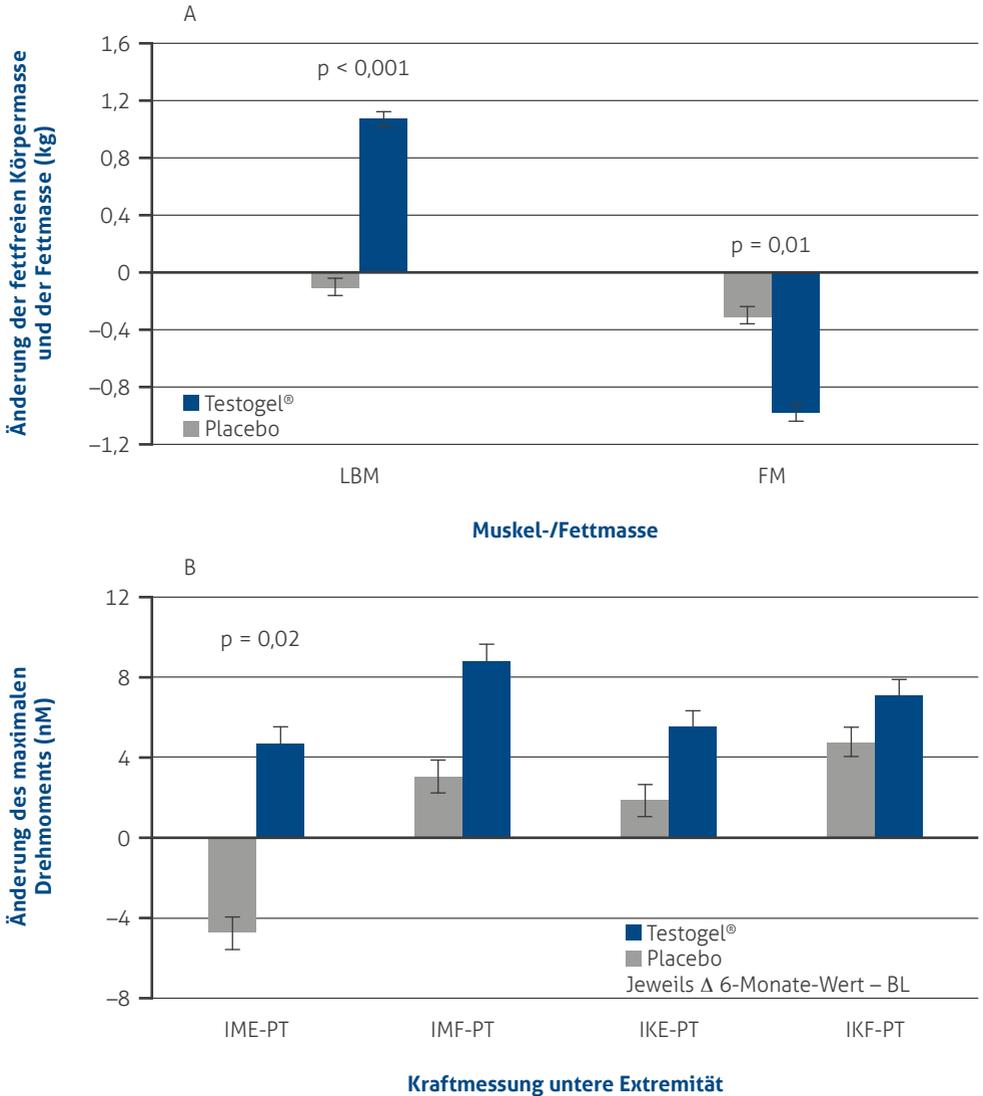


Abb. 25: Veränderung der fettfreien Körpermasse (LBM) und Fettmasse (FM) (A) sowie der Beinkraft (maximale isometrische Drehmomente der Kniestrecker [IME-PT] und -beuger [IMF-PT] sowie maximale isokinetische Drehmomente der Kniestrecker [IKE-PT] und -beuger [IKF-PT]) (B) nach 6-monatiger Behandlung älterer Männer mit Testogel® (n = 130) oder Placebo-Gel (n = 132).¹⁶⁵



Die 6-monatige Behandlung mit dem Testogel® verbesserte die im AMS-Fragebogen ermittelte Lebensqualität; bezüglich der sexuellen ($p = 0,02$) und der körperlichen Funktion ($p = 0,04$) wurden signifikante Unterschiede zu Placebo festgestellt (Abb. 26). Alle genannten Unterschiede zwischen Testogel® und Placebo waren nach 6 Monaten ohne Behandlung wieder verschwunden.¹⁷³

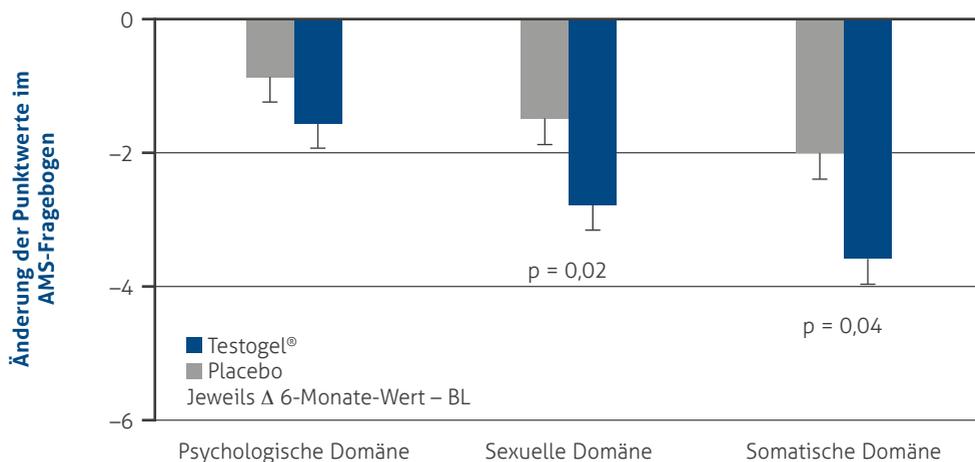


Abb. 26: Veränderung der im AMS-Fragebogen ermittelten Lebensqualität, speziell der psychologischen, sexuellen und somatischen Domäne, nach 6-monatiger Behandlung älterer Männer mit Testogel® ($n = 130$) oder Placebo-Gel ($n = 132$).¹⁶⁵

In der bereits zitierten randomisierten, placebokontrollierten 6-Monate-Studie mit 362 durchschnittlich 62 Jahre alten Männern mit Beschwerden und relativ niedrigem Testosteron ($< 15 \text{ nmol/L}$, entsprechend $< 4,3 \text{ ng/ml}$) waren Veränderungen der fettfreien Körpermasse unter Testogel® versus Placebo der primäre Endpunkt.¹⁶⁶ Die bereits dargestellten Gesamttestosteron-Konzentrationen und Symptomveränderungen im AMS-Score sowie die fettfreie Körpermasse in der offenen Erweiterungsphase von 12 Monaten, das Körpergewicht, die Fettmasse, die Knochenmineraldichte und die Sicherheitsparameter bildeten sekundäre Endpunkte.



In den 6 Monaten der placebokontrollierten Phase stieg die fettfreie Körpermasse unter Testogel® um $1,28 \pm 0,15$ kg an, während sie sich unter Placebo nicht veränderte ($0,02 \pm 0,10$ kg); der Unterschied war signifikant ($p < 0,001$). In der 12-monatigen Erweiterungsphase ergaben sich keine weiteren Veränderungen (Abb. 27). Die von Placebo auf Testogel® umgestellten Patienten erreichten einen Anstieg der fettfreien Körpermasse in gleichem Umfang. Die Fettmasse wurde in den ersten 6 Monaten mit Testogel® um $1,16 \pm 0,15$ kg signifikant reduziert, ohne relevante Veränderungen in der Placebo-Gruppe ($-0,14 \pm 0,12$ kg; $p < 0,001$ zwischen den Gruppen). In der 12-monatigen Erweiterungsphase kam es zu einer zusätzlichen Reduzierung der Fettmasse, nach 18-monatiger Behandlung betrug die Gesamtreduzierung $-2,34 \pm 0,48$ kg. Die Veränderungen der Körperzusammensetzung waren unabhängig vom Alter ($<$ oder $>$ 65 Jahre) oder der Testosteron-Konzentration vor Behandlungsbeginn; auch der BMI hatte nur einen geringen Einfluss. Das Körpergewicht veränderte sich nicht signifikant.

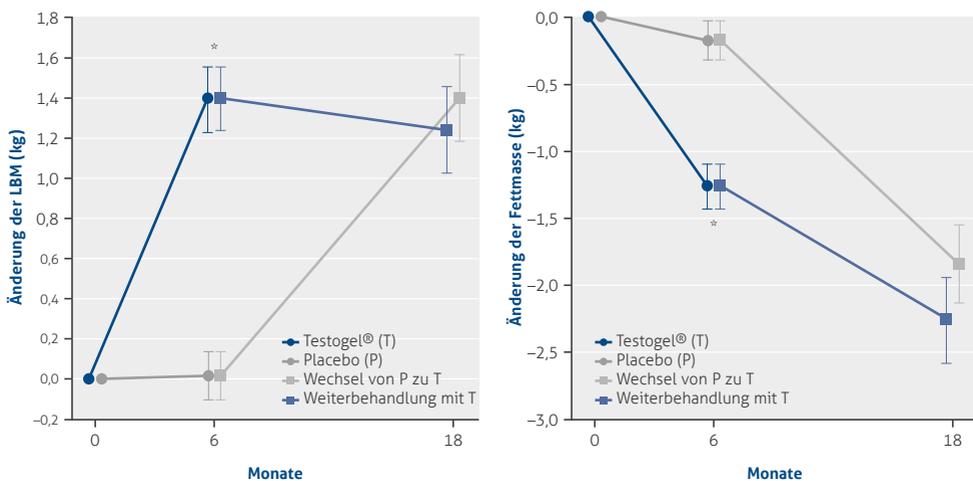


Abb. 27: Anstieg der fettfreien Körpermasse (LBM) und Abnahme der Fettmasse bei durchschnittlich 62 Jahre alten Männern unter Testogel® bzw. Placebo-Gel.¹⁶⁶

* $p < 0,001$



In der randomisierten, placebokontrollierten 16-Wochen-Studie bewirkte eine GnRH-Suppression bei gesunden jüngeren Männern (Alter zwischen 20 und 50, im Durchschnitt 33 Jahre) eine Zunahme des Körperfetts, eine Abnahme der LBM sowie des Querschnitts der Muskulatur des Oberschenkels sowie der Beinpresskraft.¹⁶⁹ Diese Veränderungen wurden durch Testogel® 1,25 g, 2,5 g, 5 g oder 10 g täglich dosisabhängig verhindert bzw. umgekehrt. So kam es mit 10 g Testogel® täglich bei den GnRH-supprimierten Probanden zu einer Zunahme der LBM, des Oberschenkelquerschnitts und der Beinpresskraft einerseits und einer Abnahme des Körperfetts andererseits. Dies betraf jedoch nur das Subkutanfett, beim Abdominalfett gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die zusätzliche Verabreichung von Anastrozol (1 mg/d) hatte keinen Einfluss auf die LBM, den Muskelquerschnitt oder die Kraft der Beinpresse, allerdings wurde der Testosteron-Effekt hinsichtlich der Reduzierung der Fettmasse aufgehoben oder zumindest beeinträchtigt. Dies deutet darauf hin, dass die Zunahme der (subkutanen) Fettmasse auf Östrogenmangel beruht und die Abnahme von Körperfett unter einer Testosteron-Therapie von der Aromatisierung zu Estradiol abhängt.

In ähnlicher Weise wurden in einer randomisierten, placebokontrollierten 16-Wochen-Studie bei GnRH-supprimierten älteren Männern (70,8 ± 4,2 Jahre) mit 5 g beziehungsweise 10 g Testogel® täglich eine dosisabhängige Zunahme der LBM, der

maximalen Muskelkraft und der aeroben Ausdauer sowie eine Abnahme der Körperfettmasse, einschließlich des Stammfetts berichtet.¹⁷⁰

Bei Patienten mit HIV, die mit antiretroviralen Medikamenten behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer abdominellen Adipositas.¹⁸⁶ Daher wurde an 88 HIV-positiven Männern mit abdomineller Adipositas (Taille-Hüfte-Quotient > 0,95 oder Taillenumfang > 100 cm) und niedrigen Testosteron-Spiegeln (freies Testosteron < 50 pg/ml) unter stabiler antiretroviraler Therapie, die randomisiert einer 24-wöchigen Behandlung mit 10 g Testogel® oder Placebo zugeteilt wurden, eine doppelblinde Studie durchgeführt.¹⁸⁷ Die abdominelle Gesamtfettmasse fiel in der Testosteron-Gruppe ab und stieg in der Placebo-Gruppe an (-1,5% vs. +4,3%; p = 0,03), ohne dass sich jedoch signifikante Effekte auf das viszerale Fett ergaben (+0,3% vs. +3,1%; p = 0,76). Auch die subkutane Fettmasse verringerte sich mit Testosteron-Gel, während sie sich mit Placebo vermehrte (-7,2% vs. +8,1%; p < 0,001). Außerdem nahmen die Gesamtkörper- und die Stammfettmasse unter Testosteron ab und stiegen unter Placebo an (p < 0,001 zwischen den Gruppen). Die fettfreie Körpermasse stieg in der Testosteron-Gruppe an und nahm unter Placebo ab (+1,3% vs. -0,3%; p = 0,02).

Möglicherweise als Konsequenz des Einflusses von Testogel® auf die Körperzusammensetzung und die Muskelkraft zeigten



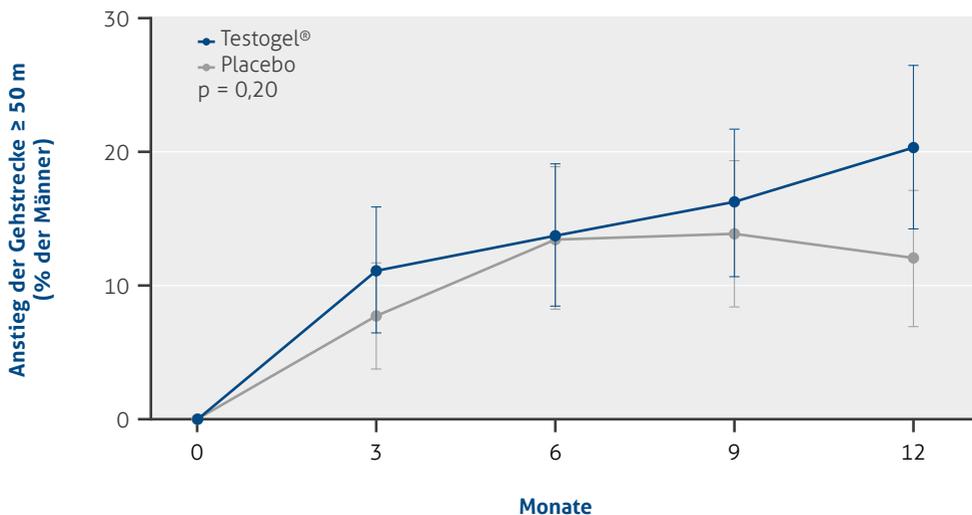
sich in einigen Studien signifikante Effekte auf physische Aspekte der Lebensqualität, z. B. die somatische Domäne des AMS-Score bei älteren Männern mit niedrigem Testosteron und Beschwerden oder Anzeichen von Gebrechlichkeit.^{165, 166}

In der Substudie zur physischen Funktion der *Testosterone Trials* hingegen wurden bei 390 Männern ≥ 65 Jahre und Testosteron-Werten $< 2,75$ ng/ml (Mittelwert aus 2 Messungen) sowie Einschränkungen beim Gehen und Treppensteigen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verbesserung der Gehstrecke um 50 m im 6-Minuten-Gehtest gefunden ($p = 0,20$, [Abb. 28](#)).¹⁷¹ Jedoch kam es zu einer signifikanten Verbesserung in der Domäne zur physischen Funktion (PF-10) des *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)* mit Testogel® versus Placebo (mittlere Differenz 2,75 Punkte, $P = 0,03$), allerdings war der Anteil der Männer mit einem Anstieg um mindestens 8 Punkte nicht signifikant verschieden ($p = 0,15$).

Bei Betrachtung aller 790 Männer, das heißt unter Einschluss der Männer ohne Mobili-

tätseinschränkung zu Beginn, ergaben sich generell signifikante Verbesserungen der physischen Funktion mit Testogel® versus Placebo. Ein größerer Anteil der Männer unter Testogel® verbesserte die Wegstrecke um mindestens 50 m im 6-Minuten-Gehtest im Vergleich zu Placebo (Odds Ratio 1,76, $p = 0,003$). Unter Testogel® resultierte im Studienverlauf eine signifikante Steigerung der Wegstrecke um durchschnittlich 6,69 m im 6-Minuten-Gehtest. Es kam zu einer signifikanten Verbesserung im PF-10 mit Testogel® versus Placebo (mittlere Differenz 3,06 Punkte, $P = 0,002$), auch war der Anteil der Männer mit einem Anstieg um mindestens 8 Punkte unter Testogel® signifikant höher im Vergleich zu Placebo (Odds Ratio 1,50, $p = 0,02$). In der Selbsteinschätzung nahmen signifikant ($p = 0,002$) mehr Männer unter Testogel® im Vergleich zu Placebo eine Verbesserung ihrer Gehfähigkeit wahr ([Abb. 29](#)).

Im TEAAM-Trial fielen bei gesunden älteren Männern mit grenzwertig niedrigem Testosteron unter Testogel® versus Placebo keine Vorteile hinsichtlich der im SF-36 bestimmten körperlichen Funktion auf.¹⁶⁸



Patienten-	193	179	174	172	172
anzahl	197	179	171	159	165

Abb. 28: Vergleich des Anteils der Männer in Substudie zur physischen Funktion der *Testosterone Trials* mit Testogel® versus Placebo, bei denen sich die Wegstrecke im 6-Minuten-Gehtest um mindestens 50 m verbesserte.¹⁷¹

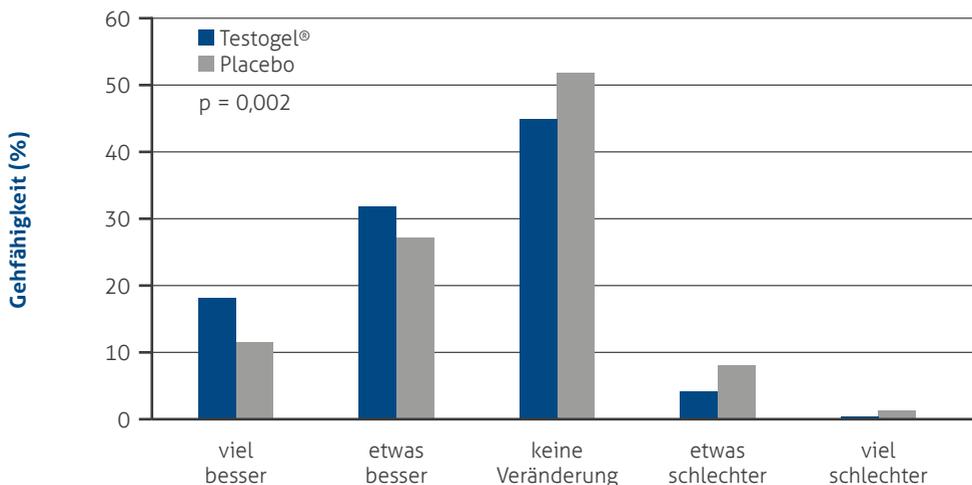


Abb 29: Stärkere Verbesserung der Gefähigkeit unter Testogel® versus Placebo in der globalen Selbsteinschätzung der Männer im Studienverlauf von 1 Jahr in den *Testosterone Trials*.¹⁷¹

5.3.14 Knochen

Zur Beurteilung der Wirkungen einer Testosteron-Behandlung wurden in der Zulassungsstudie Serummarker für die Knochenbildung untersucht, darunter die alkalische Phosphatase des Knochenskeletts (sALP), Osteocalcin und Prokollagen Typ 1; die Konzentration des Parathormons (PTH) diente zur Untersuchung der Regulierung des Knochenstoffwechsels.¹⁷ Außerdem wurden Urinmarker für den Knochenkatabolismus, darunter der vernetzte N-Telopeptide/Kreatinin-Quotient und der Kalzium/Kreatinin-Quotient, bestimmt.¹⁸⁸

In der an 227 hypogonadalen Männern durchgeführten Studie wurde an Tag 90 unter 5 g und 10 g Testogel® ein Anstieg bei Serum-sALP, Osteocalcin, Prokollagen und PTH festgestellt. Auch an Tag 180 waren die PTH-Spiegel immer noch höher als die Baseline-Werte. Die Serumspiegel der Knochenmarker in der 7,5-g-Gruppe waren mit denen der 5-g-Gruppe vergleichbar.¹⁸⁸ Während der Langzeitbehandlung stiegen die Serumspiegel von sALP und PTH in den ersten 12 Monaten signifikant an ($p \leq 0,001$) und erreichten dann ein Plateau. Die Serumspiegel von Prokollagen und Osteocalcin stiegen zu Beginn der Behandlung vorübergehend an, kehrten



aber nach 6 Monaten auf das Baseline-Niveau zurück. Danach stiegen die Werte während der Behandlung kontinuierlich an und lagen nach 36 Monaten signifikant höher als bei Baseline-Wert ($p = 0,0001$) (Tab. 10).¹⁷

Tab. 10: Serumspiegel der Knochenmarker während der Langzeitbehandlung mit Testogel®.¹⁷

	0	6 Monate	12 Monate	36 Monate
PTH (ng/l)	16,8 ± 0,7	23,2 ± 1,29	26,8 ± 1,3 ($p = 0,0001$)	27,5 ± 2,1 ($p = 0,0001$)
Osteocalcin (µg/l)	4,47 ± 0,15	4,36 ± 0,17	5,23 ± 0,21 ($p = 0,0001$)	5,18 ± 0,32 ($p = 0,0001$)

Es gab auch positive Veränderungen bei den Markern für den Knochenabbau im Urin. Der N-Telopeptid/Kreatinin-Quotient fiel innerhalb von 30 Tagen Behandlung sowohl mit der 5-g- als auch der 10-g-Dosis Testogel® ab und lag auch an Tag 180 noch unter dem Baseline-Wert.¹⁸⁸ Allerdings war, trotz deutlicher Veränderungen bei den Werten, der Rückgang des N-Telopeptid/Kreatinin-Quotienten nur in der 10-g-Gruppe statistisch signifikant ($p = 0,0019$). Ebenso gab es keine konsistenten Veränderungen bei den Urinmarkern während der Langzeitbehandlung.¹⁷

Die Knochenmineraldichte in Hüfte und

Wirbelsäule, erfasst mittels DEXA, stieg nach 180 Behandlungstagen mit 5 g oder 10 g Testogel® an (Tab. 11).¹⁸⁸ Der Effekt war bei der 10-g-Dosis statistisch signifikant. Auch die Patienten mit einer Dosisreduzierung auf 7,5 g nach Tag 90 zeigten einen signifikanten Anstieg der Mineraldichte im Hüftknochen ($p = 0,016$), wohingegen bei denjenigen, die die Dosis auf 7,5 g erhöhten, keine signifikante Veränderung zu beobachten war.¹⁸⁸ Während der Langzeitbehandlung setzte sich dieser Anstieg der Mineraldichte sowohl in der Hüfte ($p = 0,0004$) als auch in der Wirbelsäule ($p = 0,0001$) fort (Abb. 30).¹⁷



In der bereits mehrfach zitierten randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 362 durchschnittlich 62 Jahre alten Männern mit Beschwerden und relativ niedrigem Testosteron (< 15 nmol/l, entsprechend $< 4,3$ ng/ml) wurden in dem wahrscheinlich zu kurzen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten keine signifikanten Steigerungen der Knochendichte ($p = 0,41$) oder Knochenmasse ($p = 0,96$) mit Testogel® registriert.¹⁶⁶

Die Osteoporose ist durch eine Zerstörung der trabekulären Architektur sowie durch den Verlust an Knochensubstanz gekennzeichnet. In einer kleinen offenen Studie wurden daher die Wirkungen von 5–10 g Testogel® auf die trabekuläre Architektur bei 10 bislang unbehandelten Männern mit schwerem Hypogonadismus (Alter

31–78 Jahre; mittleres Baseline-Testosteron 0,88 ng/ml) untersucht.¹⁸⁹ Die Testosteron-Serumspiegel stiegen nach 3 Monaten auf Werte im mittleren Normbereich an und blieben danach normal. Nach 24 Monaten zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Knochenmineraldichte in der Wirbelsäule (7,4%; $p < 0,001$) und in der ganzen Hüfte (3,8%; $p = 0,008$). Die mittels Magnetresonanz-Mikrotomographie am rechten distalen Schienbein bestimmte trabekuläre Knochenarchitektur (z. B. Trabekeldicke, Knochenoberfläche, Ausmaß von Erosionen) besserte sich signifikant. Der Quotient aus Oberfläche zu Grenzfläche stieg signifikant an (11%; $p = 0,004$), und der lokale Erosionsindex fiel signifikant ab (-7,5%; $p = 0,004$), was als Hinweis auf ein intakteres Trabekelnetzwerk zu deuten ist.¹⁸⁹

Tab. 11: Veränderung der Knochenmineraldichte versus Baseline nach 180 Behandlungstagen mit 5 g oder 10 g Testogel® täglich.¹⁸⁸

	Testogel® 5 g	Testogel® 10 g
Hüfte (%)	+0,6 ± 0,3 (n.s.)	+1,1 ± 0,3 ($p = 0,0001$)
Wirbelsäule (%)	+1,0 ± 0,5 (n.s.)	+2,2 ± 0,5 ($p = 0,0001$)

n.s.: statistisch nicht signifikant.

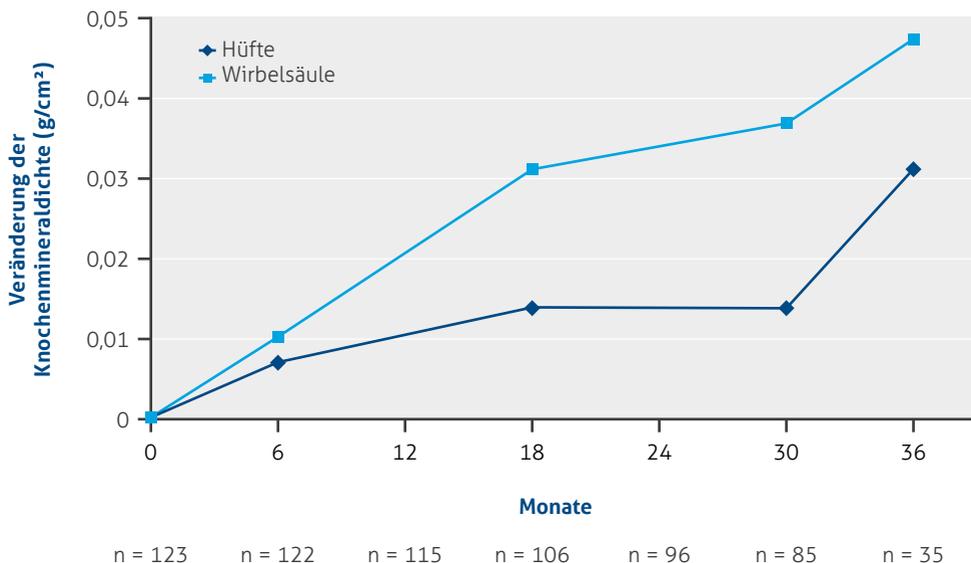


Abb. 30: Veränderung der Knochenmineraldichte während der Langzeitbehandlung mit Testogel®.¹⁷

5.3.2 Compliance mit der Behandlung

In der multizentrischen, randomisierten, positiv-kontrollierten Parallelgruppenstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit über 180 Tage war die Compliance mit Testogel® besser als mit dem Testosteron-Pflaster Androderm®. Während der ersten 3 Anwendungsmonate (Tag 1–90) betrug die mittleren Complianceraten mit der Behandlung 93,1% und 96,0% für Testogel® 5 g und 10 g, verglichen mit 89,8% für das Testosteron-Pflaster.¹⁵⁵ Während der gesamten 6-monatigen Studienphase (Tag 1–180) blieb die mittlere Compliancerate immer über 90% für Testogel® (93,3% und 96,5% für die 5-g-Dosis und die 10-g-Dosis), während sie für das Testosteron-Pflaster auf 86,3% abfiel.¹⁵⁵

In der doppelblinden 6-Monate-Studie mit 274 Männern über 65 Jahre wurde bestimmt, dass ohne Unterschied zwischen Testogel® und Placebo-Gel mehr als 85% der Teilnehmer mehr als 95% der Studienmedikation anwendeten.¹⁶⁵



5.4 Sicherheitsprofil

5.4.1 Unerwünschte Ereignisse

5.4.1.1 Zulassungsstudie

Die unerwünschten Ereignisse, für die ein Zusammenhang mit der Anwendung von Testogel® mindestens als möglich erachtet wurde und die von $\geq 1\%$ der Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der 180-tägigen Studie gemeldet wurden, sind in Tab. 12 aufgeführt.¹⁶⁴

Tab. 12: Unerwünschte Ereignisse mit zumindest möglichem Zusammenhang mit der Anwendung von Testogel®, gemeldet von $\geq 1\%$ der Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der 180-tägigen kontrollierten klinischen Studie.¹⁶⁴

Unerwünschtes Ereignis	Testogel® 5 g (n = 77)	Testogel® 7,5 g (n = 40)	Testogel® 10 g (n = 78)
Akne	1 %	3 %	8 %
Alopezie	1 %	0 %	1 %
Reaktionen an der Applikationsstelle	5 %	3 %	4 %
Asthenie	0 %	3 %	1 %
Depression	1 %	0 %	1 %
Emotionale Labilität	0 %	3 %	3 %
Gynäkomastie	1 %	0 %	3 %



Unerwünschtes Ereignis	Testogel® 5 g (n = 77)	Testogel® 7,5 g (n = 40)	Testogel® 10 g (n = 78)
Kopfschmerzen	4 %	3 %	0 %
Hypertonie	3 %	0 %	3 %
Abweichungen bei den Laborwerten ^a	6 %	5 %	3 %
Verminderte Libido	0 %	3 %	1 %
Nervosität	0 %	3 %	1 %
Brustschmerz	1 %	3 %	1 %
Erkrankungen der Prostata ^b	3 %	3 %	5 %
Erkrankungen der Hoden ^c	3 %	0 %	0 %

- a. Abweichungen bei den Laborwerten** traten bei 9 Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Ereignisse auf: Hämoglobin oder Hämatokrit erhöht, Hyperlipidämie, erhöhte Triglyzeride, Hypokaliämie, erniedrigtes HDL-Cholesterin, erhöhter Blutzucker, erhöhtes Kreatinin, erhöhtes Gesamtbilirubin.
- b. Prostatabeschwerden** umfassten eine vergrößerte Prostata (n = 5), benigne Prostatahyperplasie (n = 1) und ein erhöhtes prostataspezifisches Antigen (n = 1).
- c. Hodenerkrankungen** wurden von 2 Patienten gemeldet: 1 Patient mit einer Varikozele links und 1 Patient mit leichter Empfindlichkeit des linken Hodens.



In dieser klinischen Studie wurden Reaktionen an der Applikationsstelle von 5 %, 3 % und 4 % der Patienten in den Testogel®-Gruppen mit 5 g, 7,5 g bzw. 10 g gemeldet (Tab. 12). Keine der Hautreaktionen war so stark, dass ihretwegen eine Behandlung erforderlich war oder die Anwendung mit Testogel® abgebrochen werden musste. Unerwünschte Ereignisse an der Prostata wurden von 3 %, 3 % und 5 % der Patienten in den Testogel®-Gruppen mit 5 g, 7,5 g bzw. 10 g gemeldet.

Darunter befanden sich fünf Patienten mit einer vergrößerten Prostata, ein Patient mit einer benignen Prostatahyperplasie und ein Patient mit einem erhöhten prostata-spezifischen Antigen.

Zu den unerwünschten Ereignissen mit einem zumindest möglichen Zusammenhang mit Testogel®, die bei < 1 % der Pati-

enten auftraten, gehörten Amnesie, Angst, Verfärbung der Haare, Schwindel, trockene Haut, Hirsutismus, Feindseligkeit, erschwertes Wasserlassen, Parästhesie, Peniserekrankungen, periphere Ödeme, Schwitzen und Vasodilatation.

5.4.1.2 Studie zur Langzeitnachbeobachtung

In einer Langzeit-Anschluss-Studie mit flexibler Dosierung für Patienten, die die kontrollierte klinische Studie abgeschlossen hatten, wurden 162 Patienten über bis zu 3 Jahre mit Testogel® behandelt.¹⁷

In Tab. 13 sind die unerwünschten Ereignisse aufgelistet, bei denen ein Zusammenhang mit der Anwendung von Testogel® mindestens möglich ist und die von > 1 % der Patienten gemeldet wurden.¹⁷



Tab. 13: Unerwünschte Ereignisse mit zumindest möglichem Zusammenhang mit der Anwendung von Testogel®, gemeldet von > 1% der Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der offenen 3-jährigen Anschluss-Studie.¹⁷

Unerwünschtes Ereignis	Behandlungsgruppe (n = 162)
Vergrößerte Prostata	11,7%
Abweichungen bei den Laborwerten ^a	9,3%
Reaktionen an der Applikationsstelle	5,6%
Trockene Haut	1,9%
Juckreiz	1,9%
Harnwegssymptome ^b	3,7%
Prostatakarzinom	1,2%
Akne	3,1%
Gynäkomastie	2,5%
Anämie	2,5%
Erkrankungen der Hoden ^c	1,9%

- a. Abnorme Laborwerte** traten bei 15 Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Ereignisse auf: erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST), erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT), erhöhtes Testosteron, Hämoglobin oder Hämatokrit erhöht, erhöhtes Cholesterin, erhöhter Cholesterin/LDL-Quotient, erhöhte Triglyzeride, erhöhtes HDL oder erhöhtes Serumkreatinin.
- b. Harnwegssymptome** umfassten Nykturie, verzögertes Wasserlassen, Harninkontinenz, Harnverhaltung, Harndrang und schwacher Harnstrahl.
- c. Hodenerkrankungen** traten bei 3 Patienten auf: 2 Patienten mit einem nicht-palpablen Hoden und 1 Patient mit leichtem Spannungsgefühl im rechten Hoden.



5.4.1.3 Publizierte Studien

In der doppelblinden 6-Monate-Studie mit 274 Männern im Alter von 74 ± 6 Jahren wurden unerwünschte Ereignisse erfasst.¹⁶⁵ In der Placebo-Gruppe (n = 132) wurden bei 14 Patienten (10,6%) und in der Testosteron-Gel-Gruppe (n = 130) bei 11 Patienten (8,5%) Hautreizungen aufgelistet; dazu kamen bei 7 Patienten (5,3%) der Placebo-Gruppe und 10 Patienten (7,7%) der Testosteron-Gel-Gruppe leicht bis mäßig ausgeprägte andere unerwünschte Ereignisse.

In der weiteren randomisierten, placebo-kontrollierten 6-Monate-Studie mit 362 durchschnittlich 62 Jahre alten Männern mit Beschwerden und relativ niedrigem

Testosteron (< 15 nmol/l, entsprechend $< 4,3$ ng/ml) wurden unerwünschte Ereignisse und Sicherheitsparameter erfasst.¹⁶⁶

In den 6 Monaten der doppelblinden Phase beendeten 10 von 183 Männern (5,3%) der Testogel®-Gruppe und 12 von 179 Männern (6,7%) der Placebo-Gruppe die Studie wegen unerwünschter Ereignisse. Das Profil der unerwünschten Ereignisse wurde in beiden Gruppen als ähnlich beschrieben.

In den *Testosterone Trials* erfolgte eine detaillierte Erfassung unerwünschter Ereignisse entsprechend der Klassifikation des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA; Tab. 14). Es wurden keine signifikanten Unterschiede kardialer Ereignisse unter Testogel® versus Placebo berichtet.



Tab. 14: Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit > 5%, Klassifikation nach Preferred Terms (PT) des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) im Behandlungszeitraum von 1 Jahr in den *Testosterone Trials*.¹⁷¹

Unerwünschtes Ereignis (PT)	Testogel® (n = 395)			Placebo (n = 395)		
	Patienten	%	Ereignisse	Patienten	%	Ereignisse
Peripheres Ödem	23	5,8	28	16	4,1	19
Atemwegsinfektion	59	14,9	66	64	16,2	83
Sturz	33	8,4	42	36	9,1	45
Gelenkschmerzen	41	10,4	55	43	10,9	58
Rückenschmerzen	31	7,8	33	23	5,8	27
Muskel-Skelett-Schmerzen	19	4,8	22	20	5,1	21
Extremitäten-Schmerzen	26	6,6	28	36	9,1	43
Abnormer Haarwuchs	20	5,1	22	2	0,5	3
Hautausschlag	27	6,8	39	17	4,3	25



Auch in der randomisierten, placebokontrollierten 3-Jahre-Studie TEAAM wurden unerwünschte Ereignisse bei den 155 Männern im Alter von $66,9 \pm 5,0$ Jahren der Testogel®-Gruppen und den 151 Männern der Placebo-Gruppe erfasst.¹⁶⁸ Es wurden keine Gruppenunterschiede festgestellt hinsichtlich der Zahl an Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten (Tab. 15). Hinsichtlich der Art der unerwünschten Ereignisse wurden lediglich hämatologische Ereignisse signifikant ($p = 0,011$) häufiger unter Testogel® (17 Ereignisse) im Vergleich zu Placebo (4 Ereignisse) berichtet.

Tab. 15: Unerwünschte Ereignisse entsprechend Organklassifikation des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) im Behandlungszeitraum von 3 Jahren im TEAAM-Trial.¹⁶⁸

Unerwünschtes Ereignis (PT)	Testogel® (n = 155)			Placebo (n = 151)		
	Patienten	%	Ereignisse	Patienten	%	Ereignisse
Kardiovaskulär	20	12,9	28	16	10,6	24
Dermatologisch	14	9,0	15	12	7,9	13
Endokrin/metabolisch	7	4,5	8	6	4,0	6
Gastrointestinal	11	7,1	14	12	7,9	17
Urogenital	32	20,6	41	27	17,9	31
Hämatologisch ($p = 0,011$)	15	9,7	17	4	2,6	4
Hepatobiliär	1	0,6	1	1	0,7	1
Infektionskrankheiten	0	0	0	3	2,0	3
Lymphatisch	0	0	0	2	1,3	2



Unerwünschtes Ereignis (PT)	Testogel® (n = 155)			Placebo (n = 151)		
	Patienten	%	Ereignisse	Patienten	%	Ereignisse
Muskel/Skelett	30	19,4	37	27	17,9	36
Neurologisch	4	2,6	4	4	2,6	5
Sonstige	16	10,3	18	18	11,9	21
Psychiatrisch	4	2,6	4	5	3,3	5
Pulmonal	20	12,9	21	27	17,9	33

5.4.2

Schwerwiegende oder klinisch relevante unerwünschte Ereignisse, Todesfälle und Behandlungsabbrüche

In der 180-tägigen kontrollierten klinischen Studie traten bei sechs Patienten (4%) unerwünschte Ereignisse auf, die zum Absetzen von Testogel® führten.¹⁶⁴ Zu diesen Ereignissen gehörten: Hirnblutung und Konvulsionen (für keins der beiden wurde ein Zusammenhang mit Testogel® angenommen), Depression, Traurigkeit, Gedächtnisverlust, erhöhte PSA-Spiegel und Hypertonie. Kein Patient setzte Testogel® aufgrund von Hautreaktionen ab.



In der 3-jährigen Langzeit-Anschluss-Studie¹⁷ meldeten 2 Patienten schwerwiegende Ereignisse, bei denen ein kausaler Zusammenhang mit der Behandlung vermutet wurde: tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und Prostatabeschwerden, die eine transurethrale Resektion der Prostata (TURP) erforderlich machten. 8 Patienten brachen die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab, die möglicherweise durch die Behandlung mit Testogel® bedingt waren, darunter 2 Patienten mit Reaktionen an der Applikationsstelle, 1 Patient mit Nierenversagen und 5 mit Prostatabeschwerden (darunter ein Anstieg des Serum-PSA bei 4 Patienten und ein PSA-Anstieg mit Prostatavergrößerung bei dem 5. Patienten).

In der 3-jährigen Anschluss-Studie¹⁷ wurden einige therapiebedingte unerwünschte Ereignisse an der Prostata gemeldet, für die ein Zusammenhang mit der Anwendung von Testogel® mindestens als möglich erachtet wurde; hierzu gehörten eine vergrößerte Prostata (11,7%, n = 19), Prostatakarzinome (1,2%, n = 2) und Harnwegs-symptome wie Nykturie, verzögertes Wasserlassen, Harninkontinenz, Harnverhaltung, Harndrang und schwacher Harnstrahl (3,7%, n = 6).

In der doppelblinden 6-Monate-Studie mit Männern > 65 Jahre wurden bei 3 Patienten (2,3%) der Placebo-Gruppe (n = 132) sowie bei 6 Patienten (4,6%) der Testosteron-Gel-Gruppe (n = 130) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse registriert.¹⁶⁵ Unter Placebo waren dies ein Fall von Prostatakarzinom, ein Fall von

akutem Herzinfarkt sowie ein Todesfall nach abdominaler Ruptur eines Aortenaneurysmas. Unter Testosteron-Gel wurden je ein Fall von Lungen- und Speiseröhrenkrebs sowie je ein Fall von Lungenembolie, Herzinsuffizienz, abdominalem Aortenaneurysma und konstriktiver Perikarditis erfasst.

In keiner der vorgenannten klinischen Studien verstarb ein Patient während der Anwendung von Testogel®.

In der weiteren randomisierten, placebo-kontrollierten 6-Monate-Studie mit durchschnittlich 62 Jahre alten Männern wurden schwerwiegende Ereignisse ähnlich häufig in der Behandlungs- wie in der Placebo-Gruppe berichtet: bei 7 von 183 Männern der Testogel®-Gruppe (3,8%) und bei 6 von 179 Männern der Testogel®-Gruppe (3,4%).¹⁶⁶ In der Testogel®-Gruppe standen 5 schwerwiegende Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der Behandlung (jeweils 1 Fall von Prostatakarzinom, intraepithelialer Prostata-Neoplasie, Verschlimmerung von Prostata-Symptomen, Ruptur der Bizeps-Sehne und tiefe Venenthrombose). Ein Patient der Testogel®-Gruppe verstarb an den Folgen einer koronaren Herzerkrankung. In den 6 Monaten der doppelblinden Phase beendeten 10 von 183 Männern (5,3%) der Testogel®-Gruppe und 12 von 179 Männern (6,7%) der Placebo-Gruppe die Studie wegen unerwünschter Ereignisse.

In den *Testosterone Trials* wurden Sicherheitsdaten, einschließlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Krankenhausein-



weisungen und Todesfälle, nicht nur während der 12-Monate-Behandlung erfasst, sondern auch in einer anschließenden 12-monatigen Nachbeobachtungsphase (Tab. 16).¹⁷¹ PSA-Anstiege und Hämoglobin-Zunahmen waren die einzigen auffälligen Sicherheitsbefunde, neuartige, beispielsweise kardiovaskuläre Risikosignale ergaben sich nicht.

Tab. 16: Schwerwiegende oder klinisch relevante unerwünschte Ereignisse im Behandlungszeitraum von 1 Jahr sowie in einer weiteren Beobachtungsphase von 1 Jahr in den *Testosterone Trials*.¹⁷¹
n. b.: nicht bestimmt.

Unerwünschtes Ereignis (UE)	Jahr 1 (Behandlung)		Jahr 2 (Nachbeobachtung)	
	Testogel® (n = 394)	Placebo (n = 394)	Testogel® (n = 347)	Placebo (n = 360)
Schwerwiegende UE				
Todesfälle	3	7	4	4
Krankenhauseinweisungen	68	79	59	47
Sonstige	6	6	6	3
Prostata				
PSA-Anstieg ≥ 1 ng/ml	23	8	6	5
Prostatabiopsie	1	0	2	2
Prostatakarzinom	1	0	2	1
IPSS >19	27	26	n. b.	n. b.
Hämatologie				
Hämoglobin ≥ 175 g/l	7	0	n. b.	n. b.



Tab. 16: Schwerwiegende oder klinisch relevante unerwünschte Ereignisse im Behandlungszeitraum von 1 Jahr sowie in einer weiteren Beobachtungsphase von 1 Jahr in den *Testosterone Trials*.¹⁷¹

Unerwünschtes Ereignis (UE)	Jahr 1 (Behandlung)		Jahr 2 (Nachbeobachtung)	
	Testogel® (n = 394)	Placebo (n = 394)	Testogel® (n = 347)	Placebo (n = 360)
Kardiovaskulär (ermittelt mit speziellem Fragebogen)				
Herzinfarkt	2	0	1	8
Schlaganfall	5	5	0	0
Kardiovaskulärer Tod	0	1	0	1
Arrhythmie (stat. Aufn.)	7	4	4	3
PAV	2	2	2	1
Instabile Angina	0	4	1	2
Kardialer Eingriff	6	6	5	6
Carotis-Revaskularisierung	1	4	1	1
Dekomp. Herzinsuffizienz	2	6	0	2
VTE	2	3	0	1
Aneurysma	0	1	0	1

Mit Ausnahme von signifikanten Erhöhungen des Hämatokrit und Hämoglobin und damit zusammenhängenden unerwünschten hämatologischen Ereignissen fielen im *TEAAM*-Trial über 3 Jahre keine Unterschiede hinsichtlich Studienabbrüchen (Tab. 17) oder schwerwiegender oder klinisch relevanter unerwünschter Ereignisse auf. In der Testogel®-Gruppe starben 2 Männer, darunter war ein kardiovaskulärer Todesfall, und in der Placebo-Gruppe 3. Die Zahl kardiovaskulärer Ereignisse war gering und in etwa gleich zwischen Testogel®- und Placebo-Gruppe verteilt, beispielsweise Herzinfarkt (Testogel®: 3 Placebo: 2), Schlaganfall (Testogel®: 3 Placebo: 0) oder koronare Revaskularisierung (Testogel®: 5 Placebo: 2).



Tab. 17: Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse im Behandlungszeitraum von 3 Jahren im TEAAM-Trial.¹⁶⁸

Unerwünschtes Ereignis (UE)	Testogel®-Gruppe (n = 155)	Placebo-Gruppe (n = 151)
Tod	2	3
Erhöhter Hämatokrit	3	0
Hautausschlag	3	0
Erhöhter PSA-Wert	2	0
LUTS	1	0
Erhöhter IPSS-Score	0	1
Schlafapnoe	1	0
Mastodynie/Gynäkomastie	0	1
Schlaganfall	2	0
Herzinfarkt	1	0
Bradykardie	0	1
Kognitive Beeinträchtigung	1	0
Pankreaskarzinom	1	3
Bronchialkarzinom	0	2
Retroperitoneales Karzinom	0	1
Melanom-Rezidiv	0	1
Schulderschmerz	1	0
Depression	0	2
Stimmungsschwankungen/ Reizbarkeit	0	1
Unangemessenes Verhalten	1	0



5.4.3

Sicherheitsaspekte

Die unerwünschten Ereignisse in Verbindung mit einer Testosteron-Therapie sind gut beschrieben.^{1, 121, 130} Es handelt sich z. B. um hämatologische Veränderungen, Abweichungen des Lipidprofils, Gynäkomastie sowie Prostataereignisse wie PSA-Erhöhungen und nachfolgend vermehrte Prostatabiopsien.

Trotz verstärkter Aufmerksamkeit haben sich bisher keine stichhaltigen Hinweise auf kardiovaskuläre Risiken einer leitliniengerechten Testosteron-Behandlung ergeben, wenngleich eine weitere Abklärung, insbesondere bei älteren Männern mit vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen, erforderlich ist.^{150, 190-192}

Zudem scheinen bestimmte unerwünschte Ereignisse durch die Testosteron-Formulierung und/oder die Darreichungsform bedingt zu sein.^{1, 130} So scheinen z. B. Leberfunktionsstörungen bei Darreichungsformen aufzutreten, bei denen ein ausgeprägter First-Pass-Metabolismus von oral verabreichtem Testosteron vorliegt (z. B. 17- α -alkylierte Derivate).¹³⁴ Hautreizungen im Rahmen einer Testosteron-Therapie treten insbesondere bei der Anwendung von Pflastern auf,^{1, 121, 130} wurden aber auch bei 3 % bis 5 % der Testogel[®]-Patienten in der kontrollierten klinischen Studie und bei 6 % in der Langzeitnachbeobachtung gemeldet.¹⁶⁴ Auch wurden Reizungen und Schmerzen an der Injektionsstelle nach in-

tramuskulärer Testosteron-Gabe berichtet.^{1, 130, 137} Aus den bekannten Daten zu Testosteron und seinen verfügbaren Formulierungen werden die folgenden relevanten Sicherheitsparameter näher analysiert.

5.4.3.1

Dermatologische Aspekte

Testogel[®] wurde gut vertragen, was durch die niedrige Inzidenz von Erythemen und das Fehlen von Therapieabbrüchen aufgrund von Reaktionen an der Applikationsstelle deutlich wird. Die Inzidenz von Reaktionen an der Applikationsstelle lag dosisabhängig bei 3–5 % in der 180-tägigen klinischen Studie¹⁶⁴ (Tab. 12) und bei 5,6 % in der Langzeitnachbeobachtungsstudie¹⁷ (Tab. 13).

Akne wurde nur von einem geringen Prozentsatz der Patienten gemeldet: 1 %, 3 % und 8 % der Patienten in den Testogel[®]-Gruppen mit 5 g, 7,5 g bzw. 10 g in der 180-tägigen kontrollierten klinischen Studie (Tab. 12).¹⁶⁴ In der 3-jährigen offenen Studie berichteten 3,1 % der Patienten über eine Akne (Tab. 13).¹⁷

Das phototoxische Potenzial von Testogel[®] wurde ebenfalls in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 27 Teilnehmern mit sonnenempfindlichen Hauttypen untersucht.¹⁹³ Die minimale Erythemdosis (MED) einer ultravioletten Strahlung wurde für jeden Teilnehmer ermittelt. Auf die unbehandelte Haut wurden an Tag 1



über 24 (+ 1) Stunden einmalig Pflasterdubletten mit den Testsubstanzen (Placebo-Gel, Testosteron-Gel oder Kochsalz) aufgebracht. An Tag 2 wurde jeder Teilnehmer fünfmal einer ultravioletten Strahlung ausgesetzt, bei der jede Exposition um 25 % größer war als die vorhergehende. An den Tagen 2 bis 5 wurde die Haut begutachtet. Die Exposition der Applikationsstellen für die Testsubstanzen und die Kontrolle gegenüber ultraviolettem Licht hatte, bezogen auf die nicht bestrahlten Areale, keine verstärkte Entzündung zur Folge, was als Hinweis auf fehlende phototoxische Effekte interpretiert werden kann.

Aus den klinischen Studien liegen keine Einzelfallberichte über Wechselwirkungen zwischen Testogel® und Sonnenschutzmitteln vor, die gleichzeitige Anwendung wurde jedoch nicht systematisch untersucht.

5.4.3.2 Urogenitale Aspekte

In der 180-tägigen kontrollierten klinischen Studie meldeten 3 %, 3 % und 5 % der Patienten in den Testogel®-Dosisgruppen mit 5 g, 7,5 g bzw. 10 g Prostatabeschwerden (Tab. 12), für die ein Zusammenhang mit der Behandlung mindestens als möglich erachtet wurde; darunter waren 5 Patienten mit einer Vergrößerung der Vorstehdrüse, einer mit benigner Prostatahypertrophie und einer mit erhöhten PSA-Spiegeln. Schwierigkeiten beim Wasserlassen, bei denen ein Zusammen-

hang mit der Behandlung vermutet wurde, traten bei weniger als 1 % der Patienten auf.¹⁶⁴

Die Prostatafunktion, erfasst mittels IPSS bis Tag 90 sowie mittels Harnflussrate, zeigte in keiner der Gruppen bedeutsame Veränderungen, noch gab es irgendeinen Unterschied zwischen den Gruppen. Im Verlauf der gesamten Behandlungsphase lag der mittlere IPSS zwischen 4,8 und 6,2 (maximal möglicher Punktwert 35).¹⁶⁴

Während der initialen 6-monatigen Studie stiegen die PSA-Werte im Mittel um 0,26 ng/ml statistisch signifikant an.¹⁷ Danach wurde das Serum-PSA bei den 162 hypogonadalen Männern, die in der 3-jährigen Anschluss-Studie mit Testogel® behandelt wurden, alle 6 Monate bestimmt. Zwischen dem 6. und dem 36. Monat wurde kein weiterer statistisch signifikanter Anstieg des mittleren PSA beobachtet. Allerdings wurde bei etwa 18 % der Patienten ein Anstieg des Serum-PSA festgestellt. Insgesamt ergab sich in den Monaten 6 bis 36 für die Gesamtgruppe eine mittlere Veränderung der Serum-PSA-Werte vom Baseline-Wert um 0,11 ng/ml.

29 Patienten (18 %) erfüllten die Per-Protokoll-Kriterien für einen Anstieg des Serum-PSA, definiert als > 2-mal über dem Baseline-Wert oder ein einzelner Serum-PSA-Wert > 6 ng/ml. Die meisten (25/29, 86 %) erfüllten dieses Kriterium, indem sich ihr PSA-Baseline-Wert mindestens verdoppelte. In den meisten Fällen, in denen sich das PSA mindestens verdoppelt hatte



(22/25), lag der maximale Serum-PSA-Wert immer noch < 2 ng/ml. Bei den meisten Patienten, die dieses Kriterium erfüllten (23/29, 73%), trat ein zuvor spezifizierter Post-Baseline-Serum-PSA-Anstieg in Monat 12 oder früher auf. 4 Patienten erfüllten dieses Kriterium mit einem PSA-Wert ≥ 6 ng/ml, die maximalen Serum-PSA-Werte bei diesen Patienten betrug 6,2 ng/ml, 6,6 ng/ml, 6,7 ng/ml und 10,7 ng/ml. Bei 2 dieser Patienten wurde mittels Biopsie ein Prostatakarzinom entdeckt. Bei dem ersten Patienten lagen die PSA-Spiegel bei 4,7 ng/ml bei Baseline und bei 6,2 ng/ml in Monat 6 bei Studienende. Die PSA-Spiegel des zweiten Patienten betrug 4,2 ng/ml bei Baseline, 5,2 ng/ml, 5,8 ng/ml und 6,6 ng/ml in Monat 6, Monat 12 und bei Studienende.¹⁷

In der publizierten randomisierten, placebo-kontrollierten Studie mit 274 Männern im Alter von 74 ± 6 Jahren ergab sich unter Testogel® eine PSA-Erhöhung von $1,5 \pm 0,9$ ng/ml auf $2,0 \pm 1,4$ ng/ml nach 6 Monaten, während unter Placebo keine Veränderung der mittleren PSA-Werte auffiel.¹⁶⁵ Klinische Prostata-Ereignisse traten unter Testogel® wie unter Placebo nur vereinzelt auf.

In gleicher Weise erhöhten sich in der randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 362 durchschnittlich 62 Jahre alten Männern in der Testogel®-Gruppe die PSA-Werte von 1,25 (0,1–3,7) ng/ml zu Beginn (n = 183) auf 1,44 (0,3–5,5) ng/ml nach 6 Monaten (n = 169), während in der Place-

bo-Gruppe mit Werten von 1,31 (0,2–3,7) ng/ml zu Beginn (n = 179) und 1,23 (0,2–4,9) ng/ml nach 6 Monaten (n = 155) kein Anstieg der mittleren PSA-Werte registriert wurde.¹⁶⁶ Es kam jedoch unter Testogel® nur bei 2 von 183 Männern (1,1%) zu Behandlungsabbrüchen aufgrund von erhöhten PSA-Werten, im Vergleich zu 4 Behandlungsabbrüchen bei 179 Männern (2,2%) der Placebo-Gruppe. Unter Testogel® betrug der mittlere PSA-Anstieg $0,18 \pm 0,59$ ng/ml nach 6 Monaten und $0,29 \pm 0,68$ ng/ml nach insgesamt 18 Monaten am Ende der 12-monatigen Erweiterungsphase, in der zudem 29 Männer die Behandlung wegen eines PSA-Anstiegs > 1 ng/ml oder um mehr als 50% des Werts bei Beginn abbrachen.

In den *Testosterone Trials* fielen unter Testogel® häufiger PSA-Erhöingungen ≥ 1 ng/ml im Vergleich zu Placebo (23 versus 8 Ereignisse, Tab. 16) auf, aber nur bei 1 Patienten wurde unter Testogel® ein Prostatakarzinom diagnostiziert.¹⁷¹

Schließlich kam es auch im TEAAM-Trial über 3 Jahre zu signifikant stärkeren PSA-Erhöingungen in der Testogel®-Gruppe im Vergleich zu Placebo, die mittlere Differenz betrug 0,28 ng/ml bei einem 95%-Vertrauensintervall von 0,06–0,49 ng/ml ($p = 0,01$; Abb. 31), jedoch hatten nur 4 Patienten der Testogel®-Gruppe einen PSA-Anstieg auf Werte > 4 ng/ml (Placebo: 0).¹⁶⁸ Zudem waren in dem langen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren Erhöhungen des IPSS-Score unter Testogel® stärker aus-



geprägt, 14 Männer hatten Erhöhungen auf Werte > 21, im Vergleich zu 2 Männern der Placebo-Gruppe, die mittlere Erhöhung des IPSS-Score war jedoch nicht signifikant (0,45; 95%-Vertrauensintervall, -0,4-1,3; $p = 0,29$).

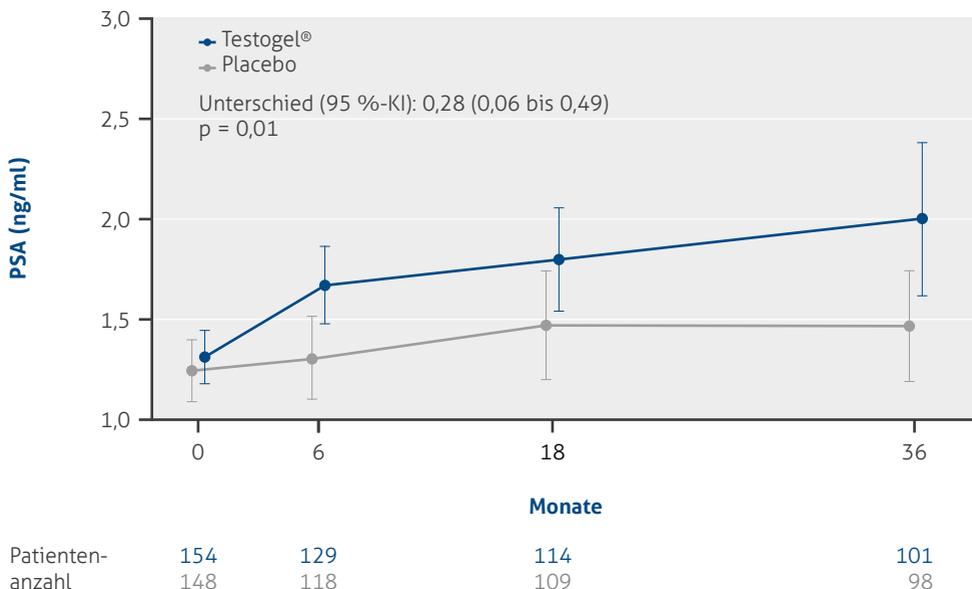


Abb. 31: PSA-Erhöhung (Mittelwert und 95%-Vertrauensintervall) im Studienzeitraum von 36 Monaten bei mit Testogel® oder Placebo behandelten älteren Männern der TEAAM-Studie (nach¹⁶⁸).

Das Prostatakarzinom ist bei Männern die häufigste Krebserkrankung und nach dem Lungenkarzinom die zweithäufigste maligne Todesursache bei Männern weltweit.¹⁹⁴ Nach Autopsie-Studien muss davon ausgegangen werden, dass bereits annähernd 30% der Männer im 4. Lebensjahrzehnt und zwei Drittel der Männer im 7. Lebensjahrzehnt ein mikroskopisch nachweisbares Prostatakarzinom haben.¹⁹⁵



In einer gepoolten Analyse der Serumkonzentrationen von Sexualhormonen aus 18 prospektiven Studien, in die 3.886 Männer mit einem neu aufgetretenen Prostatakarzinom und 6.438 Kontrollpersonen aufgenommen wurden, ergab sich jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Risiko für ein Prostatakarzinom und den endogenen Serumspiegeln an Testosteron oder anderen Androgenen.¹⁹⁶ Die Studien waren nicht heterogen, und eine Adjustierung nach potenziellen Störfaktoren hatte kaum Auswirkungen auf die Risikoschätzungen.

Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie an 44 älteren Männern (Alter 44–78 Jahre) mit niedrigen Testosteron-Spiegeln (< 3 ng/ml, $< 10,4$ nmol/l) ergab, dass eine Testosteron-Therapie (intramuskuläres Testosteron-Enantat 150 mg alle 2 Wochen für 6 Monate) nicht mit Veränderungen der Prostatahistologie, der Gewebemarkers (Androgen-Rezeptor, Ki-67, CD34), der Genexpression oder der Inzidenz bzw. des Schweregrads eines Karzinoms assoziiert war.¹⁶⁰ Obgleich die Gesamttestosteron-Spiegel unter der Testosteron-Therapie in den mittleren Normbereich anstiegen, gab es keine bedeutende Veränderung des Testosteron-Spiegels im Prostatagewebe.

Meta-Analysen zeigten kein erhöhtes Prostatakarzinom-Risiko durch Testosteron-Behandlung hypogonadaler Männer auf.^{117, 118, 120} In Studien ergab sich jedoch, wie eine weitere Meta-Analyse zeigte, eine signifikant erhöhte Rate an Prostataereignissen insgesamt, einschließlich Erhöhungen des

prostataspezifischen Antigens (PSA) und von Prostatabiopsien.¹²¹

Bei einzelnen Patienten mit einer benignen Prostatahyperplasie können sich die Befunde und Symptome unter einer Testosteron-Therapie verschlechtern.¹²² Vor und während einer Testosteron-Behandlung sollten alle Patienten auf Prostatakrebs untersucht werden.¹⁻⁵

Wenngleich die verfügbaren Daten begrenzt sind, gibt es somit bisher keine Belege dafür, dass eine Testosteron-Behandlung mit Serumkonzentrationen im physiologischen Bereich ein erhöhtes Risiko für Prostatakrebs oder andere gravierende Prostataerkrankungen nach sich zieht.

^{1-5, 120, 121, 190, 197}

5.4.3.3 Hämatologische Aspekte

Die behandlungsbedingten Veränderungen bei den hämatologischen Parametern waren typisch für hypogonadale Patienten unter einer Androgen-Supplementierung und spiegeln die bekannte Fähigkeit des Testosterons zur Stimulierung der Hämatopoese wider.^{1-4, 30}

In der 180-tägigen kontrollierten klinischen Studie¹⁶⁴ stiegen in allen Behandlungsgruppen sowohl das Hämoglobin als auch der Hämatokrit signifikant an ($p = 0,0001$). An Tag 90 war der mittlere Anstieg von Hämoglobin und Hämatokrit in der 5-g-Testogel®-Gruppe sehr gering ($0,46 \pm 0,12$ g/dl bzw. $1,38 \pm 0,4\%$). In der 10-g-Gruppe stiegen Hämoglobin und Hämatokrit bis



Tag 90 signifikant an ($1,09 \pm 0,12$ g/dl und $3,54 \pm 0,39$ %) und waren an Tag 180 immer noch erhöht ($1,27 \pm 0,15$ g/dl und $4,14 \pm 0,44$ %). Die Dosisreduzierung auf 7,5 g hatte keinen wesentlichen Einfluss auf diesen Anstieg.

Der Prozentsatz der Patienten, deren Hämatokrit bei Baseline normal war und bis Tag 180 über den Normbereich anstieg, betrug 11,3 % unter der 5-g-Dosis und 17,9 % unter der 10-g-Dosis. Der Prozentanteil der Patienten mit anfangs niedrigem Hämatokrit, der unter der Behandlung mit Testogel® auf Normwerte anstieg, lag bei 7,5 % unter der 5-g-Dosis und bei 14,3 % unter der 10-g-Dosis.

Nach 36 Monaten waren die Werte für Hämoglobin und Hämatokrit unter der Testogel®-Behandlung im Vergleich zum Baseline-Wert ($p = 0,0001$) und zu Monat 6 ($p = 0,001$) angestiegen.¹⁷ Zwischen 6 und 12 Monaten erreichte dieser Anstieg einen Spitzenwert und blieb danach unverändert. Im Verlauf der Studie wurden bei 9 % der Patienten Werte für Hämoglobin über 18 g/dl oder Hämatokrit über 56 % festgestellt. Die Testogel®-Dosis wurde daraufhin bei diesen Patienten reduziert oder vorübergehend ausgesetzt.

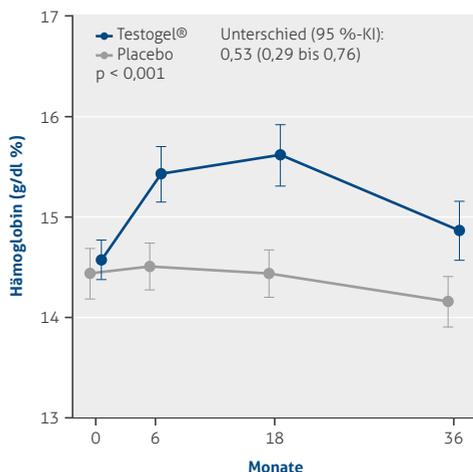
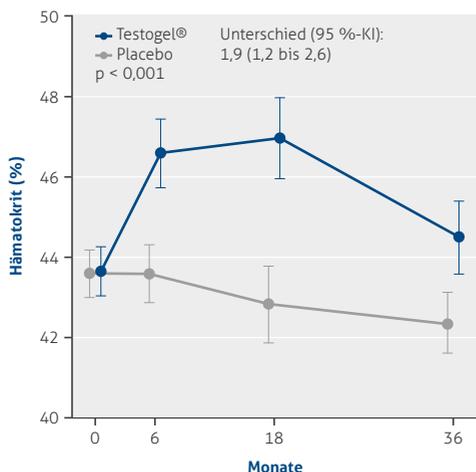
In der publizierten randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 274 Männern im Alter von 74 ± 6 Jahren erhöhten sich die Hämatokrit-Werte unter Testogel®, allerdings in keinem einzigen Fall auf Werte > 53 %, die als Polyzythämie definiert

wurden.¹⁶⁵ Hämatokrit und Hämoglobin waren nach Testogel® im Vergleich zu Placebo (Hämatokrit: 45 ± 4 % versus 41 ± 4 % und Hämoglobin: $1,53 \pm 0,14$ g/l versus $1,39 \pm 0,14$ g/l) erhöht.

In der randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 362 durchschnittlich 62 Jahre alten Männern wurde ein Hämatokrit-Anstieg auf Werte > 54 % als Abbruchkriterium definiert, das bei 2 der 183 Patienten (1,1 %) der Testogel®-Gruppe in den ersten 6 Monaten eintrat (Placebo: 0).¹⁶⁶ In den 12 Monaten der Erweiterungsphase brachen weitere 21 von 249 Patienten (8,4 %) die Behandlung aufgrund von erhöhten Hämatokrit-Werten ab.

In den *Testosterone Trials* wurden bei 7 von 394 Patienten (1,78 %) unter Testogel® Anstiege des Hämoglobins auf Werte $> 1,75$ g/l registriert (Placebo: 0).¹⁷¹ Weitere hämatologische Effekte wurden nicht berichtet.

Schließlich kam es auch im TEAAM-Trial über 3 Jahre mit Testogel® versus Placebo zu signifikanten Anstiegen von Hämatokrit (1,9 %, 95 %-Vertrauensintervall, 1,2–2,6 %, $p < 0,001$) und Hämoglobin (0,053 g/l, 95 %-Vertrauensintervall, 0,029–0,076, $p < 0,001$, Abb. 32).¹⁶⁸ Entsprechend waren hämatologische Ereignisse unter Testogel® (17 Ereignisse) häufiger als unter Placebo (4 Ereignisse), somit die einzige Kategorie unerwünschter Ereignisse mit einem signifikanten Unterschied ($p = 0,011$, Tab. 15).



Patienten-	155	131	115	103
tenan-	148	120	109	98
zahl				

Patienten-	155	132	115	103
tenan-	148	120	109	98
zahl				

Abb. 32: Signifikante Erhöhungen von Hämatokrit und Hämoglobin (Mittelwert und 95 %-Vertrauensintervall) im Studienzeitraum von 36 Monaten bei mit Testogel® oder Placebo behandelten älteren Männern der TEAM-Studie (nach¹⁶⁸).

Eine Erythrozytose (Erhöhungen des Hämoglobins und des Hämatokrits über den Normwert) ist der häufigste dosislimitierende unerwünschte Effekt einer Testosterontherapie.^{121, 198, 199} Unter einer Testosterontherapie sind daher in regelmäßigen Abständen Kontrollen von Hämatokrit oder Hämoglobin durchzuführen. Leitlinien empfehlen Kontrollen des Hämatokrit 3, 6 und 12 Monate nach Therapiebeginn und danach jährlich.^{1-4, 200} Bei erhöhten Werten kommen Dosisreduzierungen, Therapiepausen oder Aderlass in Betracht. Bei Patienten, die eine Testosterontherapie mit intramuskulären Injektionen erhalten, wird zudem ein Wechsel zu einem topischen Testosteron-Präparat empfohlen.¹⁻⁴

Die Hämatokrit-Grenzwerte dafür, ab wann eine Intervention empfohlen wird, variieren allerdings. Die US-amerikanische Endocrine Society¹ und die European Association of Urology (EAU)^{2,3} empfehlen einen Hämatokrit-Grenzwert von 54 %, andere Gesellschaften wie die American Urological Association (AUA)²⁰¹ empfehlen – in Anlehnung an Festlegungen im Leistungssport – einen Hämatokrit-Grenzwert von 50 %. Hämatokrit-Werte > 48 % bzw. > 50 % für Männer, die in höheren Lagen leben, gelten gemäß der Endocrine Society als relative Kontraindikation für den Beginn einer Testosterontherapie.¹ Die EAU gibt einen Baseline-Hämatokrit zwischen 48 und 50 % als relative Kontraindikation an.³



5.4.34

Kardiovaskuläre Aspekte

Die Behandlung mit Testosteron kann mit Veränderungen im Lipidprofil bei Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin und/oder Triglyzeriden verbunden sein. ^{121, 202}

In der 180-tägigen placebokontrollierten klinischen Studie ¹⁶⁴ waren bei den Lipidspiegeln im Serum keine allgemeinen Therapieeffekte oder Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisbar. Als Gruppe betrachtet, waren die Gesamtcholesterinwerte an Tag 30, 90 und 180 signifikant niedriger als bei Baseline. Bei der Mehrzahl der Patienten wurden keine wesentlichen Änderungen des Serumlipidprofils festgestellt. Bei 20,4% und 12,2% der Patienten, die 5 g bzw. 10 g Testogel® verwendeten, waren die anfänglich hohen Gesamtcholesterinspiegel bis zum Tag 180 auf Normwerte zurückgegangen. An Tag 180 waren die HDL-Konzentrationen im Serum bei 4,0%, 9,1%, und 12,5% der Patienten, die 5 g, 7,5 g bzw. 10 g Testogel® anwendeten, unter den Normbereich abgefallen. Während der Langzeit-Anschluss-Studie ¹⁷ änderten sich die Werte für das Gesamt- und das LDL-Cholesterin nur unwesentlich. Das Serum-HDL-Cholesterin zeigte einen kleinen, aber statistisch signifikanten Anstieg ($p = 0,001$).

In der 180-tägigen kontrollierten klinischen Studie ¹⁶⁴ wurde bei einem kleinen Teil der Patienten, 3%, 0% und 3% der Patienten in den Testogel®-Gruppen mit 5 g, 7,5 g bzw. 10 g, eine Hypertonie mitgeteilt. In den publizierten, randomisierten, placebokontrollierten Studien ^{165, 166}, einschließlich der *Testosterone Trials* ¹⁷¹, fielen keine Unterschiede bezüglich kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse auf.

Die randomisierte, placebokontrollierte 3-Jahre-Studie *Testosterone Effects on Atherosclerosis in Aging Men (TEAAM)* ¹⁶⁸ untersuchte in 3 US-amerikanischen Zentren die Progression einer (subklinischen) Arteriosklerose bei 155 Männern im Alter von $66,9 \pm 5,0$ Jahren mit grenzwertig niedrigem Gesamttestosteron ($3,07 \pm 0,64$ ng/ml) unter Testogel® sowie bei 151 Placebo-behandelten Männern ($68,3 \pm 5,3$ Jahre, Testosteron-Wert bei Studienbeginn $3,07 \pm 0,67$ ng/ml). Der mittlere BMI der 306 Studienteilnehmer lag bei $28,1 \pm 2,9$, 128 (42%) waren Hypertoniker, 46 (15%) Diabetiker, 46 (15%) hatten eine koronare Herzkrankheit, 82 (27%) waren adipös (BMI >30) und 133 (43%) wurden bei Studienbeginn bereits mit Statinen behandelt (Tab. 18).



Tab. 18: Charakteristik der Teilnehmer des TEAAM-Trials¹⁶⁸ bei Studienbeginn.

Parameter	Testogel®-Gruppe (n = 155)	Placebo-Gruppe (n = 151)
Alter (Jahre)	66,9 ± 5,0	68,3 ± 5,3
BMI	28,1 ± 2,9	28,0 ± 2,9
Gesamttestosteron (ng/ml)	3,07 ± 0,64	3,07 ± 0,67
Adipositas	40 (26 %)	42 (28 %)
Diabetes	22 (14 %)	24 (16 %)
Bluthochdruck	71 (46 %)	57 (38 %)
Antihypertensiva- Behandlung	51 (33 %)	41 (27 %)
Hyperlipidämie	80 (52 %)	77 (51 %)
Statin-Behandlung	68 (44 %)	65 (43 %)

Als koprimary Endpunkte wurden die Veränderung der Intima-Media-Dicke der rechten distalen Arteria carotis communis (*Common carotid artery Intima-Media Thickness* – CIMT) im Ultraschall sowie die Veränderung der Ablagerung von Koronarkalk (*Coronary Artery Calcium*[CAC]-Score, gemessen in Agatston-Einheiten) im Computertomogramm über den Behandlungszeitraum von 3 Jahren bestimmt.

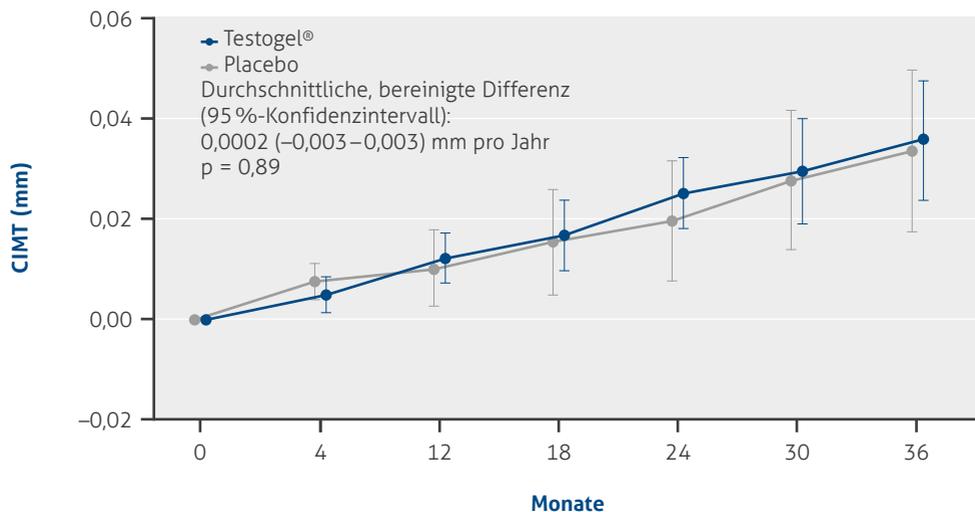
Die Anfangsdosis betrug 7,5 g Testogel® täglich und konnte zwischen 5 g und 10 g Gel täglich angepasst werden, um Testosteron-Werte im angestrebten Zielbereich zwischen 5 und 9 ng/ml zu erreichen. Am Ende erhielten 25 von 155 Männern (16,1%) 5 g und 72 von 155 (46,5%) 10 g Testogel® täglich, der Rest hatte die Anfangsdosierung beibehalten.



Die CIMT betrug bei Studienbeginn in der Testogel®-Gruppe $0,877 \pm 0,210$ mm und in der Placebo-Gruppe $0,879 \pm 0,199$ mm. Am Ende der Behandlung nach 3 Jahren betrug die CIMT in der Testogel®-Gruppe $0,90$ mm (95 %-Vertrauensintervall, $0,86-0,94$ mm) und in der Placebo-Gruppe $0,92$ mm (95 %-Vertrauensintervall, $0,88-0,96$ mm). Die Veränderungen der Intima-Media-Dicke betragen $0,012$ mm/Jahr in der Testogel®-Gruppe versus $0,010$ mm/Jahr in der Placebo-Gruppe (Abb. 33). Die durchschnittliche, nach Alter bereinigte Differenz war nicht signifikant: Sie betrug $0,0002$ mm/Jahr (95 %-Vertrauensintervall, $-0,003-0,003$ mm/Jahr; $p < 0,89$).

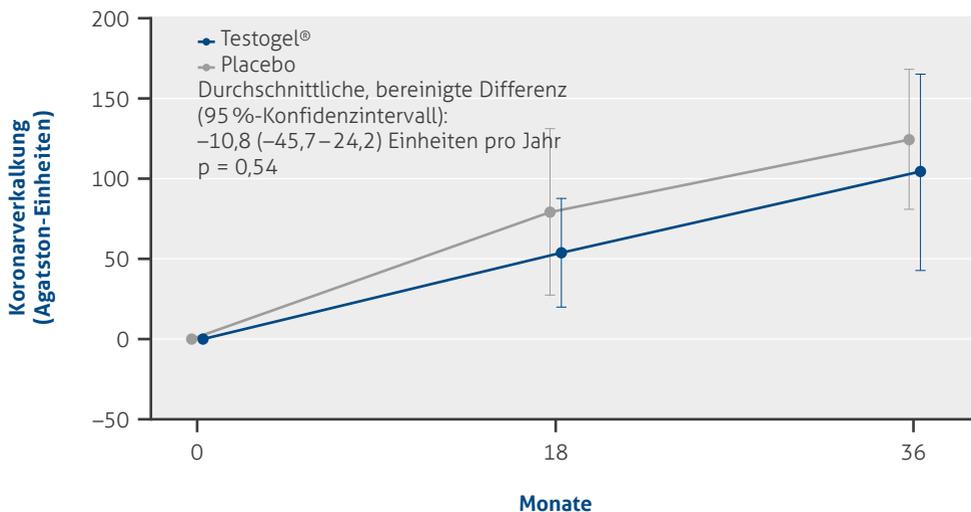
Die Veränderungen der Kalziumablagerung in den Koronargefäßen (CAC-Score) betragen $31,4$ Einheiten/Jahr in der Testogel®-

Gruppe versus $41,4$ Einheiten/Jahr in der Placebo-Gruppe (Abb. 34). Die durchschnittliche, nach Alter bereinigte Differenz war nicht signifikant, sie betrug $-10,8$ Einheiten/Jahr (95 %-Vertrauensintervall, $-45,7-24,2$ Einheiten/Jahr; $p < 0,54$). In einer nachträglichen Analyse wurde bestimmt, dass bei den Männern, die zu Studienbeginn keine Statine erhielten (57 %), die Zunahme an Koronarkalk im CAC-Score in der Testogel®-Gruppe von Studienbeginn bis Behandlungsende im Vergleich zur Placebo-Gruppe (mittlere Differenz $-30,1$ Einheiten, 95 %-Vertrauensintervall, $-59,1--1,0$ Einheiten; $p < 0,04$) insgesamt signifikant niedriger ausfiel. Die Veränderungen von CIMT und CAC-Score waren unabhängig von Änderungen des Testosteron-Spiegels.



Patienten-	155	132	120	109	103	101	101
anzahl	151	120	114	105	102	95	92

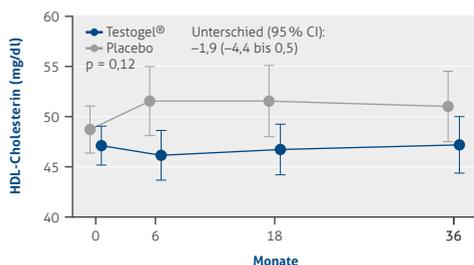
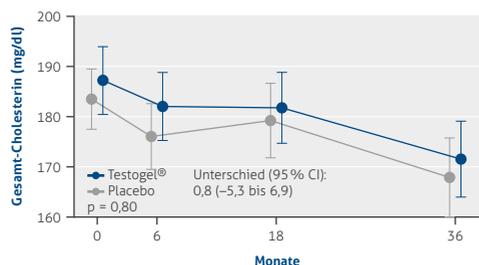
Abb. 33: Veränderungen der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis (CIMT) im Ultraschall im Studienzeitraum von 36 Monaten bei mit Testogel® oder Placebo behandelten älteren Männern der TEAAM-Studie (nach ¹⁶⁸).



Patienten-	140	97	92
anzahl	132	92	92

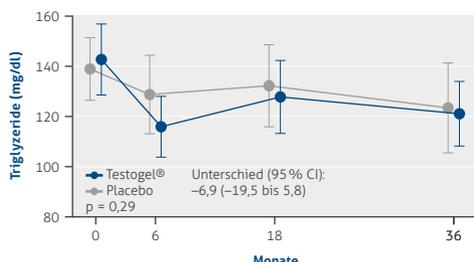
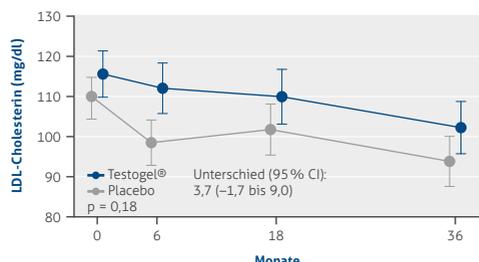
Abb. 34: Veränderungen der Kalziumablagerung in den Koronargefäßen (gemessen als CAC-Score) im Studienzeitraum von 36 Monaten bei mit Testogel® oder Placebo behandelten älteren Männern der TEAAM-Studie (nach¹⁶⁸).

Über den Behandlungszeitraum von 3 Jahren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede des Lipidprofils bei Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin und Triglyzeriden sowie des Blutzuckers zwischen der Testogel®-Gruppe und der Placebo-Gruppe (Abb. 35).



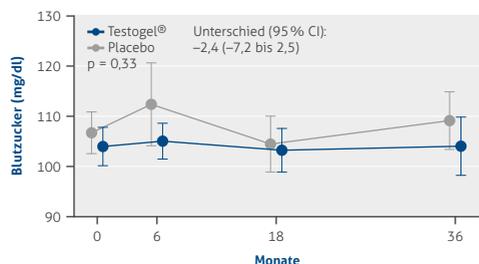
Patientenanzahl 153 125 112 101
147 114 107 96

Patientenanzahl 152 128 111 100
146 113 107 95



Patientenanzahl 151 127 110 99
146 114 106 95

Patientenanzahl 154 128 112 101
146 114 107 95



Patientenanzahl 155 131 114 105
148 120 110 97

Abb. 35: Verlauf von Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyzeriden und Blutzucker (Mittelwert und 95%-Vertrauensintervall) im Studienzeitraum von 36 Monaten bei mit Testogel® oder Placebo behandelten älteren Männern der TEAAM-Studie (nach ¹⁶⁸).



Die Ergebnisse der TEAAM-Studie zeigen, dass die Behandlung mit Testogel® bei älteren Männern mit niedrigem oder niedrig-normalem Testosteron-Spiegel nicht mit verstärkter Progression einer subklinischen Arteriosklerose einhergeht. Für ältere Männer, die keine Statine anwenden, ergab eine nachträglich durchgeführte Analyse Hinweise auf eine Verringerung der Kalziumablagerung in den Koronargefäßen unter Testogel® versus Placebo. Aus der Messung der Surrogatparameter CIMT und CAC-Score ergaben sich somit keine Hinweise auf ein kardiovaskuläres Risiko der Behandlung mit Testosteron und speziell mit Testogel®.

Einerseits wird dem Testosteron-Spiegel generell eine protektive Wirkung zugeschrieben^{203, 204}, andererseits verwies eine Register-Studie bei über 65-Jährigen oder kardial vorbelasteten Männern auf erhöhte Infarktraten nach Beginn einer Testosteron-Therapie.²⁰⁵ In der Auswertung der verfügbaren Daten kam die europäische Arzneimittelbehörde im November 2014 zu der Schlussfolgerung, dass keine konsistenten Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von Herzproblemen durch die Anwendung von Testosteron-Präparaten bei hypogonadalen Männern existieren.²⁰⁶

Auch ein Positionspapier der American Association of Clinical Endocrinologists²⁰⁷ und verschiedene Übersichtsarbeiten^{208, 209, 210} gelangten zu ähnlichen Ergebnissen.

5.4.3.5 Hepatische Aspekte

Die längerfristige Einnahme von oral wirksamen 17- α -alkylierten Androgenen (z. B. Methyltestosteron) war mit schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen an der Leber verbunden (Peliosis, Hepatitis, hepatische Neoplasien, cholestatische Hepatitis und Ikterus).¹³⁴ In einem Einzelfall wurden unter Langzeitbehandlung mit intramuskulärem Testosteron-Enantat multiple hepatische Adenome festgestellt.²¹¹

Für Testogel® sind solche Wirkungen nicht bekannt. In klinischen Studien mit Testogel® wurden keine klinisch relevanten Abweichungen der Leberfunktion beobachtet.^{17, 164, 168, 171}

5.4.3.6 Übertragung durch Hautkontakt

Die Übertragung einer topischen Testosteron-Formulierung auf eine andere Person (einschließlich Frauen und Kinder) durch Hautkontakt kann eine Virilisierung verursachen und kann virilisierende Auswirkungen auf einen Fötus während der Schwangerschaft oder auf einen Säugling während der Stillzeit haben.^{153, 154}

Da das Testosteron nach dem Auftragen von Testogel® auf der Hautoberfläche zurückbleibt, wurden das Potenzial für eine Testosteron-Übertragung durch Hautkontakt sowie Möglichkeiten, sie zu verhindern, in klinischen Studien untersucht.



Das Potenzial für eine dermale Testosteron-Übertragung nach Auftragen von Testogel® wurde in einer klinischen Studie an Männern, die mit Testogel® behandelt wurden, und ihren unbehandelten Partnerinnen untersucht.²¹² 2 bis 12 Stunden nachdem die männlichen Teilnehmer Testogel® (10 g) aufgetragen hatten, nahmen die Paare (n = 38 Paare) einmal täglich in Sitzungen von 15 Minuten intensiven Hautkontakt auf, sodass die Partnerinnen in größtmöglichen Kontakt mit den Testogel®-Applikationsstellen kamen. Unter diesen Bedingungen wiesen alle ungeschützten Partnerinnen im Verlauf der Studie Gesamttestosteron-Konzentrationen auf, die > 2-mal über den Baseline-Werten lagen. Wenn die Applikationsstelle(n) mit einem Hemd bedeckt wurden, konnte eine Testosteron-Übertragung von den Männern auf die Frauen vollständig verhindert werden.

Ferner wurde eine randomisierte, offene Zwei-Wege-Cross-over-Studie durchgeführt, um die Testosteron-Mengen zu vergleichen, die nach Applikation von Testogel® oder einem Testosteron-Pflaster auf T-Shirts übertragen werden.²¹³ 28 hypogonadale Männer erhielten entweder ein Pflaster mit 5 mg Testosteron oder 5 g Testogel® täglich über 14 Tage, danach die jeweils andere Behandlung über weitere 14 Tage. Zwischen den beiden Zeiträumen gab es keine Auswaschphase. Proben von den T-Shirts wurden bei Baseline und an Tag 7 und 14 genommen. Der Median der aus den T-Shirt-Proben extrahierten

Testosteron-Mengen lag bei Werten von 0,44, 25,4 und 6.762,7 µg bei Baseline, dem Testosteron-Pflaster bzw. Testogel® ($p = 0,0001$). Deshalb sind zur Vermeidung einer Übertragung durch Hautkontakt die Anwendungsstellen von Testogel® mit Kleidung zu bedecken.

Schwangere Frauen sollten Hautkontakt mit den Applikationsstellen von Testogel® bei Männern vermeiden, da Testosteron dem Fötus schaden kann. Falls die nicht abgewaschene oder unbedeckte Haut, auf die Testogel® aufgetragen wurde, in direkten Kontakt mit der Haut einer schwangeren Frau kommt, sollte der ganze Kontaktbereich der Frau so schnell wie möglich mit Wasser und Seife abgewaschen werden. *In vitro*-Studien haben gezeigt, dass das restliche Testosteron durch Waschen mit Wasser und Seife von der Hautoberfläche entfernt wird.

Testogel® ist bei Mädchen und präpubertären Jungen weder indiziert noch wurde es in diesen Kollektiven klinisch untersucht.

5.5 Anwendung

Testogel® 50 mg sollte einmal täglich immer zur gleichen Zeit (vorzugsweise jeden Morgen) auf saubere, trockene, gesunde, intakte Haut aufgetragen werden. Wenn zur Applikationszeit gebadet oder geduscht wird, sollte Testogel® nach dem Baden oder Duschen aufgetragen werden.



Testogel® sollte in einer dünnen Schicht (möglichst großflächig) leicht auf die Haut der Oberarme/Schultern und/oder den Bauch aufgebracht werden. Ein Einreiben bzw. Einmassieren ist nicht notwendig. Auf die Genitalien oder auf Haut mit offenen Geschwüren, Wunden oder Hautreizungen sollte Testogel® nicht aufgetragen werden, da der hohe Alkoholgehalt lokale Reizungen verursachen kann. (Abb. 36).

Die Hände sollten sofort nach dem Auftragen mit Wasser und Seife gewaschen werden, um das Risiko zu verringern, dass das Testosteron von den Händen auf andere Personen übertragen wird.

Das Applikationsareal sollte mit Kleidung abgedeckt werden, um das Risiko zu verringern, das mit einer passiven Übertragung

von Testosteron auf andere Personen (insbesondere Frauen und Kinder) sowie Haustiere verbunden ist. Vor dem Anziehen sollte man Testogel® mindestens 3 bis 5 Minuten trocknen lassen.

Bis zum Antrocknen ist Testogel® entflammbar. Das Gel sollte vor dem Aufenthalt in der Nähe von offenen Flammen und vor dem Rauchen getrocknet sein.

Zudem sollte mindestens 1 Stunde gewartet werden, bevor geduscht, gebadet oder geschwommen wird. Dadurch wird sichergestellt, dass der größte Teil des Testosterons in den systemischen Kreislauf aufgenommen wurde, bevor der Wirkstoff von der Haut bzw. den oberen Schichten des Stratum corneum entfernt wird.

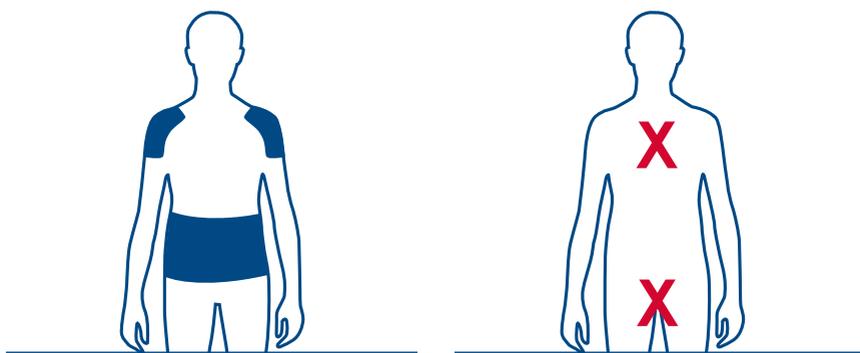


Abb. 36: Applikationsstelle(n) für Testogel® 50 mg transdermales Gel im Beutel – blau markiert. In den rot markierten Bereichen (Brust, Genitalien) sollte Testogel® **nicht** aufgetragen werden.

6 TESTOGEL® DOSIERGEL UND

TESTOGEL® 40,5 MG



Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g Gel ist eine Weiterentwicklung von Testogel® 50 mg transdermales Gel im Beutel und seit 2017 in Deutschland verfügbar.

Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g weist eine höhere Testosteron-Konzentration von 16,2 mg Testosteron pro 1 g Gel (1,62%) auf und wird in einem Propylen-Dosierspender zur Mehrfachdosierung angeboten. Das Gel ist in einem Vorratsbeutel enthalten, die Abgabe erfolgt durch eine Pumpe unter Vermeidung von Luftzufuhr. Der Inhalt von 88 g Gel pro Pumpspender gewährleistet die exakte Abgabe von mindestens 60 Dosis-einheiten zu je 1,25 g Gel (entsprechend 20,25 mg Testosteron). Bei der allgemein empfohlenen Dosierung von 2 Pumphuben entsprechend 2,5 g Gel und 40,5 mg Testosteron einmal täglich beträgt die Behandlungsreichweite einer Packung mit einem Dosierspender einen Monat. Jedoch sollte in der klinischen Praxis die tägliche Dosis durch Kontrolle der Gesamttestosteron-Spiegel so angepasst werden, dass Normwerte erreicht werden.

Durch die Abgabe in einem Dosierspender wird die Anwendung des Testosteron-Gels patientenfreundlicher gestaltet. Außerdem sind Anpassungen der Dosierung problemlos möglich und können genauer als bisher vorgenommen werden. In der [Fachinformation](#) und der [Packungsbeilage](#) werden 1 bis 4 Dosis-hübe einmal täglich empfohlen, das sind 1,25 g Gel (entsprechend 20,25 mg Testosteron) bis 5 g Gel (entsprechend 81 mg Testosteron).

Aufgrund der höheren Testosteron-Konzentration von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g ist die täglich zu applizierende Gelmenge im Vergleich zu Testogel® 50 mg in der Regel geringer. Daher werden in der [Fachinformation](#) und in der [Packungsbeilage](#) die Schultern und Oberarme als alleinige Anwendungsorte empfohlen. Damit sind die Applikationsstellen leicht mit Kleidung zu bedecken, was das Risiko einer Gelübertragung auf andere Personen, insbesondere präpubertäre Kinder oder schwangere Frauen, verringert.

Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g hat insbesondere den Vorteil, dass die Dosis sehr kleinschrittig und präzise nach oben oder unten angepasst werden kann. Somit wird eine patientenindividuelle Dosierung und eine kontrollierte Behandlungsführung ermöglicht. Allerdings ist der Dosierspender unterwegs und auf Reisen für manche Patienten unpraktisch. Zum einen möchten nicht alle Patienten den Spender aufgrund seiner Größe im Handgepäck im Flugzeug mitführen – was jedoch erlaubt ist. Zum anderen ist nicht immer ersichtlich, ob der Inhalt des Spenders für die Dauer der Reise ausreicht. Da sich das Gel im Spender in einem lichtundurchlässigen Beutel befindet, kann auch kein Sichtfenster am Dosierspender angebracht werden.

Aus diesem Grund wird die bewährte Galenik von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g seit Juli 2022 auch als Sachet-Packungsform angeboten: Testogel® 40,5 mg transdermales Gel im Beutel.

Die kleinen, diskreten und abzählbaren Beutel eignen sich besonders gut für die Anwendung auf Reisen. Sie sind so dosiert, dass keine Umgewöhnung für Testogel® Dosiergel-Nutzer notwendig ist, da ein Beutel 40,5 mg exakt 2 Dosishüben aus dem Spender entspricht.

Zudem bieten die Testogel® 40,5 mg Beutel mehrere Vorteile gegenüber den Testogel® 50 mg Beuteln: Sie sind mit 1,62 % Testosteron im Vergleich zu 1 % höher konzentriert, sodass weniger Gel angewendet werden muss, was in einer kleineren Auftragsfläche resultiert. Wie bei Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g entfällt der Bauch als Applikationsort. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, Patienten, die eine transdermale Testosteron-Therapie benötigen, direkt mit einem der höher konzentrierten Testogel®-Präparate zu behandeln bzw. Patienten, die Testogel® 50 mg nutzen und gerne weiterhin Beutel anwenden wollen, auf Testogel® 40,5 mg umzustellen.

Da es sich bei Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g und Testogel® 40,5 mg transdermales Gel im Beutel um Testosteron-Gele mit identischer Galenik handelt, gelten alle nachfolgenden Informationen, Studien- daten bzw. Studienergebnisse zu Testogel® Dosiergel auf für die 40,5 mg Testogel® Beutel – auch wenn das Präparat nicht immer explizit genannt wird.

6.1

Chemisch-physikalische Charakteristik

Wie in Testogel® 50 mg ist auch in Testogel® Dosiergel 16,2 mg/bzw. Testogel® 40,5 mg der wirksame Bestandteil Testosteron. Das Gel enthält 1,62 % Testosteron, ein weißes bis fast weißes kristallines Pulver mit der chemischen Bezeichnung 17 β -Hydroxyandrost-4-en-3-on.

Der Wirkstoff löst sich nicht in Wasser oder Fettsäuren. Er ist aber gut löslich in Alkohol und Methylenchlorid. Auch die weiteren inaktiven Bestandteile Ethanol, gereinigtes Wasser, Natriumhydroxid, Carbomer 980 und Isopropylmyristat sind in Testogel® 50 mg und Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g bzw. Testogel® 40,5 mg qualitativ identisch.

Ethanol wurde wegen seiner Fähigkeit, Testosteron und Isopropylmyristat aufzulösen und wegen seines fördernden Einflusses auf die perkutane Resorption gewählt. Die hohe Ethanolkonzentration der Formulierung verhindert die Ausfällung von Testosteron-Kristallen und macht antibakteriell wirksame Konservierungsstoffe verzichtbar. Isopropylmyristat trägt zu den organoleptischen Eigenschaften des Gels bei.

Das Carbomer 980 ist ein Geliermittel vom Typ der hydrophilen Polymere und verleiht dem Gel seine cremigen Eigenschaften.



Um die Viskosität zu optimieren, wurde der Gehalt an Carbomer 980 in Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g bzw. Testogel® 40,5 mg gegenüber dem 1%igen Testogel® etwas erhöht.

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften von Testogel® bleiben im Zeitverlauf stabil. Das Gel hat einen pH-Wert zwischen 4,5 und 6,5 und eine Viskosität von 13,0 bis 33,0 Pa s.

Wie Testogel® 50 mg ist Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g bzw. Testogel® 40,5 mg ein wässrig-alkoholisches, farbloses Gel mit leicht alkoholischem Geruch.

Stabilitätsstudien bei einer Temperatur von 25 °C (relative Luftfeuchtigkeit 60 %) haben ergeben, dass das Produkt unter normalen klimatischen Bedingungen über 3 Jahre haltbar ist. Bei 40 °C (relative Luftfeuchtigkeit 75 %) ist es über mindestens 6 Monate stabil. Es werden keine besonderen Lagerungshinweise angegeben.

6.2 Pharmakokinetik

In der Entwicklung von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g wurden umfangreiche pharmakokinetische Untersuchungen durchgeführt.

6.2.1 Resorption, Bioverfügbarkeit - Phase-I-Studien

In einer offenen, randomisierten Phase-I-Studie wendeten insgesamt 38 hypogonadale Männer (Gesamttestosteron < 3 ng/ml) Gel-Zubereitungen mit verschiedenen Testosteron-Konzentrationen (1,22 %, 1,42 % und 1,62 %) und in verschiedenen Dosierungen (1,25 g, 2,5 g und 3,75 g Gel) über insgesamt 5 Tage im Vergleich zu Testogel® (1 %) in einer Dosierung von 50 mg an.²¹⁴ In dieser experimentellen Studie wurde das Gel auf den Bauch aufgetragen. Gesamttestosteron-Spiegel-Verläufe über 24 Stunden wurden am letzten Tag der Anwendung von jeweils einer Konzentration und einer Dosierung bestimmt. Die Testosteron-Messung erfolgte mit HPLC-MS/MS-Detektion. Insgesamt wurden mit allen Konzentrationen und mit den Dosierungen von 2,5 g und 3,75 g Gel täglich relativ konstante Gesamttestosteron-Konzentrationen im 24-Stunden-Verlauf gemessen, die meist über der unteren Normgrenze (3 ng/ml) und im Bereich des Referenzprodukts Testogel® 50 mg lagen. Für die weitere Entwicklung wurde das Gel mit 1,62 % Testosteron ausgewählt, da es die größte Volumenreduzierung erlaubt. Für die 1,62%ige Zubereitung wurde gezeigt, dass mit 2,5 g Gel und damit 40,5 mg Testosteron (entsprechend 2 Dosishüben Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g) vergleichbare Gesamttestosteron-Spiegel erreicht werden wie mit Testogel® 50 mg (5 g Gel).



In einer weiteren offenen, randomisierten Phase-I-Studie trugen insgesamt 36 hypogonade Männer (Gesamttestosteron < 3 ng/ml) im Alter von $51,7 \pm 10,7$ Jahren (Spanne 29 bis 73 Jahre) einmal täglich 5 g Gel mit 1,62 % Testosteron (81 mg Testosteron entsprechend 4 Dosishüben Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g) über 7 Tage auf.^{214, 215} Gesamttestosteron-Spiegel-Verläufe über 24 Stunden wurden am ersten und letzten Tag der Anwendung (Tag 1 und Tag 7) bestimmt. Die Testosteron-Messung erfolgte mit LC-MS/MS-Detektion. In einem Cross-over-Design erfolgte die Gel-Anwendung im rechten plus linken Oberarm-

Schulter-Bereich, auf dem Bauch oder alternierend (3 Tage Bauch, gefolgt von 4 Tagen Oberarm-Schulter-Bereich).

Mit allen Anwendungsschemata wurden innerhalb von 2 Stunden nach der ersten Anwendung Testosteron-Konzentrationen im Normbereich (3–10 ng/ml) erreicht (Abb. 37). Während die mittleren Gesamttestosteron-Konzentrationen (C_{av}) durchgehend im Normbereich blieben, überstiegen die mittleren Maximalkonzentrationen (C_{max}) den Normbereich nach Auftragen auf Oberarme und/oder Schultern (Tab. 19).

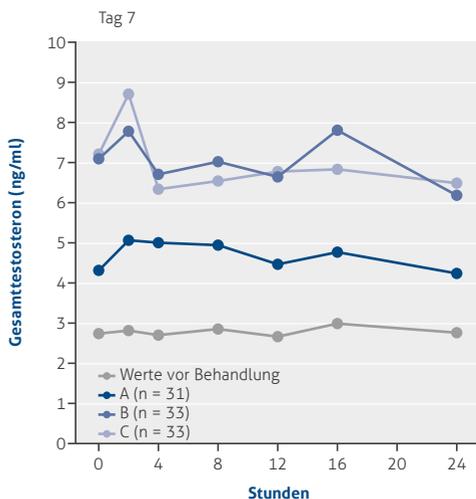
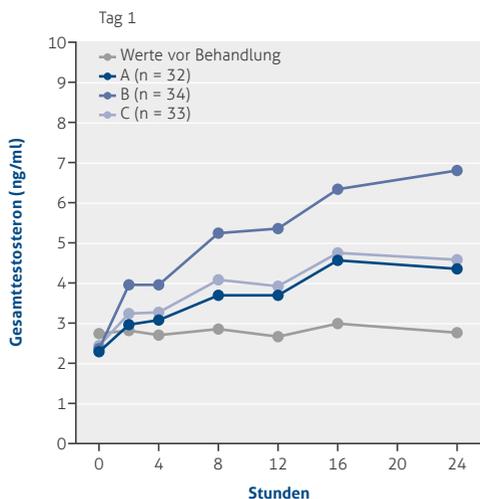


Abb. 37: Mittlere Gesamttestosteron-Konzentrationen an Tag 1 und an Tag 7 nach einer einmaligen Anwendung pro Tag von 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g auf dem Bauch (A), im Oberarm-Schulter-Bereich (B) oder alternierend (3 Tage Bauch gefolgt von 4 Tagen Oberarm-Schulter-Bereich; C) im Vergleich zu den Werten vor Behandlung (nach²¹⁵).



Tab. 19: Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der pharmakokinetischen Parameter an Tag 1 und an Tag 7 nach einer einmaligen Anwendung pro Tag von 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g auf dem Bauch, im Oberarm-Schulter-Bereich oder alternierend (3 Tage Bauch gefolgt von 4 Tagen Oberarm-Schulter-Bereich).²¹⁵

	Anwendungsort	Tag 1	Tag 7
AUC_{0-24h} (ng/ml * h)	Bauch	91,7 \pm 41,0 (n = 30)	112,0 \pm 42,4 (n = 31)
	Oberarm-Schulter-Bereich (OAS)	131,0 \pm 46,0 (n = 29)	169,0 \pm 52,5 (n = 33)
	Alternierend (Tag 1: Bauch/Tag 7: OAS)	96,0 \pm 40,2 (n = 32)	169,0 \pm 83,1 (n = 32)
C_{av} (ng/ml)	Bauch	3,83 \pm 1,71 (n = 30)	4,68 \pm 1,77 (n = 31)
	Oberarm-Schulter-Bereich (OAS)	5,45 \pm 1,92 (n = 29)	7,04 \pm 2,19 (n = 33)
	Alternierend (Tag 1: Bauch/Tag 7: OAS)	4,01 \pm 1,68 (n = 32)	7,06 \pm 3,47 (n = 32)
C_{max} (ng/ml)	Bauch	5,11 \pm 2,20 (n = 32)	6,80 \pm 3,87 (n = 31)
	Oberarm-Schulter-Bereich (OAS)	8,37 \pm 4,53 (n = 33)	10,90 \pm 4,40 (n = 33)
	Alternierend (Tag 1: Bauch/Tag 7: OAS)	5,36 \pm 2,54 (n = 33)	10,80 \pm 7,03 (n = 32)

AUC_{0-24h}: durchschnittliche Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve; C_{av}: durchschnittliche Konzentration;
C_{max}: maximale Konzentration jeweils im 24-Stunden-Applikationsintervall.



Anhand der Gesamttestosteron-Konzentrationen vor der jeweiligen täglichen Anwendung (*Predose*) auf dem Bauch oder der Schulter-Arm-Region wurde bestimmt, dass ab dem 2. Anwendungstag ein Gleichgewichtszustand der Gesamttestosteron-Konzentrationen (*Steady-State*) existiert (Abb. 38). Ab dem 3. Tag waren die *Predose*-Testosteron-Werte nicht signifikant verschieden voneinander.

Nach der letzten Anwendung von 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g kehrten die Gesamttestosteron-Konzentrationen innerhalb von 72 Stunden auf die Ausgangswerte zurück (Abb. 39).

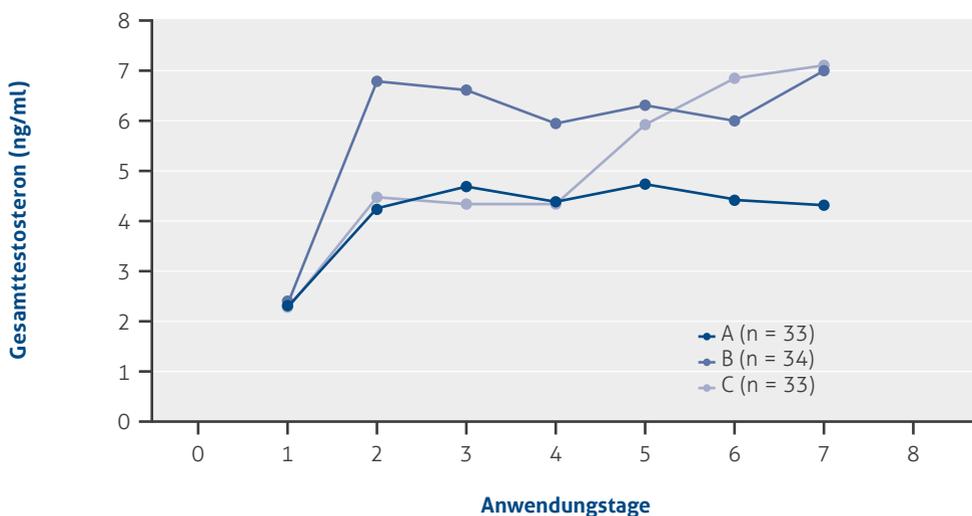


Abb. 38: Mittlere Gesamttestosteron-Konzentrationen vor der ersten (an Tag 1) sowie vor der jeweils nächsten Anwendung (an den Tagen 2–8) von 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g auf dem Bauch (A), im Oberarm-Schulter-Bereich (B) oder alternierend (Tag 1–3: Bauch; Tag 4–7: Oberarm-Schulter-Bereich; C) (nach ²¹⁵).

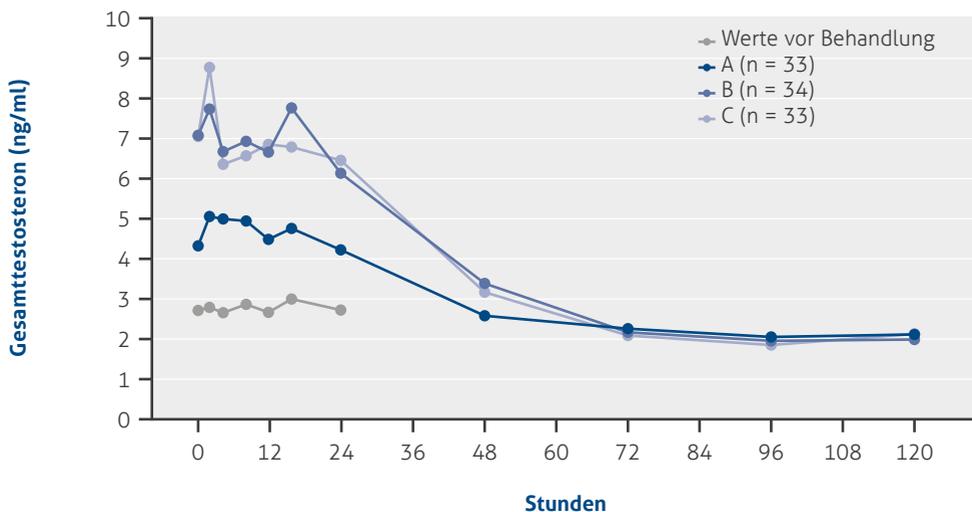


Abb. 39: Mittlere Gesamttestosteron-Konzentrationen nach der letzten Anwendung von 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g über 7 Tage auf dem Bauch (A), im Oberarm-Schulter-Bereich (B) oder alternierend (3 Tage Bauch gefolgt von 4 Tagen Oberarm-Schulter-Bereich; C) im Vergleich zu den Werten vor Behandlung (nach²¹⁵).

Als wesentlichster Befund der Studie zeigte sich sowohl bei den Flächen unter der Konzentration-Zeit-Kurve im 24-Stunden-Applikationsintervall ($AUC_{0-24\text{ h}}$) als auch bei den mittleren und maximalen Gesamttestosteron-Konzentrationen (C_{av} und C_{max}) eine um 30 % bis 40 % geringere Bioverfügbarkeit von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g bei Anwendung auf dem Bauch im Vergleich zur Anwendung im Oberarm-Schulter-Bereich (Tab. 20). Als Schlussfolgerung aus dieser und einer weiteren Studie wird in den Produktinformationen der Oberarm-Schulter-Bereich als alleiniger Anwendungsort beschrieben.



Tab. 20: Vergleich der Bioverfügbarkeit an Tag 1 und an Tag 7 nach einer einmaligen Anwendung pro Tag von 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g auf dem Bauch oder im Oberarm-Schulter-Bereich (OAS).²¹⁵

	Vergleich	Verhältnis	95%-Vertrauensintervall	p-Wert
AUC_{0-24h} (ng/ml * h)	Tag 1 (n = 30) Bauch versus OAS	67,5 %	59,6%–76,5 %	< 0,0001
	Tag 7 (n = 31) Bauch versus OAS	65,7 %	58,9%–73,3 %	< 0,0001
C_{max} (ng/ml)	Tag 1 (n = 32) Bauch versus OAS	61,8 %	53,1%–71,8 %	< 0,0001
	Tag 7 (n = 31) Bauch versus OAS	61,0 %	52,5%–70,8 %	< 0,0001

AUC_{0-24h}: durchschnittliche Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve; C_{max}: maximale Konzentration jeweils im 24-Stunden-Applikationsintervall.

Die Applikationsorte wurden in einer zusätzlichen Phase-I-Studie mit insgesamt 62 hypogonadalen Männern (Gesamttestosteron < 3 ng/ml) im Alter von 47,8 ± 9,8 Jahren (Spanne 29 bis 74 Jahre) untersucht, die einmal täglich 5 g Gel mit 1,62 % Testosteron (81 mg Testosteron entsprechend 4 Dosishüben Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g) über 7 Tage anwendeten.²¹⁴ Die Anwendung von 5 g Gel täglich entspricht der in den Produktinformationen empfohlenen Maximaldosis. Testosteron wurde mittels LC-MS/MS-Detektion gemessen. In einem Cross-over-Design erfolgte die Gel-Anwendung gleichzeitig sowohl im Oberarm-Schulter-Bereich (2,5 g Gel) und auf dem Bauch (2,5 g Gel) oder alternierend (3 Tage Bauch gefolgt von 4 Tagen Ober-

arm-Schulter-Bereich links plus rechts). Bei alternierender Anwendung erfolgte die Messung an Tag 7, nach Anwendung im linken plus rechten Oberarm-Schulter-Bereich über 4 Tage. Mit beiden Vorgehen wurden mittlere Testosteron-Konzentrationen (C_{av}) im eugonadalen Bereich (3–10 ng/ml) erzielt. Dies galt auch für die Werte unmittelbar vor der nächsten Anwendung (C_{predose}), während die maximalen Gesamttestosteron-Konzentrationen (C_{max}) den Normbereich bei Anwendung auf Oberarmen und Schultern überschritten (Tab. 21). Insgesamt wurden bei der täglichen Anwendung von 2,5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g auf dem Bauch um 16 % beziehungsweise 27 % signifikant niedrigere mittlere beziehungsweise maximale



Gesamttestosteron-Konzentrationen im Vergleich zur Anwendung der kompletten Dosis von 5 g Gel im Bereich beider Schultern und Arme gemessen. Dies bestätigt, dass die Anwendung von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g im Oberarm-Schulter-Bereich im Vergleich zur Anwendung auf dem Bauch mit einer höheren Bioverfügbarkeit verbunden ist. Wie bereits erwähnt, wird als Schlussfolgerung in den Produktinformationen der Oberarm-Schulter-Bereich als alleiniger Anwendungsort beschrieben.

Tab. 21: Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der pharmakokinetischen Parameter an Tag 7 nach einer einmaligen Anwendung pro Tag von 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g im linken plus rechten Oberarm-Schulter-Bereich (OAS) oder im OAS (2,5 g Gel) plus auf dem Bauch (2,5 g Gel).²¹⁴

	OAS		OAS + Bauch	
	Tag 7	Tag 7 (mit Basiswert- Korrektur)	Tag 7	Tag 7 (mit Basiswert- Korrektur)
AUC_{0-24h} (ng/ml * h)	144,33 \pm 58,80 (n = 62)	78,91 \pm 55,78 (n = 60)	118,17 \pm 39,81 (n = 62)	52,70 \pm 36,47 (n = 58)
C_{av} (ng/ml)	6,01 \pm 2,45 (n = 62)	3,29 \pm 2,32 (n = 60)	4,92 \pm 1,66 (n = 62)	2,20 \pm 1,52 (n = 58)
C_{max} (ng/ml)	12,83 \pm 8,17 (n = 62)	10,00 \pm 8,33 (n = 60)	8,66 \pm 3,69 (n = 62)	5,78 \pm 3,80 (n = 58)
C_{predose} (ng/ml)	8,34 \pm 5,55 (n = 62)	5,43 \pm 5,72 (n = 59)	6,51 \pm 2,38 (n = 62)	3,50 \pm 2,55 (n = 58)

AUC_{0-24h}: durchschnittliche Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve; C_{av}: durchschnittliche Konzentration; C_{max}: maximale Konzentration; C_{predose}: Konzentration unmittelbar vor der nächsten Anwendung/nach 24 Stunden, jeweils im 24-Stunden-Applikationsintervall.



In einer weiteren offenen, randomisierten Cross-over-Studie wendeten insgesamt 24 hypogonadale Männer (Gesamttestosteron < 3 ng/ml) im Alter von $54,5 \pm 12,0$ Jahren (Spanne 34 bis 77 Jahre) in 3 Perioden jeweils 5 g Gel mit 1,62% Testosteron (81 mg Testosteron entsprechend 4 Dosis-hüben Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g) einmal täglich über 7 Tage im Oberarm-Schulter-Bereich an.^{214, 216} Die Männer sollten generell erst unmittelbar vor der nächsten Anwendung duschen oder baden oder die Anwendungsstellen reinigen- bis auf den letzten Tag der Anwendung (Tag 7); hier sollten die Anwendungsstellen in der ersten Periode nach 2 Stunden, in der zweiten nach 6 Stunden und in der dritten Periode nach 10 Stunden unter der Dusche über eine Dauer von maximal 10 Minuten mit Wasser und Seife gereinigt werden. Gesamttestosteron-Spiegel-Verläufe über 24 Stunden wurden an Tag 6 und an Tag 7 einer Periode bestimmt. Zudem wurden an den Tagen 6 und 7 die auf der Haut verbliebenen Testosteron-Mengen nach 10-maligem *Tape-Skin-Stripping* ermittelt. Die Testosteron-Bestimmung der *Tape-Strips* erfolgte mit HPLC und mit Diodenarray-Detektor (HPLC-UV). Für die Testosteron-Messung im Serum wurde eine LC-MS/MS-Detektion verwendet.

Insgesamt waren die Gesamttestosteron-Konzentrationen im 24-Stunden-Intervall an Tag 7 etwas niedriger, wenn die Anwendungsstellen nach 2 bzw. 6 Stunden mit Wasser und Seife gereinigt wurden, nicht jedoch, wenn die Reinigung erst 10 Stunden nach der Anwendung erfolgte – im Vergleich zu Tag 6, wo eine Reinigung unter der Dusche erst unmittelbar vor der nächsten Anwendung vorgeschrieben war (Tab. 22). Mit der angewendeten Höchstdosis von 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g einmal täglich lagen die mittleren Gesamttestosteron-Konzentrationen (C_{av}) jedoch in allen Gruppen im angestrebten Normbereich (3–10 ng/ml), während die maximalen Gesamttestosteron-Konzentrationen in allen Gruppen den Normbereich überstiegen. Auch die mittleren DHT-Serumkonzentrationen überstiegen mit Werten von 0,81–1,32 ng/ml überwiegend den DHT-Normbereich (0,11–0,95 ng/ml). Die Estradiol-Serumkonzentrationen verblieben unter der Anwendung mit Werten von 28,2–45,1 pg/ml prinzipiell im Normbereich von 10–40 pg/ml. Ein *Steady-State* wurde nach 4 bis 6 Anwendungstagen erreicht. Am letzten Anwendungstag der 3 Perioden (Tag 21) kehrten die Gesamttestosteron-Konzentrationen innerhalb von 48 Stunden auf den Ausgangswert zurück.



Tab. 22: Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der pharmakokinetischen Parameter an Tag 6 (Duschen oder Baden erst vor der nächsten Applikation) und Tag 7 (Reinigung nach 2, 6 oder 10 Stunden) nach einer einmaligen Anwendung pro Tag von 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g im Oberarm-Schulter-Bereich.²¹⁶

	Tag 6	Tag 7
AUC_{0-24h} (ng/ml * h)	Reinigung: vor nächster Anwendung 185,0 \pm 60,0 (n = 21)	Reinigung: 2 Std. nach Anwendung 161,0 \pm 53,2 (n = 19)
	Reinigung: vor nächster Anwendung 218,0 \pm 71,4 (n = 20)	Reinigung: 6 Std. nach Anwendung 193,0 \pm 52,5 (n = 20)
	Reinigung: vor nächster Anwendung 191,0 \pm 65,7 (n = 21)	Reinigung: 10 Std. nach Anwendung 191,0 \pm 56,2 (n = 20)
C_{av} (ng/ml)	Reinigung: vor nächster Anwendung 7,71 \pm 2,50 (n = 21)	Reinigung: 2 Std. nach Anwendung 6,71 \pm 2,22 (n = 19)
	Reinigung: vor nächster Anwendung 9,11 \pm 2,97 (n = 20)	Reinigung: 6 Std. nach Anwendung 8,06 \pm 2,20 (n = 20)
	Reinigung: vor nächster Anwendung 7,97 \pm 2,74 (n = 21)	Reinigung: 10 Std. nach Anwendung 7,95 \pm 2,36 (n = 20)
C_{max} (ng/ml)	Reinigung: vor nächster Anwendung 12,50 \pm 6,79 (n = 21)	Reinigung: 2 Std. nach Anwendung 12,40 \pm 7,64 (n = 20)
	Reinigung: vor nächster Anwendung 14,00 \pm 5,20 (n = 20)	Reinigung: 6 Std. nach Anwendung 13,60 \pm 6,80 (n = 21)
	Reinigung: vor nächster Anwendung 12,00 \pm 5,21 (n = 21)	Reinigung: 10 Std. nach Anwendung 12,50 \pm 4,18 (n = 22)

AUC_{0-24h}: durchschnittliche Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve; C_{av}: durchschnittliche Konzentration;
C_{max}: maximale Konzentration jeweils im 24-Stunden-Applikationsintervall.



Bei einer gründlichen Reinigung der Anwendungsstellen nach 2 bzw. nach 6 Stunden wurde eine um etwa 14 % bzw. 10 % signifikant niedrigere Bioverfügbarkeit anhand der Flächen unter der Konzentration-Zeit-Kurve im 24-Stunden-Applikationsintervall ($AUC_{0-24\text{ h}}$) gezeigt, die bei Reinigung nach 10 Stunden nicht vorhanden war. Dies betraf jedoch nicht die maximalen (C_{max}) Gesamttestosteron-Konzentrationen (Tab. 23). Das Ausmaß der verminderten Bioverfügbarkeit ist insgesamt gering, und in den Produktinformationen wird beschrieben, dass es die Behandlung nicht merklich beeinflussen dürfte, wenn gelegentlich

2 bis 6 Stunden nach dem Auftragen des Gels geduscht oder gebadet wird. Generell kann gelten, dass Waschen 2 Stunden nach der Gel-Anwendung keine wesentliche Wirkung auf den Gesamttestosteron-Spiegel hat.

Durch gründliche Reinigung mit Wasser und Seife wurde die nach der Anwendung auf der Haut verbleibende Testosteron-Menge beträchtlich und signifikant vermindert. Die Ergebnisse des *Tape-Skin-Stripping* zeigten, dass die Testosteron-Menge auf der Haut im Mittel um mehr als 80 % reduziert wurde.

Tab. 23: Vergleich der Bioverfügbarkeit an Tag 6 (Duschen oder Baden erst vor der nächsten Applikation; d6) und Tag 7 (Reinigung nach 2 [d7/2h], 6 [d7/6h] oder 10 Stunden [d7/10h]) nach einer einmaligen Anwendung pro Tag von 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g im Oberarm-Schulter-Bereich.²¹⁶

	Vergleich	Verhältnis	95%-Vertrauensintervall	p-Wert
$AUC_{0-24\text{ h}}$ (ng/ml * h)	d6 versus d7/2h	86,3 %	78,4%–94,9%	0,0029
	d6 versus d7/6h	89,7 %	81,7%–98,5%	0,0240
	d6 versus d7/10h	99,2 %	90,3%–108,9%	0,8617
C_{max} (ng/ml)	d6 versus d7/2h	97,7 %	83,2%–114,6%	0,7705
	d6 versus d7/6h	97,0 %	82,6%–113,9%	0,7078
	d6 versus d7/10h	107,1 %	91,6%–125,3%	0,3844

$AUC_{0-24\text{ h}}$: durchschnittliche Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve; C_{max} : maximale Konzentration jeweils im 24-Stunden-Applikationsintervall.



In einer zusätzlichen randomisierten Cross-over-Studie wendeten insgesamt 18 hypogonadale Männer (Gesamttestosteron < 3 ng/ml) in 3 Perioden jeweils 2,5 g Gel mit 1,62 % Testosteron (40,5 mg Testosteron entsprechend 2 Dosishüben Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g) einmal täglich über 7 Tage im Oberarm-Schulter-Bereich an.²¹⁴ In der ersten Periode wurden an jedem Tag jeweils eine Stunde nach der Gel-Anwendung zusätzlich 6 g einer Feuchtigkeitslotion und in der zweiten Periode 6 g einer UV-blockierenden Lotion unter Einschluss der Anwendungsflächen aufgetragen. Dies wurde mit der dritten Periode ohne zusätz-

liche Anwendungen auf den Applikationsflächen verglichen. An Tag 7 lagen in der Periode ohne zusätzliche Anwendung einer Lotion die durchschnittlichen maximalen und mittleren Testosteron-Konzentrationen im Normbereich von 3,0–10,0 ng/ml (Tab. 24). Dies galt ebenso bei zusätzlichem Auftragen einer UV-blockierenden oder einer Feuchtigkeitslotion eine Stunde nach der Gel-Anwendung. Die DHT- und Estradiol-Serumkonzentrationen lagen bereits bei Studienbeginn im Normbereich, und die behandlungsbedingten Anstiege blieben innerhalb des Normbereichs. Ein *Steady-State* wurde am 2. Anwendungstag erreicht.

Tab. 24: Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der pharmakokinetischen Parameter an Tag 7 nach einer einmaligen Anwendung pro Tag von 2,5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g im Oberarm-Schulter-Bereich und zusätzlichem Auftragen einer UV-blockierenden oder einer Feuchtigkeitslotion eine Stunde nach Gel-Anwendung oder ohne zusätzliche Anwendungen.²¹⁴

Tag 7	ohne	Feuchtigkeitslotion	UV-Blocker
AUC_{0–24h} (ng/ml * h)	78,70 \pm 16,73 (n = 14)	89,90 \pm 20,90 (n = 17)	86,20 \pm 17,64 (n = 17)
C_{av} (ng/ml)	3,32 \pm 0,71 (n = 14)	3,78 \pm 0,88 (n = 17)	3,63 \pm 0,74 (n = 17)
C_{max} (ng/ml)	4,77 \pm 1,15 (n = 15)	5,49 \pm 0,91 (n = 17)	5,42 \pm 1,48 (n = 17)

AUC_{0–24h}: durchschnittliche Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve; C_{av}: durchschnittliche Konzentration; C_{max}: maximale Konzentration jeweils im 24-Stunden-Applikationsintervall.



Die Anwendung einer UV-blockierenden oder einer Feuchtigkeitslotion führte zu einem leichten Anstieg der Bioverfügbarkeit, sowohl hinsichtlich der durchschnittlichen Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve (AUC_{0-24h}), als auch der maximalen Konzentration (C_{max}) jeweils im 24-Stunden-Applikationsintervall (Tab. 25). Mit dem Auftragen einer Feuchtigkeitslotion eine Stunde nach Gel-Anwendung stiegen die AUC_{0-24h} und die C_{max} um 14,0 % und 17,3 % signifikant an, während die Anstiege

mit der UV-blockierenden Lotion etwas geringer und nicht signifikant ausfielen.

Generell ist die Absorption von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g nicht relevant beeinflusst, wenn nach einer Stunde eine Feuchtigkeits- oder Sonnenschutzlotion aufgetragen wird. Unter Wechselwirkungen wurde in die [Fachinformation](#) aufgenommen: „Die Anwendung von Sonnenschutzmitteln verringert nicht die Wirksamkeit.“

Tab. 25: Vergleich der Bioverfügbarkeit an Tag 7 nach einer einmaligen Anwendung pro Tag von 2,5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g im Oberarm-Schulter-Bereich und zusätzlichem Auftragen einer UV-blockierenden oder einer Feuchtigkeitslotion (Lotion) eine Stunde nach Gel-Anwendung oder ohne zusätzliche Anwendungen.²¹⁴

	Vergleich	Verhältnis	95%-Vertrauensintervall	p-Wert
AUC_{0-24h} (ng/ml * h)	Lotion versus ohne	114,0 %	100,6 % – 129,1 %	0,0401
	UV-Blocker vs. ohne	108,8 %	96,1 % – 123,2 %	0,1747
	Lotion vs. UV-Blocker	104,7 %	93,3 % – 117,7 %	0,4204
C_{max} (ng/ml)	Lotion versus ohne	117,3 %	101,5 % – 135,6 %	0,0322
	UV-Blocker vs. ohne	113,0 %	97,8 % – 130,6 %	0,0938
	Lotion vs. UV-Blocker	103,8 %	90,3 % – 119,3 %	0,5875

AUC_{0-24h} : durchschnittliche Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve; C_{max} : maximale Konzentration jeweils im 24-Stunden-Applikationsintervall.



Eine umfangreiche randomisierte Phase-I-Studie wurde mit insgesamt 56 hypogonaden Männern (Gesamttestosteron < 3 ng/ml) im Alter von $51,2 \pm 11,4$ Jahren (Spanne 27 bis 69 Jahre) durchgeführt.²¹⁴ Parallele Gruppen wendeten 1,25 g (20,3 mg Testosteron), 2,5 g (40,5 mg Testosteron), 3,75 g (60,8 mg Testosteron), 5,00 g (81,0 mg Testosteron) beziehungsweise 6,25 g (101,3 mg Testosteron) Gel mit 1,62% Testosteron (entsprechend Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g) einmal täglich über 14 Tage an. Der Anwendungsort war meist der Oberarm-Schulter-Bereich, insbesondere auch an Tag 1 und an Tag 14, an denen Testosteron-Serumspiegel-Verläufe über 24 Stunden bestimmt wurden. Die Gesamttestosteron-Konzentrationen wurden mit LC-MS/MS-Detektion bestimmt.

Mit allen Dosierungen kam es bereits an Tag 1 der Anwendung innerhalb von 8 Stunden zu einem Anstieg der Testosteron-Konzentrationen (Abb. 40). Die durchschnitt-

lichen mittleren (C_{av}) und maximalen (C_{max}) Gesamttestosteron-Konzentrationen lagen bereits an Tag 1 im eugonadalen Bereich (3,0–10,0 ng/ml; Tab. 26). Für die empfohlene Anfangsdosierung von 2,5 g Gel erreichten 8 von 10 Männern bereits an Tag 1 den eugonadalen Bereich. Wenngleich statistische Analysen für *Steady-State* und Dosisproportionalität keine eindeutigen Ergebnisse erbrachten, wurde deskriptiv gefolgert, dass an Tag 2 der Anwendung ein *Steady-State* erreicht wird und dass mit höheren Gelmengen auch höhere Gesamttestosteron-Konzentrationen resultieren. An Tag 14 lagen die mittleren Gesamttestosteron-Konzentrationen im Applikationsintervall von 24 Stunden innerhalb des gewählten Normbereichs von 3,0–10,0 ng/ml (Abb. 41), wenngleich die durchschnittlichen maximalen Konzentrationen (C_{max}) mit den höheren Dosierungen von 5,0 g und 6,25 g Gel den Normbereich überschritten (Tab. 26).

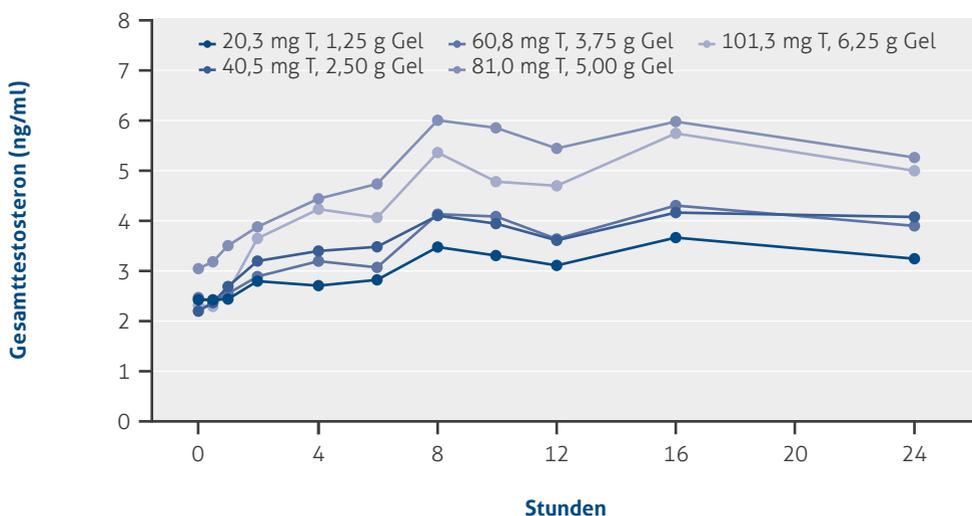


Abb. 40: Mittlere Gesamttestosteron-Konzentrationen nach der ersten Anwendung von 1,25 g (20,3 mg Testosteron), 2,5 g (40,5 mg Testosteron), 3,75 g (60,8 mg Testosteron), 5,00 g (81,0 mg Testosteron) bzw. 6,25 g (101,3 mg Testosteron) Gel mit 1,62 % Testosteron (entsprechend Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g).²¹⁴

Tab. 26: Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der pharmakokinetischen Parameter an Tag 1 und an Tag 14 nach einer einmaligen Anwendung pro Tag von 1,25 g (20,3 mg Testosteron), 2,5 g (40,5 mg Testosteron), 3,75 g (60,8 mg Testosteron), 5,00 g (81,0 mg Testosteron) bzw. 6,25 g (101,3 mg Testosteron) Gel mit 1,62 % Testosteron (entsprechend Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g) im Oberarm-Schulter-Bereich.²¹⁴

	Dosis (einmal täglich) in g Gel/ mg Testosteron	Tag 1	Tag 14	Tag 14 (mit Korrektur des Basiswerts)
AUC_{0-24h} (ng/ml * h)	1,25 g 20,3 mg	75,8 \pm 19,1 (n = 11)	82,8 \pm 33,0 (n = 11)	21,3 \pm 33,0 (n = 10)
	2,5 g 40,5 mg	92,7 \pm 29,6 (n = 10)	90,5 \pm 43,9 (n = 11)	29,9 \pm 28,5 (n = 11)
	3,75 g 60,8 mg	89,0 \pm 29,8 (n = 11)	111,0 \pm 28,1 (n = 11)	53,7 \pm 38,9 (n = 11)
	5,00 g 81,0 mg	124,0 \pm 31,9 (n = 12)	150,0 \pm 74,1 (n = 8)	82,5 \pm 84,7 (n = 8)
	6,25 g 101,3 mg	112,0 \pm 28,3 (n = 11)	150,0 \pm 41,0 (n = 8)	93,8 \pm 38,6 (n = 8)



	Dosis (einmal täglich) in g Gel/ mg Testosteron	Tag 1	Tag 14	Tag 14 (mit Korrektur des Basiswerts)
C_{av} (ng/ml)	1,25 g 20,3mg	3,18 ± 0,8 (n = 11)	3,45 ± 1,37 (n = 11)	0,89 ± 1,38 (n = 10)
	2,5 g 40,5 mg	3,89 ± 1,24 (n = 10)	3,77 ± 1,83 (n = 11)	1,25 ± 1,19 (n = 11)
	3,75 g 60,8 mg	3,73 ± 1,25 (n = 11)	4,63 ± 1,17 (n = 11)	2,24 ± 1,62 (n = 11)
	5,00 g 81,0 mg	5,21 ± 1,34 (n = 12)	6,24 ± 3,09 (n = 8)	3,44 ± 3,53 (n = 8)
	6,25 g 101,3 mg	4,71 ± 1,19 (n = 11)	6,23 ± 1,70 (n = 10)	3,90 ± 1,61 (n = 10)
C_{max} (ng/ml)	1,25 g 20,3mg	4,04 ± 1,04 (n = 11)	4,63 ± 1,59 (n = 11)	2,27 ± 1,58 (n = 11)
	2,5 g 40,5 mg	4,98 ± 1,62 (n = 11)	5,03 ± 2,20 (n = 11)	2,61 ± 1,50 (n = 11)
	3,75 g 60,8 mg	5,33 ± 2,10 (n = 11)	7,21 ± 1,81 (n = 11)	4,84 ± 2,10 (n = 11)
	5,00 g 81,0 mg	7,37 ± 2,29 (n = 12)	10,30 ± 3,40 (n = 8)	7,53 ± 3,60 (n = 8)
	6,25 g 101,3 mg	6,54 ± 1,94 (n = 11)	10,20 ± 3,55 (n = 10)	8,03 ± 3,47 (n = 10)

AUC_{0-24h}: durchschnittliche Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve; C_{av}: durchschnittliche Konzentration;
C_{max}: maximale Konzentration jeweils im 24-Stunden-Applikationsintervall.

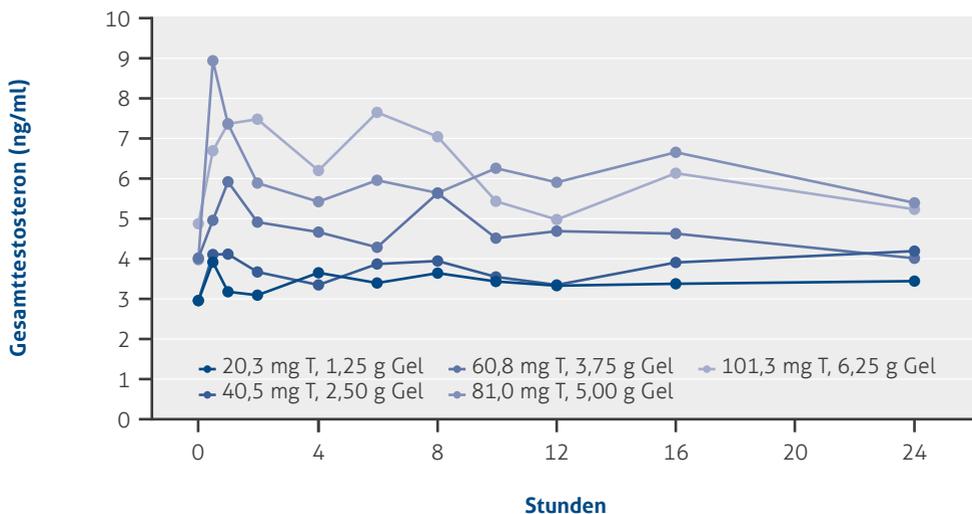


Abb. 41: Mittlere Gesamttestosteron-Konzentrationen an Tag 14 nach einer einmaligen Anwendung pro Tag von 1,25 g (20,3 mg Testosteron), 2,5 g (40,5 mg Testosteron), 3,75 g (60,8 mg Testosteron), 5,00 g (81,0 mg Testosteron) bzw. 6,25 g (101,3 mg Testosteron) Gel mit 1,62 % Testosteron (entsprechend Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g).²¹⁴

6.2.2 Metabolismus

In der Phase-I-Studie (n = 24) mit Anwendung der Höchstdosis von 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g einmal täglich lagen die mittleren DHT-Serumkonzentrationen mit Werten von 0,81–1,32 ng/ml überwiegend im DHT-Normbereich (0,11–0,95 ng/

ml), auch die Estradiol-Serumkonzentrationen verblieben unter der Anwendung mit Werten von 28,2–45,1 pg/ml prinzipiell im Normbereich von 10–40 pg/ml.²¹⁴

Bei Anwendung von 2,5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g einmal täglich verblieben behandlungsbedingte Anstiege der DHT- und Estradiol-Serumkonzentrationen durchweg innerhalb des Normbereichs.²¹⁴



Auch in der umfangreichen randomisierten Phase-I-Studie mit insgesamt 56 hypogonadalen Männern und Dosierungen von 1,25 g (20,3 mg Testosteron), 2,5 g (40,5 mg Testosteron), 3,75 g (60,8 mg Testosteron), 5,00 g (81,0 mg Testosteron) bzw. 6,25 g (101,3 mg Testosteron) Gel mit 1,62% Testosteron (entsprechend Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g) einmal täglich über 14 Tage stiegen die mittleren DHT-Serumkonzentrationen parallel zu den Testosteron-Werten an Tag 1 an, verblieben jedoch mit den in den Produktinformationen empfohlenen Dosierungen von 1,25 g (20,3 mg Testosteron) bis 5 g (81,0 mg Testosteron) Gel einmal täglich auch an Tag 14 der Anwendung innerhalb des festgelegten Normbereichs (0,11–0,95 ng/ml; [Abb. 42](#)).²¹⁴

Gleichermaßen stiegen die Estradiol-Serumkonzentrationen in den ersten 8 Stunden an Tag 1 der Anwendung an, verblieben danach jedoch ganz überwiegend im festgelegten Normbereich (10–40 pg/ml, [Abb. 43](#)).

Insgesamt betrug die Exposition mit DHT etwa 10%–15% der Testosteron-Exposition. Die DHT-Testosteron-Quotienten lagen unter der Behandlung mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g zwischen 0,074 und 0,330. Dies entspricht den Veränderungen unter Testogel® (1%)¹⁵⁵ und anderen Testosteron-Gelen²¹⁷. Die Estradiol-Exposition ist hingegen < 1% der Testosteron-Exposition.

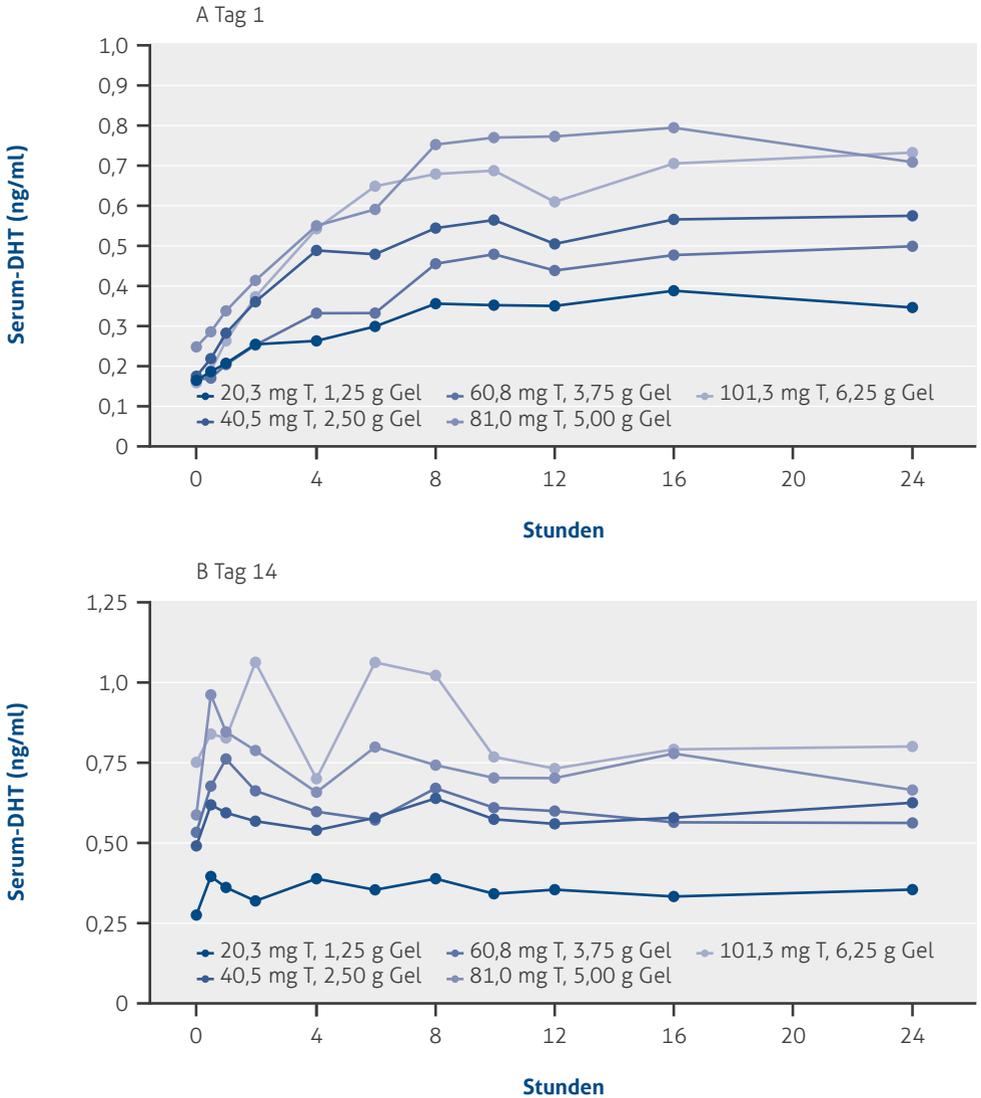


Abb. 42: Mittlere DHT-Serumkonzentrationen an Tag 1 (A) und an Tag 14 (B) nach einer einmaligen Anwendung pro Tag von 1,25 g (20,3 mg Testosteron), 2,5 g (40,5 mg Testosteron), 3,75 g (60,8 mg Testosteron), 5,00 g (81,0 mg Testosteron) bzw. 6,25 g (101,3 mg Testosteron) Gel mit 1,62 % Testosteron (entsprechend Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g).²¹⁴

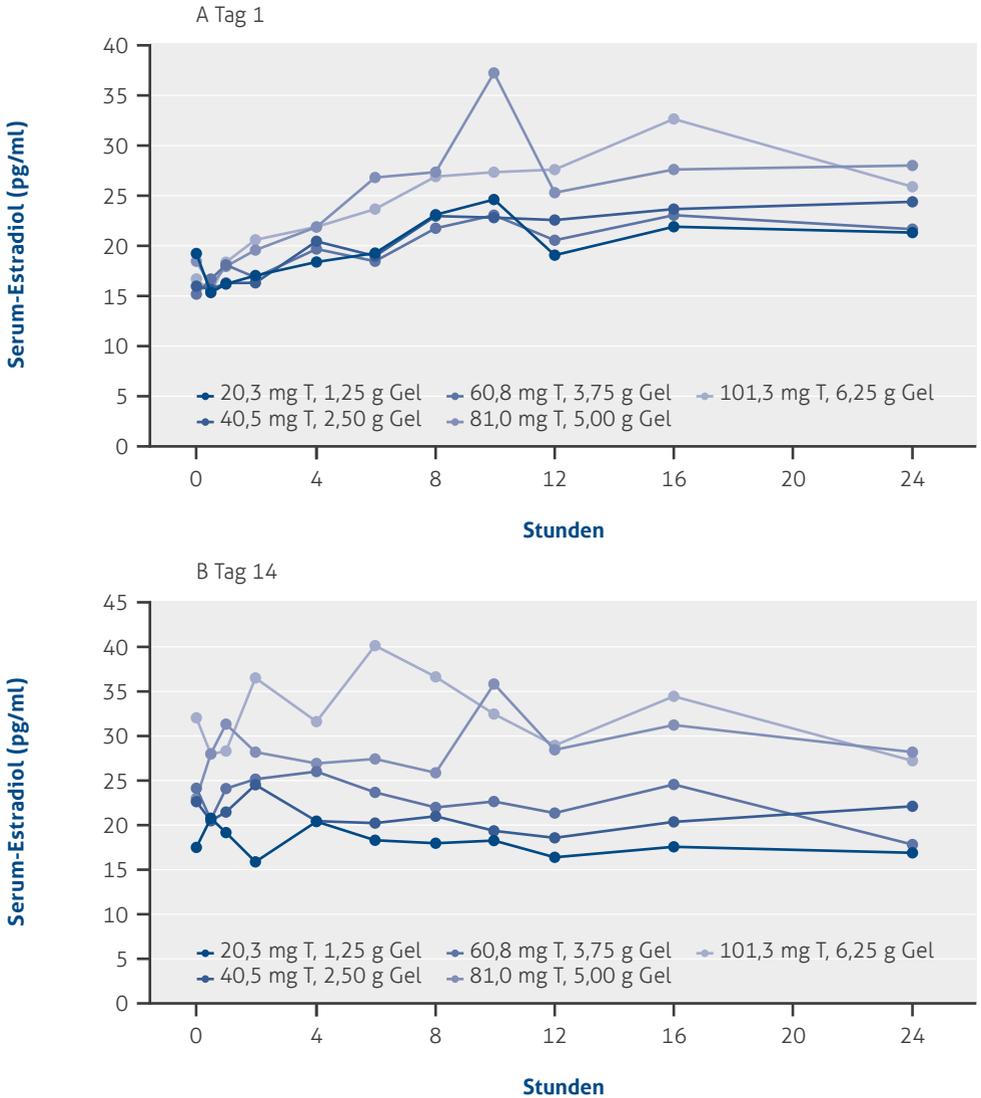


Abb. 43: Mittlere Estradiol-Serumkonzentrationen an Tag 1 (A) und an Tag 14 (B) nach einer einmaligen Anwendung pro Tag von 1,25 g (20,3 mg Testosteron), 2,5 g (40,5 mg Testosteron), 3,75 g (60,8 mg Testosteron), 5,00 g (81,0 mg Testosteron) bzw. 6,25 g (101,3 mg Testosteron) Gel mit 1,62% Testosteron (entsprechend Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g).²¹⁴



6.3 Untersuchungen zur Wirksamkeit und Sicherheit

In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Hauptstudie zur Wirksamkeit^{214, 218} wendeten initial 234 hypogonadale Männer im Alter von 53 ± 10 Jahren das 1,62%ige Testosteron-Gel in einem Dosierspender (entsprechend Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g) über insgesamt 182 Tage an, 40 hypogonadale Männer im Alter von 55 ± 10 Jahren erhielten Placebo. Die Teilnehmer mussten im Alter zwischen 18 und 80 Jahren sein und einen Serumwert an Gesamttestosteron < 3 ng/ml (Mittelwert aus 2 morgendlichen Messungen im Abstand von 30 Minuten) sowie einen PSA-Wert $< 2,5$ ng/ml aufweisen. Bei vorangegangener Testosteron-Behandlung mussten angemessene Auswaschzeiten eingehalten werden, ebenso galt eine Reihe weiterer Ausschlusskriterien wie Verdacht auf Prostata- oder Brustkrebs, Hauterkrankungen, Schlafapnoe, Leberfunktionsstörungen und andere. Beschwerden, die auf einen Testosteron-Mangel hindeuten, wurden nicht gezielt abgefragt und im weiteren Verlauf auch nicht verfolgt.

Das Gel wurde alternierend für 4 Tage im Oberarm-Schulter-Bereich und für 3 Tage auf dem Bauch angewendet.

Das primäre Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g bei der Anwendung in 4 Dosisstufen über 182 Tage

durch hypogonadale Männer. Analog zu den Produktinformationen betragen die Dosisstufen 1 Hub (1,25 g Gel, 20,3 mg Testosteron), 2 Hübe (2,5 g Gel, 40,5 mg Testosteron), 3 Hübe (3,75 g Gel, 60,8 mg Testosteron) oder 4 Hübe (5,00 g Gel, 81,0 mg Testosteron) Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g. Die Anfangsdosierung betrug 2 Hübe. Dosisanpassungen waren an den Behandlungstagen 14, 28 und 42 vorgesehen. Im Anschluss an die 182-tägige doppelblinde Phase konnten alle Studienteilnehmer über weitere 182 Tage an einer offenen Erweiterungsphase teilnehmen.

Als primärer Wirksamkeitsparameter wurde der Prozentsatz der Männer definiert, deren mittlere Gesamttestosteron-Konzentration im 24-Stunden-Applikationsintervall (C_{av}) in den Normbereich ($3-10$ ng/ml) angehoben wurde. In Abstimmung mit der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA wurde ein Wert $\geq 75\%$ an Tag 112 der doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase als Studienerfolg vorab definiert, wobei die untere Grenze des 95%-Vertrauensintervalls $\geq 65\%$ betragen musste. Für die offene Erweiterungsphase galten als Behandlungserfolg die gleichen Kriterien an Tag 364 für die Patienten, die über den gesamten Zeitraum von 1 Jahr Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g angewendet hatten.

Ein mit der FDA abgestimmter obligater sekundärer Endpunkt war die Zahl der Männer, deren maximale Gesamttestosteron-Konzentrationen (C_{max}) zu irgendeinem



Zeitpunkt den Normbereich relevant überschritten. Es wurde vorab definiert, dass nur $\leq 5\%$ der Männer C_{\max} -Werte zwischen 18 und 25 ng/ml aufweisen sollten und kein Studienteilnehmer Testosteron-Höchstwerte > 25 ng/ml. Zudem mussten die C_{\max} -Werte von 85 % der Studienteilnehmer in der randomisierten, doppelblinden Behandlungsphase ≤ 15 ng/ml betragen. Dies galt zudem wie beim Primärparameter auch für Tag 364 am Ende der offenen Erweiterungsphase.

Zudem wurde eine Vielzahl sekundärer Wirksamkeitsparameter definiert, meist Laborwerte, aber auch das Verhältnis von Bauch zu Hüftumfang und die mit dem SF-36-Fragebogen bestimmte Lebensqualität.

Außerdem wurde mit der Studie einschließlich Erweiterungsphase die Sicherheit und Verträglichkeit der Anwendung von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g auf der Haut über maximal 1 Jahr demonstriert.

Zur Bestimmung der Wirksamkeitsparameter wurden Serumkonzentrationsprofile im 24-Stunden-Applikationsintervall an Tag 14, an Tag 56, an Tag 112 und an Tag 182 gewonnen. An den Tagen mit Bestimmung des Serumprofils erfolgte die Anwendung im Oberarm-Schulter-Bereich.

In der offenen Erweiterungsphase konnten die Dosierungen, insbesondere auch für die vormaligen Placebo-Anwender, an Tag 196, an Tag 210 und an Tag 266 angepasst werden, um Werte im Normbereich zu erzielen.

Serumkonzentrationsprofile im 24-Stunden-Applikationsintervall wurden an Tag 266 und an Tag 364 gewonnen.

Die Sicherheit wurde anhand der Erfassung unerwünschter Wirkungen, der Bestimmung der Vitalfunktionen sowie anhand von klinischen (EKG, digital-rektale Untersuchung) und Laboruntersuchungen beurteilt. Zudem erfolgte eine standardisierte Beurteilung der Applikationsstellen zu multiplen festgelegten Zeitpunkten im Studienverlauf.

Die Behandlung musste beendet werden, wenn Hämatokrit-Werte $> 54\%$ oder PSA-Werte > 4 ng/ml bestimmt wurden bzw. wenn der PSA-Wert $> 0,75$ ng/ml anstieg.

Ausgewählte demographische Merkmale der Studienteilnehmer mit Wirksamkeitsdaten unter der Anwendung der Studienmedikation zeigt [Tab. 27](#).



Tab. 27: Ausgewählte demographische Merkmale bei Studienbeginn (Studienteilnehmer mit Wirksamkeitsdaten).^{214, 218}

Parameter (MW ± SD)	Placebo-Gruppe (n = 37)	Anwender von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g (n = 214)
Alter	55,5 ± 10 Jahre	53,6 ± 9,5 Jahre
Verhältnis Umfang Bauch zu Hüfte	0,97 ± 0,07	0,98 ± 0,07
BMI	30,6 ± 4,1	31,3 ± 4,2
PSA-Wert	0,85 ± 0,61 ng/ml	0,89 ± 0,64 ng/ml
Mittlerer Testosteron-Wert	2,94 ng/ml	2,82 ng/ml

(MW ± SD): (Mittelwert ± Standardabweichung)

Es beendeten 66 Männer (28,2%) die Testosteron-Anwendung und 12 Männer (30%) die Placebo-Anwendung vorzeitig. Bei den Anwendern von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g war dies hauptsächlich wegen unerwünschter Ereignisse (25; 10,7%), Widerruf der Studieneinwilligung (19; 8,1%) und Protokollverstößen (10; 4,3%). Bei den unerwünschten Ereignissen dominierten präspezifizierte PSA-Anstiege als Abbruchgrund (17 von 25; 68%).

Die Compliance mit der Behandlung wurde anhand des Gewichts der Dosierspender bestimmt. In der Placebo-Gruppe wendeten 78,4% der Männer 80%–120% der vorgesehenen Studienmedikation an, 8,1% mehr als 120% und 13,5% weniger als

80%. Bei Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g wendeten 83,6% der Männer 80%–120% der vorgesehenen Studienmedikation an, 4,2% mehr als 120% und 11,7% weniger als 80%.

In der doppelblinden Behandlungsphase erhielten 17 (7,3%) Männer 1,25 g Gel (1 Hübe), 60 (25,6%) Männer 2,5 g Gel (2 Hübe), 66 (28,2%) Männer 3,75 g Gel (3 Hübe) und 91 (38,9%) Männer 5,0 g Gel (4 Hübe) als jeweilige Enddosis.

Der primäre Wirksamkeitsparameter mittlere Testosteron-Konzentration (C_{av}) im Normbereich (3–10 ng/ml) an Tag 112 wurde von 81,6% der Anwender von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g erreicht, das 95%-Kon-



fidenzintervall betrug 75,1%–87,0%. Damit wurde das vorab definierte Wirksamkeitsziel erreicht. Zum Vergleich galt dies nur für 37,0% der Placebo-Anwender (95%-Konfidenzintervall 19,4%–57,6%). Der Unterschied zwischen den Gruppen war hoch signifikant ($p < 0,0001$).

Insgesamt wurde das Studienziel nur an Tag 14 der Behandlung, vor der ersten Dosisanpassung, unterschritten (65,7% der Männer mit normalem Testosteron-Wert), während im weiteren Studienverlauf bis Tag 182 etwa 82% der Männer Testosteron-Werte im Normbereich aufwiesen (Tab. 28).

Tab. 28: Prozentsatz (95%-Konfidenzintervall) der hypogonadalen Männer, die an Tagen mit Bestimmung des Serumkonzentrationsprofils in der doppelblinden Studienphase mittlere Testosteron-Konzentrationen (C_{av}) im Normbereich (3–10 ng/ml) aufwiesen.²¹⁸

Studientag	Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g	Placebo	p-Wert
14	65,7% (58,9%–72,1%) 138/210	29,7% (15,9%–47,0%) 11/37	< 0,0001
56	82,5% (76,2%–87,7%) 151/183	34,4% (18,6%–53,2%) 11/32	< 0,0001
112	81,6% (75,1%–87,0%) 146/179	37,0% (19,4%–57,6%) 10/27	< 0,0001
182	82,2% (75,6%–87,7%) 139/169	28,6% (13,2%–48,7%) 8/28	< 0,0001



Die erreichten mittleren Testosteron-Konzentrationen an den Tagen mit Bestimmung des 24-Stunden-Serumkonzentrationprofils sind in Tab. 29 und Abb. 44 dargestellt. Da die angewandten Dosierungen titriert wurden, fehlen klare Beziehungen zwischen Dosis und Gesamttestosteron-Konzentrationen. Mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g lagen die mittleren Testosteron-Konzentrationen in unterschiedlichen Dosierungen und an unterschiedlichen Tagen zwischen 4,1 und 6,4 ng/ml. An Tag 182 der Behandlung mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g wurden mittlere Testosteron-Konzentrationen von $5,36 \pm 2,36$ ng/ml bestimmt.

Tab. 29: Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der mittleren Gesamttestosteron-Konzentration im 24-Stunden-Applikationsintervall an den Tagen mit Bestimmung des Serumprofils in der doppelblinden Behandlungsphase der Wirksamkeitsstudie. ^{214, 218}

C_{av} (ng/ml)	Placebo	Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g				
		1,25 g Gel (1 Hub)	2,5 g Gel (2 Hübe)	3,75 g Gel (3 Hübe)	5 g Gel (4 Hübe)	alle
Tag 14	2,57 \pm 0,93	–	3,97 \pm 2,05	–	–	–
Tag 56	3,16 \pm 2,13	4,09 \pm 1,51	4,38 \pm 1,44	5,29 \pm 1,64	4,36 \pm 1,81	4,61 \pm 1,71
Tag 112	3,03 \pm 1,35	4,57 \pm 2,75	5,24 \pm 2,28	6,43 \pm 2,85	5,37 \pm 2,40	5,61 \pm 2,59
Tag 182	2,70 \pm 1,52	4,31 \pm 1,62	4,94 \pm 2,31	5,86 \pm 2,41	5,39 \pm 2,401	5,36 \pm 2,36

C_{av}: durchschnittliche Konzentration.

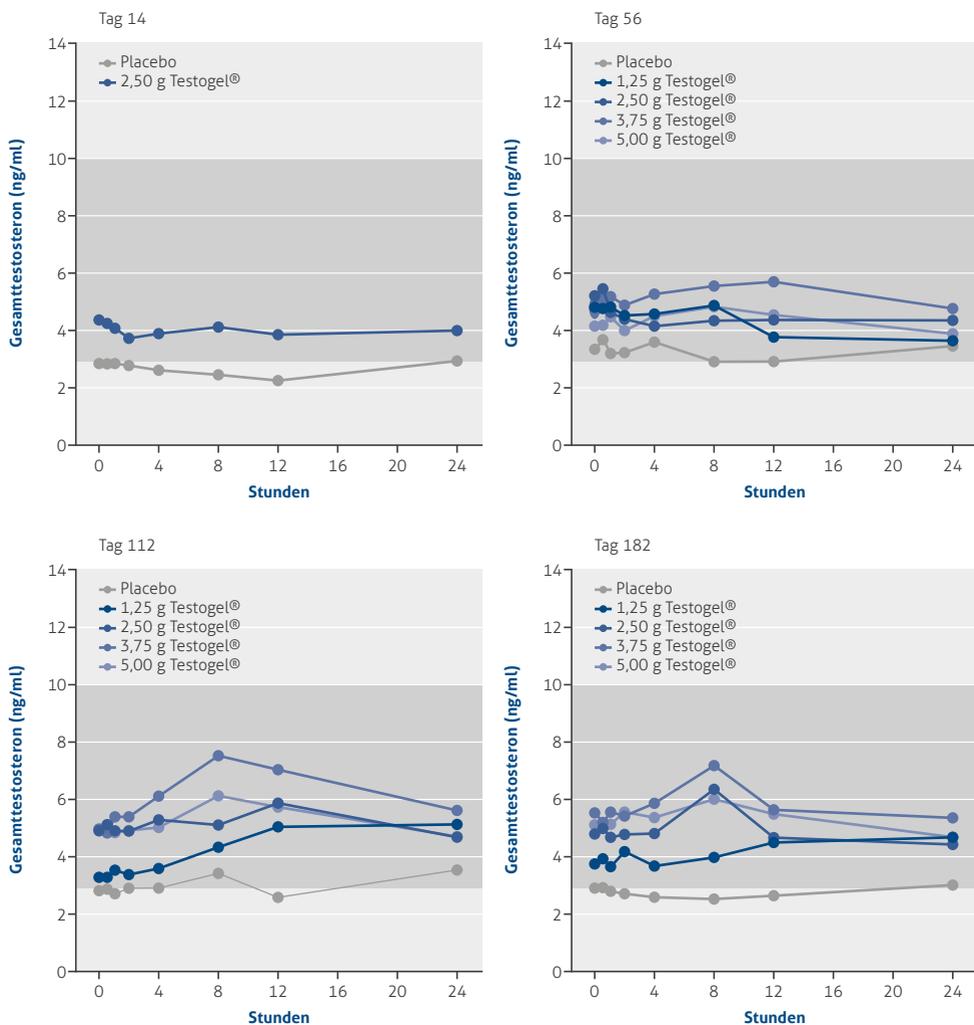


Abb. 44: Mittlere Gesamttestosteron-Konzentrationen im 24-Stunden-Applikationsintervall an den Tagen mit Bestimmung des Serumprofils in der doppelblinden Behandlungsphase der Wirksamkeitsstudie. ^{214, 218}
Die jeweiligen Dosierungen von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g sind angegeben. An Tag 14 wendeten alle Männer der Behandlungsgruppe 2,5 g Gel an.
Der in der damaligen Studie definierte Referenzbereich für erwachsene Männer liegt in dem dunkelgrauen Bereich.



Hinsichtlich der obligaten sekundären Endpunkte wurde gezeigt, dass bei 94 % (696/741) der Messungen die maximalen Konzentrationen (C_{\max}) < 15 ng/ml ausfielen und damit der vordefinierte Wert erreicht wurde. An den einzelnen Tagen mit Bestimmung des Testosteron-Serumprofils waren dies 88,8 % bis 97,3 %. Insgesamt wiesen 2,3 % (17/741) der Serumprofile mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g C_{\max} -Werte zwischen 15 und 18 ng/ml auf, an den einzelnen Bestimmungstagen waren dies zwischen 0,5 % und 4,5 %. Weiterhin wiesen insgesamt 3,0 % (22/741) der Serumprofile mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g C_{\max} -Werte zwischen 18 und 25 ng/ml auf, an den einzelnen Bestimmungstagen waren dies 0,5 % bis 5,6 %. Bei 10 Männern wurden während der doppelblinden Behandlungsphase mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g zu insgesamt 11 Bestimmungszeitpunkten Testosteron-Höchstwerte > 25 ng/ml bestimmt, nur 5 der Werte an Tagen mit kontrollierter Anwendung im Rahmen der Bestimmung des Serumprofils. Eine Untersuchung der Gründe für die hohen Werte ergab bei 5 Männern den Verdacht auf Kontamination mit Resten des Testosteron-Gels bei der Blutentnahme, und bei 5 Männern

handelte es sich um akute Testosteron-Anstiege, die nur einen einzigen Bestimmungszeitpunkt betrafen. Es handelt sich somit um meist artifizielle und sehr seltene Ereignisse, die für die Therapie keine Relevanz besitzen.

Die DHT-Konzentrationen verliefen generell parallel zu den Testosteron-Konzentrationen. Die Mittelwerte lagen mit Placebo etwas oberhalb der unteren Normgrenze (0,11 ng/ml) und mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g meist im mittleren bis oberen Normbereich. Mit der Anwendung von 3,75 g Gel wurden an Tag 112 und an Tag 182 mittlere DHT-Konzentrationen bestimmt, die teilweise die obere Normgrenze (0,95 ng/ml) überschritten ([Abb. 45](#)).

Auch die Estradiol-Konzentrationen verliefen generell parallel zu den Testosteron-Konzentrationen. Die Mittelwerte lagen sowohl mit Placebo wie mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g fast immer im Normbereich (10–40 pg/ml), lediglich an Tag 56 wurden sie mit Placebo und der 1,25-g-Dosierung an jeweils 1 Bestimmungszeitpunkt überschritten ([Abb. 46](#)).

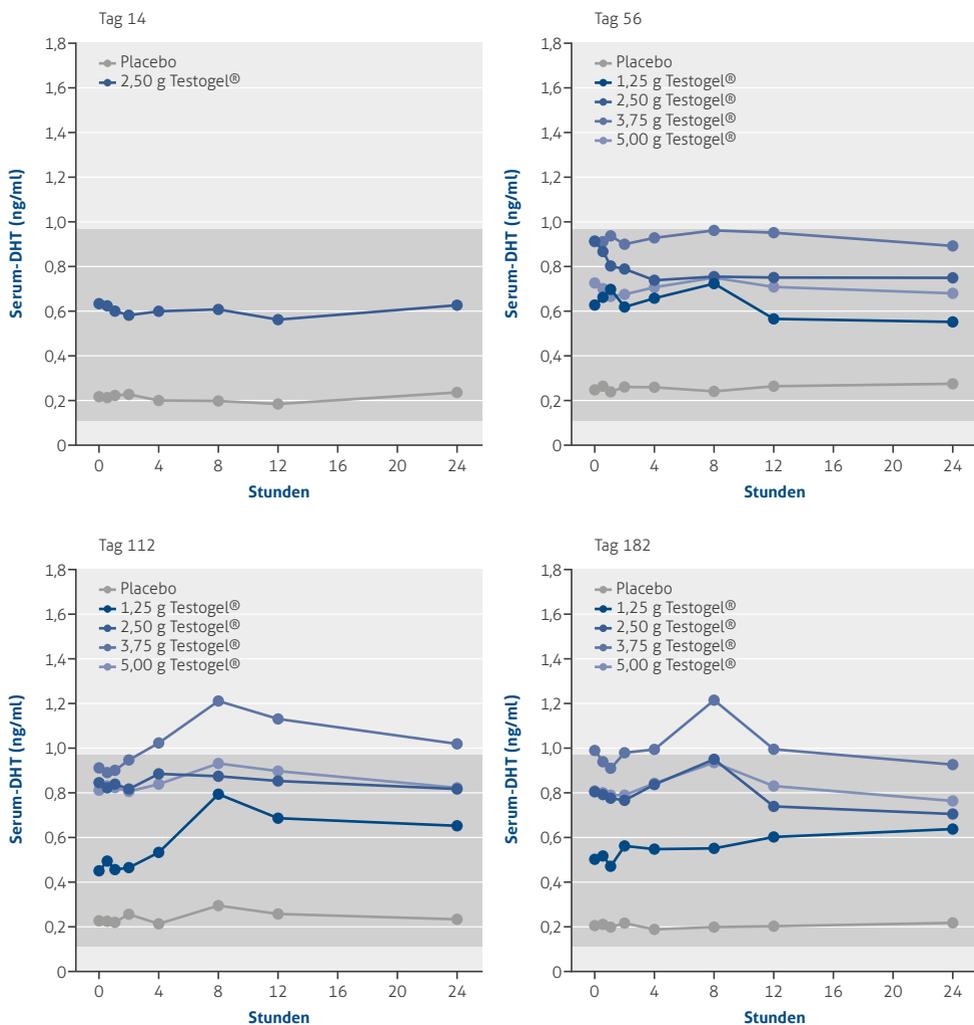


Abb. 45: Mittlere DHT-Serumkonzentrationen im 24-Stunden-Applikationsintervall an den Tagen mit Bestimmung des Serumprofils in der doppelblinden Behandlungsphase der Wirksamkeitsstudie. ^{214, 218}
Die jeweiligen Dosierungen von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g sind angegeben. An Tag 14 wendeten alle Männer der Behandlungsgruppe 2,5 g Gel an.
Der in der damaligen Studie definierte Referenzbereich für erwachsene Männer liegt in dem dunkelgrauen Bereich.

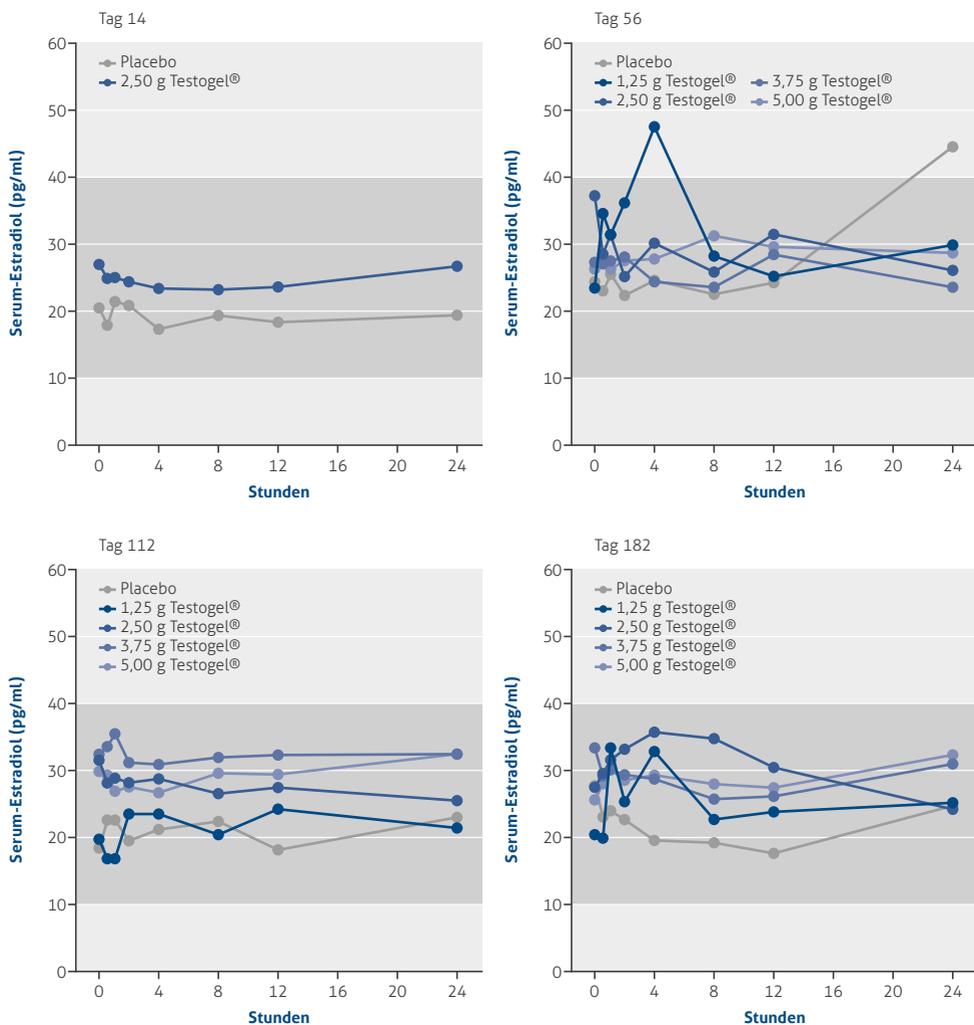


Abb. 46: Mittlere Estradiol-Serumkonzentrationen im 24-Stunden-Applikationsintervall an den Tagen mit Bestimmung des Serumprofils in der doppelblinden Behandlungsphase der Wirksamkeitsstudie. ^{214, 218} Die jeweiligen Dosierungen von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g sind angegeben. An Tag 14 wendeten alle Männer der Behandlungsgruppe 2,5 g Gel an. Der in der damaligen Studie definierte Referenzbereich für erwachsene Männer liegt in dem dunkelgrauen Bereich.



Bezüglich der als sekundäre Wirksamkeitsparameter an Tag 84 und Tag 182 bestimmten Laborwerte kam es zu signifikanten Abnahmen von LH und FSH (p jeweils $< 0,0001$ versus Placebo) unter der Anwendung von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g, auch SHBG war vorübergehend (Tag 84, $p = 0,0012$) signifikant reduziert. Von den zahlreichen bestimmten Entzündungsparametern war lediglich Interleukin-10 signifikant reduziert, im Vergleich zu Placebo war jedoch nur der Wert an Tag 84 signifikant ($p = 0,0254$). Auch hinsichtlich Lipid- und Gerinnungsparameter wurden keine signifikanten Effekte unter der Anwendung von Testogel® im Vergleich zu Placebo festgestellt. Als Marker der Knochenneubildung kam es zwar zu einem Anstieg der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase, der jedoch nicht signifikant gegenüber Placebo ausfiel. Hingegen wurde der Marker der Knochenresorption, vernetztes C-Telopeptid vom Typ 1, signifikant sowohl gegenüber dem Ausgangswert als auch – an Tag 182 – gegenüber Placebo reduziert. Weiterhin zeigten sich keine signifikanten Veränderungen im Verhältnis von Bauch zu Hüftumfang und keine relevanten Veränderungen im SF-36-Fragebogen.

In einer offenen Erweiterungsphase^{214, 219} wurden 163 der 168 Männer, die in der Hauptstudie Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g erhielten, über weitere 182 Tage behandelt, sodass insgesamt Behandlungszeiten von 1 Jahr (364 Tage) resultierten. Auch alle 28 Männer, die die Placebo-Phase beendet hatten, stimmten einer Weiterbehandlung

mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g zu. Sie wendeten initial 2,5 g Gel (entsprechend 2 Dosishübe Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g) an.

Von den 191 eingeschlossenen Männern beendeten 30 (15,7%) die Erweiterungsphase vorzeitig, vor allem wegen unerwünschter Ereignisse (17 Männer; 8,9%) oder Widerruf der Studieneinwilligung (6 Männer; 3,1%). Auch in der Erweiterungsphase dominierten bei den unerwünschten Ereignissen präspezifizierte PSA-Anstiege als Abbruchgrund (11 Männer; 5,8%).

Die Compliance war in der Erweiterungsphase ähnlich wie in der doppelblinden Phase. Bei den Männern, die von Placebo auf Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g wechselten, wendeten 71,4% die Studienmedikation wie vorgesehen (80%–120% der Menge) an, 10,7% mehr als 120% und 17,9% weniger als 80%. Bei den Männern, die mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g weiterbehandelt wurden, wendeten 73,3% die Studienmedikation wie vorgesehen (80%–120% der Menge) an, 8,9% mehr als 120% und 16,8% weniger als 80%.

In der Erweiterungsphase erhielten 15 (7,9%) Männer 1,25 g Gel (1 Hübe), 41 (21,5%) Männer 2,5 g Gel (2 Hübe), 43 (22,5%) Männer 3,75 g Gel (3 Hübe) und 92 (48,2%) Männer 5,0 g Gel (4 Hübe) als jeweilige Enddosis.

Als Wirksamkeitskriterium galt analog zur doppelblinden Phase der Prozentsatz der Männer, deren durchschnittliche Testosteron-



Konzentration im Dosierungsintervall im Normbereich lag. Serumkonzentrationsprofile wurden an Tag 266 und an Tag 364 gewonnen.

Mittlere Gesamtestosteron-Konzentrationen im Normbereich (3–10 ng/ml) wurden an Tag 266 bei 127 von 165 Männern (77,0%, 95%-Konfidenzintervall, 69,8%–83,2%) und zum Behandlungsende (Tag 364) bei 126 von 159 Männern (79,2%, 95%-Konfidenzintervall, 72,1%–85,3%) erreicht, was den regulatorischen Anforderungen der FDA voll gerecht wurde.

Die erreichten mittleren Testosteron-Konzentrationen (C_{av}) betragen an Tag 266 und an Tag 364 $4,55 \pm 2,78$ ng/ml und $4,47 \pm 2,03$ ng/ml bei den Männern, die von Placebo auf Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g wechselten. Sie waren damit ähnlich den C_{av} -Werten der Männer, die die Anwendung von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g beibehielten: $4,60 \pm 2,07$ ng/ml an Tag 266 und $4,54 \pm 1,92$ ng/ml an Tag 364. Auch in der Erweiterungsphase bestanden keine Beziehungen

zwischen Dosis und Gesamtestosteron-Konzentrationen, da die angewandten Dosierungen titriert wurden (Abb. 47).

Hinsichtlich der obligaten sekundären Endpunkte wurde gezeigt, dass bei insgesamt 93,5% (303/324) der Messungen die maximalen Konzentrationen (C_{max}) < 15 ng/ml ausfielen und damit der vordefinierte Wert erreicht wurde. Insgesamt wiesen 3,4% (11/324) der Serumprofile mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g C_{max} -Werte zwischen 18 und 25 ng/ml auf, und zu keinem Zeitpunkt wurde eine Testosteron-Konzentration > 25 ng/ml bestimmt. Damit wurden in der Erweiterungsphase die regulatorischen Anforderungen der FDA ohne jede Einschränkung erfüllt.

Die mittleren DHT-Konzentrationen lagen an Tag 266 und an Tag 364 prinzipiell im Normbereich (0,11–0,95 ng/ml), lediglich bei den Männern, die von Placebo auf 3,75 g Gel wechselten, wurde der Normbereich überschritten (Abb. 48).

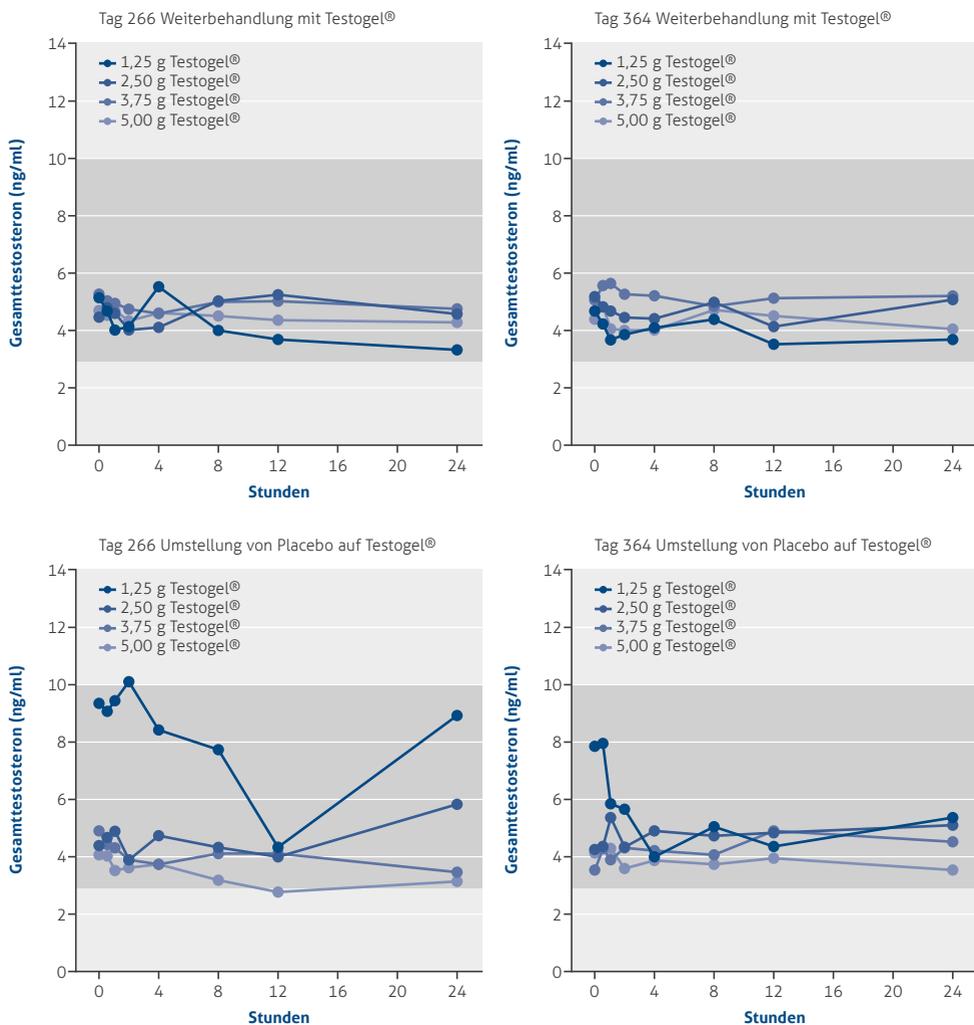


Abb. 47: Mittlere Gesamttestosteron-Konzentrationen im 24-Stunden-Applikationsintervall an den Tagen mit Bestimmung des Serumprofils in der Erweiterungsphase der Wirksamkeitsstudie bei den Männern, die Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g weiter anwendeten (oben), und den Männern, die von Placebo auf Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g wechselten (unten). ^{214, 219} Der in der damaligen Studie definierte Referenzbereich für erwachsene Männer liegt in dem dunkelgrauen Bereich.

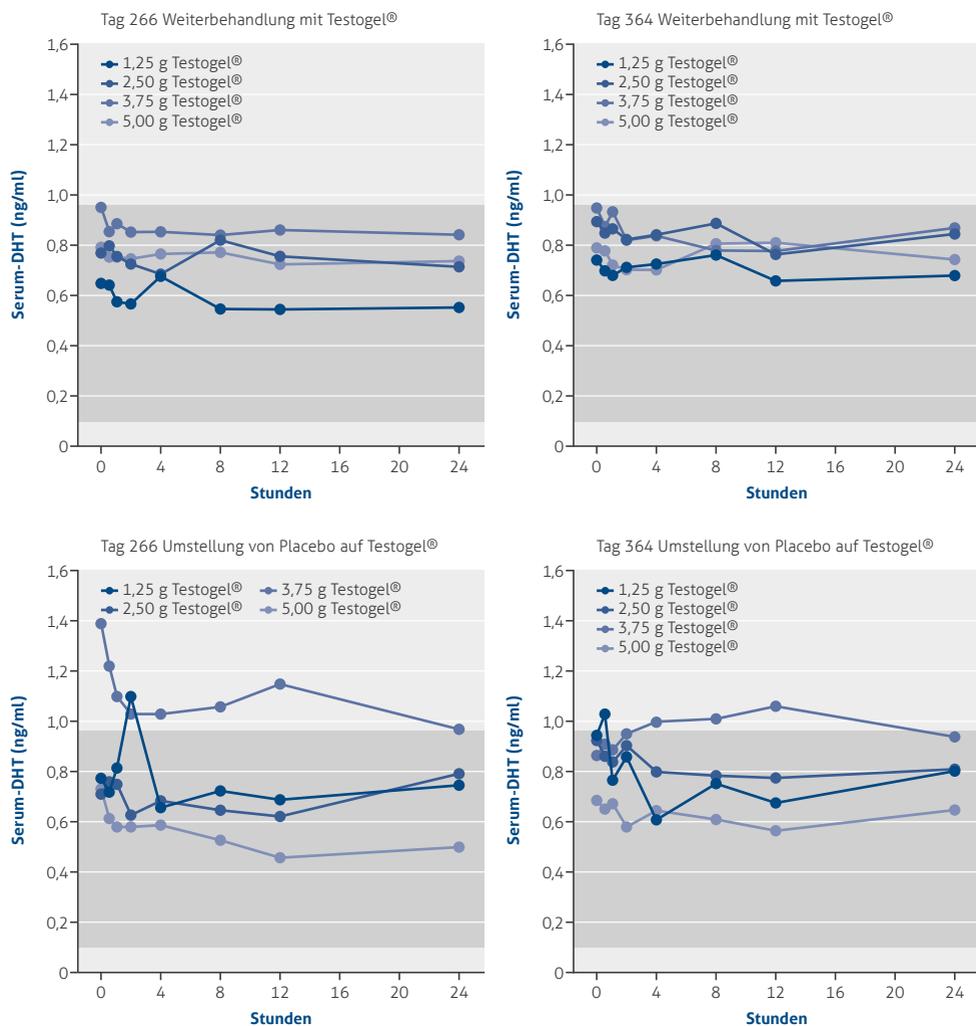


Abb. 48: Mittlere DHT-Serumkonzentrationen im 24-Stunden-Applikationsintervall an den Tagen mit Bestimmung des Serumprofils in der Erweiterungsphase der Wirksamkeitsstudie bei den Männern, die Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g weiter anwendeten (oben), und den Männern, die von Placebo auf Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g wechselten (unten). ^{214, 219} Der in der damaligen Studie definierte Referenzbereich für erwachsene Männer liegt in dem dunkelgrauen Bereich.



Die mittleren Estradiol-Konzentrationen verliefen generell parallel zu den Testosteron-Konzentrationen und verblieben an Tag 266 und an Tag 364 vollständig im Normbereich (10–40 pg/ml, [Abb. 49](#)). Die als sekundäre Wirksamkeitsparameter an Tag 266 und an Tag 364 bestimmten Laborwerte wurden mit den Werten bei Studienbeginn (vor der doppelblinden Behandlungsphase) verglichen. Die signifikanten Abnahmen von LH und FSH im Vergleich zum Ausgangswert (p jeweils $< 0,0001$) blieben bei Weiterbehandlung mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g durchgängig erhalten (p jeweils $< 0,0001$). Auch bei den Männern, die von Placebo auf Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g wechselten, kam es zu signifikanten Reduzierungen von LH und FSH im Vergleich zum Ausgangswert (p -Werte zwischen 0,001 und 0,0309). SHBG stieg bei den Männern, die Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g fortsetzten, im Vergleich zum Wert bei Studienbeginn signifikant an (Tag 266: $p = 0,0001$; Tag 364: $p = 0,0166$). Bei den Männern, die von Placebo auf Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g wechselten, gab es keine signifikanten Änderungen von SHBG im Vergleich zum Basiswert.

Von den zahlreichen bestimmten Entzündungsparametern waren lediglich Interleukin-10 (Fortsetzer an Tag 364: $< 0,0001$; Wechsler von Placebo an Tag 266: $p = 0,0089$) und MMP-9 (nur Fortsetzer an Tag 266: $p = 0,0080$; an Tag 364: $p = 0,0055$) teilweise signifikant reduziert. Hinsichtlich der Lipidparameter zeigten sich keine konsistenten Änderungen, bei den Gerinnungsparametern war teilweise Fibrinogen (nur Fortsetzer an Tag 266 und an Tag 364 jeweils $< 0,0001$) signifikant reduziert. Auch kam es teilweise zu einem signifikanten Anstieg der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (Fortsetzer und Wechsler an Tag 266 jeweils $p < 0,0001$) im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn. Vernetztes C-Telopeptid vom Typ 1 war nur bei den Fortsetzern signifikant reduziert (an Tag 266 und an Tag 364 jeweils $p < 0,0001$). Weiterhin zeigten sich keine signifikanten Veränderungen im Verhältnis von Bauch zu Hüftumfang und keine relevanten Veränderungen im SF-36-Fragebogen.

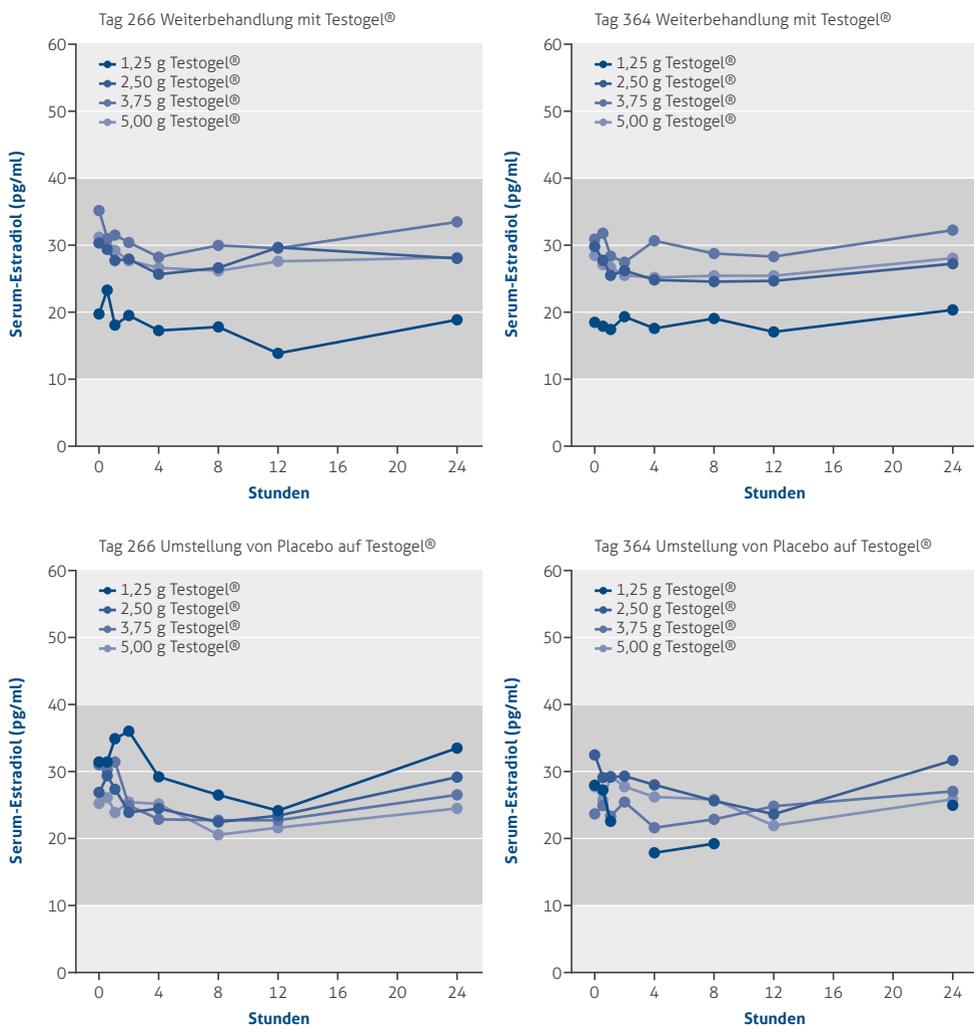


Abb. 49: Mittlere Estradiol-Serumkonzentrationen im 24-Stunden-Applikationsintervall an den Tagen mit Bestimmung des Serumprofils in der Erweiterungsphase der Wirksamkeitsstudie bei den Männern, die Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g weiter anwendeten (oben), und den Männern, die von Placebo auf Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g wechselten (unten). [214](#), [219](#)

Der in der damaligen Studie definierte Referenzbereich für erwachsene Männer liegt in dem dunkelgrauen Bereich.



6.4 Sicherheitsprofil

6.4.1 Unerwünschte Ereignisse

6.4.1.1 Phase-I-Studien

Die Phase-I-Studien waren häufig als Cross-over-Studien angelegt, wobei Testosteron-Gele mit unterschiedlichen Testosteron-Konzentrationen oder in unterschiedlichen Dosierungen zum Einsatz kamen. Die längste Behandlungsdauer waren 31 Tage, das größte Anwenderkollektiv bestand aus 62 Männern.

Es kam nur selten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Zudem wurden keine Sicherheitssignale, auch nicht hinsichtlich der lokalen Verträglichkeit, generiert. Dennoch gehörten Beschwerden oder Reaktionen am Anwendungsort zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen. Sie wurden von 6% bis mehr als 10% der Anwender berichtet, bestanden in der Regel aus trockener Haut, Papeln, Ausschlag, Dermatitis, Juckreiz und/oder Rötung und waren nur leicht ausgeprägt. In der Cross-over-Studie mit 18 Männern und der Anwendung einer Feuchtigkeits- oder einer UV-blockierenden Lotion zusätzlich zu

Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g wurden allerdings keine unerwünschten Ereignisse am Applikationsort berichtet, und auch Begutachtungen durch das Studienpersonal ergaben keine Auffälligkeiten.

6.4.1.2 Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit

In die multizentrische Hauptstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit^{214, 218} wurden 274 Männer randomisiert, die für die Sicherheitsanalyse herangezogen wurden.

Weder in der doppelblinden Behandlungsphase über 182 Tage noch in der Erweiterungsphase über weitere 182 Tage traten Todesfälle auf.

Die Zahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Studienverlauf war in der doppelblinden Phase mit Placebo (1/40; 2,1%) und Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g (5/234; 2,5%) gleich häufig. Es handelte sich um Einzelereignisse.

Eine Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse, die im Verlauf der placebokontrollierten, doppelblinden Behandlungsphase registriert wurden, ist in [Tab. 30](#) aufgelistet.



Es dominierten PSA-Erhöhungen. Von den 23 Ereignissen führten 17 (73,9%) zum Studienabbruch, jedoch beruhte dies nur in 4 Fällen auf einem PSA-Anstieg auf Werte > 4 ng/ml, in den restlichen 13 Fällen lag ein ebenfalls präspezifizierter Anstieg um $> 0,75$ ng/ml zugrunde. Dies ist jedoch ein zu konservatives Vorgehen. Anstiege um $> 0,75$ ng/ml gelten üblicherweise nicht als Nebenwirkung oder als Grund für den Abbruch einer Testosteron-Behandlung, zumal in 7 Fällen ein Wiederholungswert den Anstieg $> 0,75$ ng/ml nicht bestätigte.

Bei 5 Männern wurde unter Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g im Verlauf der doppel-

blinden Behandlungsphase eine Hämato-krit-Erhöhung auf Werte $> 54\%$ gefunden, jedoch beendete nur 1 Patient deswegen die Studie.

Bei sonstigen Untersuchungen (EKG, digital-rektale Untersuchung, IPSS-Fragebogen, Beurteilung der Hautreizung am Applikationsort) wurden keine klinisch relevanten Veränderungen registriert.

Die erweiterte Beurteilung möglicher kardiovaskulärer Ereignisse fand keine schlüssigen Hinweise auf nachteilige Effekte von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g.



Tab. 30: Unerwünschte Ereignisse (UE) in der placebokontrollierten Behandlungsphase der Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g, die von $\geq 2\%$ der Patienten berichtet wurden.²¹⁸

Organklasse/Ereignis	Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g		Placebo	
	n	%	n	%
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE	130/234	55,6	15/40	37,5
Gastrointestinal	14	6,5	3	7,5
<i>Durchfall</i>	5	2,1	–	–
Infektionen, Erregerbefall	37	15,8	5	12,5
<i>Nasen-Rachen-Entzündung</i>	5	2,1	–	–
<i>Infektion obere Atemwege</i>	11	4,7	–	–
Untersuchungen	34	14,5	–	–
<i>PSA-Anstieg</i>	23	9,8	–	–
Muskel/Skelett/Bindegewebe	20	8,5	3	7,5
<i>Myalgie</i>	5	2,1	–	–
<i>Rückenschmerzen</i>	7	3,0	–	–
Neurologisch	13	5,6	3	7,5
<i>Kopfschmerz</i>	7	3,0	2	5,0
Psychiatrisch	14	6,0	1	2,5
<i>Schlaflosigkeit</i>	7	3,0	1	2,5
Dermatologisch	16	6,8	2	5,0
<i>Kontaktdermatitis</i>	5	2,1	–	–
Kardiovaskulär	11	4,7	–	–
<i>Bluthochdruck</i>	6	2,6	–	–



In die offene Erweiterungsphase von zusätzlichen 182 Tagen wurden 191 Männer aufgenommen. Alle Männer wendeten Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g an.

Unerwünschte Ereignisse führten bei 17 Männern (8,9%) zum Studienabbruch, wobei auch hier präspezifizierte PSA-Anstiege (11 Männer; 5,8%) dominierten. Bei 8 Patienten lag der Studienabbruch in einem PSA-Anstieg $> 0,75$ ng/ml begründet, was präspezifiziert war, aber üblicherweise nicht als hinreichender Grund für die Beendigung einer Testosteron-Therapie angesehen wird. Bei einem Patienten wurde in der Erweiterungsphase ein Prostatakarzinom diagnostiziert, was zum Studienabbruch am Tag 314 der Testosteron-Behandlung führte.

Das Prostatakarzinom zählte zu insgesamt 4 schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der Erweiterungsphase, die restlichen 3 waren je 1 Fall von Vorhofflimmern, gastrointestinaler Blutung und nichtkardialen Brustschmerzen. Für die

Blutung und die Brustschmerzen wurde kein möglicher Zusammenhang mit der Testosteron-Behandlung gesehen.

Ein Hämatokrit-Anstieg auf Werte > 54 % führte in 4 Fällen zum Studienabbruch, zusätzlich in einem Fall ein zu starker Hämoglobin-Anstieg. Somit beruhte bei 2,6% der Patienten der Abbruch der Behandlung in der Erweiterungsphase auf einer zu starken Stimulation der Erythropoese.

Nur 3 unerwünschte Ereignisse betrafen den Applikationsort, jeweils 1 Fall von Pusteln, Hautausschlag und Dermatitis.

Eine Zusammenfassung der im Verlauf der Erweiterungsphase bei ≥ 1 % der Patienten beobachteten unerwünschten Ereignisse enthält [Tab. 31](#). Allerdings wurde nur bei 23 (12,0%) Patienten ein zumindest möglicher Zusammenhang eines unerwünschten Ereignisses mit der Testosteron-Anwendung gesehen.



Tab. 31: Unerwünschte Ereignisse (UE) in der offenen Erweiterungsphase der Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g, die von $\geq 1\%$ der Patienten berichtet wurden.²¹⁹

Unerwünschte Ereignisse (UE)	Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g	
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE	79/191	41,4 %
Infektion obere Atemwege	10	5,2 %
PSA-Anstieg	10	5,2 %
Nasen-Rachen-Entzündung	5	2,6 %
Bluthochdruck	4	2,1 %
Influenza	3	1,6 %
Sinusitis	3	1,6 %
Akne	3	1,6 %
Bronchitis	2	1,0 %
Rückenschmerzen	2	1,0 %
Durchfall	2	1,0 %
Schlaflosigkeit	2	1,0 %
Rachen-Kehlkopf-Schmerzen	2	1,0 %
Gelenkschmerzen	2	1,0 %
Benigne Prostatahyperplasie	2	1,0 %
Triglyzerid-Anstieg	2	1,0 %
Müdigkeit	2	1,0 %
Virale Gastroenteritis	2	1,0 %
Kopfschmerzen	2	1,0 %
Herpes zoster	2	1,0 %
Hyperlipidämie	2	1,0 %
Libidoabnahme	2	1,0 %
Pneumonie	2	1,0 %
Pollakisurie	2	1,0 %
Prostatitis	2	1,0 %
Sehnenruptur	2	1,0 %



Insgesamt war Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g über die Behandlungsdauer von bis zu 1 Jahr sicher und wurde von den hypogonadalen Männern gut vertragen.

6.4.2 Spezielle Sicherheitsaspekte

Insgesamt gelten für Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g die gleichen Sicherheitshinweise, die in Punkt 5.4.3 für Testogel® 50 mg erörtert wurden und die auf einer umfangreichen Datenbasis beruhen. Nur zu einzelnen Aspekten wurden mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g detailliertere Analysen durchgeführt.

6.4.2.1 Dermatologische Aspekte

Die spezielle Untersuchung und Bewertung möglicher Hautreizungen am Applikationsort ergab keine klinischen oder statistisch signifikanten Auffälligkeiten, weder in der doppelblinden noch in der Erweiterungsphase der Hauptstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit.²¹⁴

Bei 3 Patienten in der doppelblinden Phase sowie 3 Patienten in der Erweiterungsphase traten im Behandlungsverlauf unerwünschte Ereignisse an der Applikationsstelle auf. Kein Patient beendete deswegen die Studie

vorzeitig. Zudem wurden bei diesen 6 Patienten über den gesamten Behandlungsverlauf keine auffälligen Score-Werte hinsichtlich Hautreizung ermittelt.

6.4.2.2 Urogenitale Aspekte

In der randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie war eine prospektive Analyse der Veränderungen der PSA-Werte sowie des prozentualen Anteils an freiem PSA (%-fPSA) unter Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g versus Placebo vorgesehen.²²⁰

Die PSA-Werte wurden an Tag 84 und an Tag 182 bestimmt und mit den Werten vor Beginn der Behandlung verglichen. Gemäß Studienprotokoll mussten Patienten die Studie beenden, wenn ein PSA-Anstieg auf Werte > 4 ng/ml durch eine Zweitbestimmung bestätigt wurde oder wenn ein PSA-Anstieg > 0,75 ng/ml im Vergleich zum Wert vor Studienbeginn auffiel.

Es wurden 234 Männer der Behandlung mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g zugewiesen, für 209 (89,3 %) bzw. 207 (88,5 %) Männer lag ein PSA- beziehungsweise %-fPSA-Wert unter der Behandlung vor. Charakteristische Parameter der behandelten Männer vor Studienbeginn sind in [Tab. 32](#) dargestellt.



Tab. 32: Ausgewählte demographische Merkmale der mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g behandelten Männer bei Studienbeginn.²²⁰

Parameter (Median und Spannweite)	Anwender von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g (n = 234)
Alter	53 (26–79) Jahre
Gewicht	99,8 (63–154) kg
PSA-Wert	0,7 (0–4) ng/ml
%-fPSA-Wert	22,5 (4,4–80,0) %
Behandlungsdauer	182 (1–209) Tage 197 (84,2 %) Testosteron-Behandlung > 12 Wochen

Für die 209 Männer, für die ein PSA-Wert zu Beginn und zu einem Zeitpunkt (Tag 84 oder Tag 182) während der Behandlung mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g erhoben worden war, wurde ein zwar nur geringfügiger, aber dennoch signifikanter PSA-Anstieg um 0,1 ng/ml ($p = 0,0012$) bestimmt, von $0,9 \pm 0,6$ ng/ml auf $1,0 \pm 0,8$ ng/ml (Abb. 50). In gleicher Weise stieg der Medianwert um 0,1 ng/ml von 0,7 ng/ml auf 0,8 ng/ml an. Zum Vergleich wurde unter Placebo eine durchschnittliche Abnahme des PSA-Werts um 0,1 ng/ml bestimmt. Die durchschnittliche Veränderung unter Testosteron-Behandlung war auch im Vergleich zu placebobehandelten Männern signifikant, jedoch ist die klinische Bedeutung insgesamt fraglich.

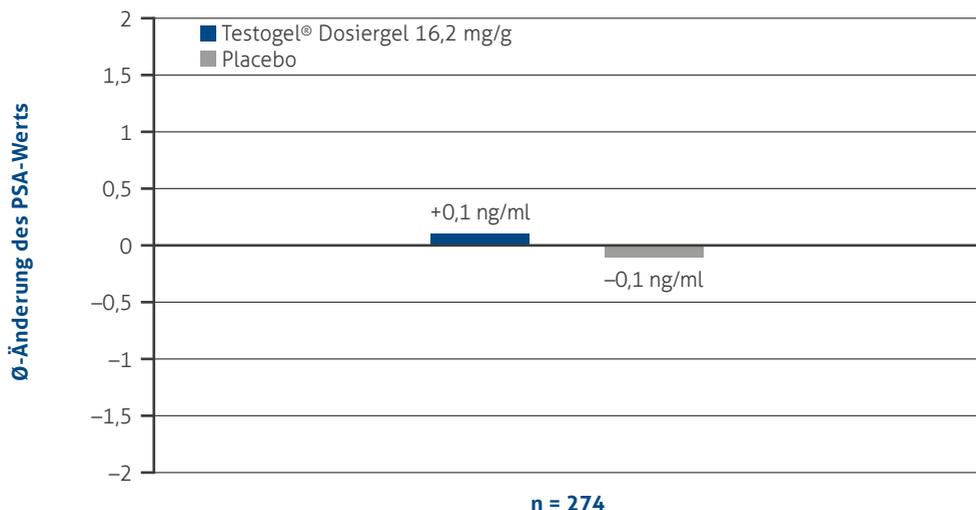


Abb. 50: Durchschnittliche Veränderungen des PSA-Werts unter der Behandlung mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g im Vergleich zu Placebo über bis zu 6 Monate (Daten aus²²⁰).

PSA-Anstiege $\geq 0,3$ ng/ml (55 von 209, 26,3%) und Studienabbrüche aufgrund einer Erhöhung $> 0,75$ ng/ml betrafen vor allem ältere Männer (insbesondere > 60 Jahre) und Männer mit niedrigen Testosteron-Werten vor Behandlungsbeginn (insbesondere $< 2,5$ ng/ml). Bei einem Drittel der Männer (33,0%) kam es unter der Behandlung mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g zu einer Abnahme des PSA-Werts.

Das mittlere Alter der Männer mit einem PSA-Anstieg $> 0,3$ ng/ml betrug $58,5 \pm 9,0$ Jahre im Vergleich zu $51,8 \pm 9,1$ Jahren bei den übrigen Männern ($p < 0,001$).



Männer ≥ 60 Jahre bei Beginn ($n = 58$) wiesen mit einem durchschnittlichen PSA-Anstieg von $0,39 \pm 0,64$ ng/ml nach 6 Monaten einen signifikant stärkeren ($p = 0,0006$) PSA-Anstieg im Vergleich zu einem PSA-Anstieg von $0,05$ ng/ml bei den Männern < 60 Jahre ($n = 151$) auf.

Für 80 von 92 Männern mit Testosteron-Werten bei Studienbeginn $> 2,5$ ng/ml lagen PSA-Werte nach 6 Monaten vor, die im Median keinerlei Veränderung zeigten ($0,0$ ng/ml, Spanne $-3,5$ ng/ml $-2,2$ ng/ml). Hingegen kam es zu einem medianen Anstieg um $0,1$ ng/ml (Spanne $-1,2$ ng/ml $-3,4$ ng/ml) bei den 129 von 142 Männern mit Testosteron-Werten bei Studienbeginn $\leq 2,5$ ng/ml und PSA-Werten nach 6 Monaten ($p = 0,0031$).

Bei Männern mit %-fPSA-Werten $< 20\%$ bei Studienbeginn stiegen die durchschnittlichen PSA-Werte um $0,3$ ng/ml signifikant ($p = 0,0027$) an, nicht jedoch bei den Männern mit %-fPSA-Werten $\geq 20\%$ ($+0,1$ ng/ml; $p = 0,1184$).

Wie bereits unter 6.4.1.2 dargestellt, beendeten 17 von 234 Männern (7,3%), die mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g behandelt wurden, die Studie aufgrund von PSA-Wert-Erhöhungen. Bei 10 Männern bestand der Grund darin, dass der Anstieg des Mittelwerts aus 2 Messungen $> 0,75$ ng/ml betrug, obwohl in 7 Fällen der Wert der Wiederholungsbestimmung einen Anstieg $< 0,75$ ng/ml im Vergleich zum Wert bei Studienbeginn anzeigte. Die 17 Studienabbrecher

aufgrund von PSA-Erhöhungen waren signifikant älter als die übrigen Männer (mittleres Alter 59,8 Jahre versus 52,7 Jahre; $p = 0,007$). Lediglich bei einem Mann (in der Testosteron-Gruppe) wurde ein Prostatakarzinom entdeckt (an Tag 314 in der Erweiterungsphase).

Insgesamt wurde durch die prospektiv geplante Analyse gezeigt, dass durch eine Behandlung mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g über bis zu 6 Monate der durchschnittliche PSA-Wert nur minimal ansteigt, wobei die klinische Relevanz fraglich ist.

6.4.2.3 Hämatologische Aspekte - HEAT-Studie

Im Rahmen der prospektiven, offenen, zweiarmigen HEAT-Registerstudie (HEmatopoietic Affection by Testosterone) wurden die Effekte von langwirksamem Testosteron-Undecanoat (TU) i.m. und Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g auf die Hämatokrit- und Hämoglobin-Werte erstmals direkt miteinander verglichen.³⁰

Bei Patienten mit symptomatischem Testosteron-Mangel können mittels einer Testosteron-Therapie die Serumtestosteron-Spiegel wieder in den Normalbereich angehoben und Testosteron-Mangelbedingte Symptome gelindert werden – bestenfalls ohne nennenswerte Nebenwirkungen. Eine der am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen einer Testosteron-Therapie stellt die Erhöhung des Hämatokritwerts dar. Aus Studien ist bekannt, dass die



Gabe von Testosteron die Erythropoese steigert, wobei sich je nach Testosteronpräparat Unterschiede zeigen. Aus diesem Grund wird auch in internationalen Leitlinien auf diese wichtige Nebenwirkung hingewiesen.¹⁻⁴

In der prospektiven Registerstudie HEAT³⁰ wurden erstmals zwei bewährte Darreichungsformen von Testosteron diesbezüglich miteinander verglichen: Das transdermale Testosteron-Gel im Dosierspender „Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g Gel“ und langwirksames intramuskuläres Testosteron-Undecanoat (Nebido®). In beiden Studienarmen konnte die Therapie die Testosteron-Spiegel in den Normalbereich anheben. Unter der Gel-Therapie hatten die Männer jedoch ein signifikant geringeres Risiko für kritische Hämatokrit-Anstiege.

Erhöhte Hämatokrit-Anstiege können zu einer erhöhten Viskosität des Blutes führen. Dadurch steigt das Risiko für kardiovaskuläre bzw. thromboembolische Ereignisse wie z.B. Schlaganfall, Herzinfarkt, Thrombose oder Lungenembolie.² Die HEAT-Studie hat gezeigt, dass sowohl die tägliche Anwendung von Testogel® Dosiergel als auch die i.m. TU-Injektionen zu einem erhöhten Serumtestosteron-Spiegel führten. Klinisch relevante und statistisch signifikante Einflussparameter auf die Höhe des Hämatokrit-Anstieges waren fortgeschrittenes Alter, ein größerer Bauchumfang, ein stärkerer Anstieg der Testosteron-Spiegel sowie funktioneller vs. klassischer Hypogonadismus.³⁰

Laut der Studienautoren stiegen die Hämatokrit-Werte unter der Behandlung von i.m. TU-Injektionen stärker an als unter der Verwendung von Testogel® Dosiergel. Dies könnte an der günstigeren Pharmakokinetik liegen, so die Autoren. Da Testogel® Dosiergel täglich morgens appliziert wird, wird der zirkadiane Rhythmus der endogenen Testosteronproduktion imitiert. Bei der Behandlung unter i.m. TU Injektionen bleibt der Testosteron-Spiegel hingegen dauerhaft hoch und kann nachts nicht absinken.

Als Fazit kann aus den Ergebnissen der HEAT-Studie geschlossen werden, dass transdermale Testosteron-Gele wie Testogel® Dosiergel, eine individuelle Dosisreduzierung und regelmäßiges Blutbildmonitoring bei Patienten mit erhöhtem Hämatokrit helfen können, ein mögliches kardiovaskuläres Risiko zu reduzieren.

6.4.2.4 Übertragung durch Hautkontakt

In gleicher Weise wie mit Testogel® 50 mg kann mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g durch Hautkontakt ein Transfer auf eine andere Person, (vor allem auf Kinder und Frauen) erfolgen, der eine Virilisierung verursachen sowie auch virilisierende Auswirkungen auf einen Fötus während der Schwangerschaft oder auf einen Säugling während der Stillzeit haben kann.^{153, 154}

Da ein großer Teil des Testosterons nach dem Auftragen von Testogel® Dosiergel



16,2 mg/g auf der Hautoberfläche zurückbleibt, wurden das Potenzial für eine Testosteron-Übertragung durch Hautkontakt und Möglichkeiten, sie zu verhindern, in klinischen Studien untersucht.

In einer offenen, randomisierten Parallelgruppen-Cross-over-Studie^{214, 221} wurden 24 Paare (jeweils ein Mann und eine Frau) auf 3 Gruppen zu je 8 Paaren verteilt. Die Studienteilnehmer mussten gesund sein, bei den Frauen wurde geprüft, dass die Testosteron-Werte im Normbereich ($< 0,9$ ng/ml) lagen. Die männlichen Teilnehmer wendeten Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g einmalig an, und 2 Stunden nach Anwendung fand ein überwachter intensiver direkter Hautkontakt des weiblichen Partners mit der Anwendungsfläche über insgesamt 15 Minuten statt. Zwischen den Anwendungen wurde eine Auswaschphase von 7 Tagen gelegt. Am Tag vor und am Tag der Anwendung wurden 24-Stunden-Profile der Gesamttestosteron-Konzentrationen bei den weiblichen Teilnehmern bestimmt, am Tag der Anwendung wurde zudem ein 48-Stunden-Wert gewonnen. Die Testosteron-Messung erfolgte mittels LC-MS/MS-Detektion.

Die 24 Frauen waren durchschnittlich $38,8 \pm 9,9$ Jahre alt, mit einer Spanne von 18–54 Jahren. Der BMI betrug durchschnittlich $24,7 \pm 2,6$. Die mittleren Gesamttestosteron-Konzentrationen im 24-Stunden-Profil vor der Gelanwendung des Partners betrugen $0,16–0,3$ ng/ml.

In Gruppe I verteilten 8 Männer 2,5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g einmalig auf ihrem Bauch. Nach 2 Stunden fand ein intensiver direkter Kontakt der Anwendungsfläche mit der Bauchhaut des weiblichen Partners über 15 Minuten statt, und die Gesamttestosteron-Konzentrationen der Partnerin wurden bis 48 Stunden nach dem Kontakt bestimmt. Bei den Frauen kam es zu einem signifikanten Anstieg der maximalen und der mittleren Serumkonzentrationen um 24 % beziehungsweise 27 % auf Werte von $0,45 \pm 0,25$ ng/ml beziehungsweise $0,28 \pm 0,13$ ng/ml, die somit im Normbereich für Frauen verblieben. Nur bei 2 von 8 Frauen wurden Einzelwerte der Testosteron-Bestimmungen $> 0,75$ ng/ml gemessen. In der zweiten Periode trugen die Männer während des Körperkontakts ein T-Shirt über der Anwendungsfläche, und es kam es zu keinerlei Veränderungen der Gesamttestosteron-Werte bei den Frauen im Vergleich zu den Werten vor der Exposition.

In Gruppe II trugen 8 Männer 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g einmalig großflächig auf die Haut ihres Bauchs auf. Nach 2 Stunden fand ebenfalls ein intensiver direkter Kontakt der Anwendungsfläche mit der Bauchhaut des weiblichen Partners über 15 Minuten statt, wobei in der zweiten Periode die Männer die Anwendungsfläche vor dem Hautkontakt unter der Dusche mit Wasser und Seife reinigten. Auch hier wurden die Gesamttestosteron-Konzentrationen des weiblichen Partners über

48 Stunden nach dem Kontakt bestimmt. Ohne vorherige Reinigung kam es bei den Frauen zu einem signifikanten Anstieg der maximalen und mittleren Serumkonzentrationen um 70% beziehungsweise 52%, wobei die maximalen und mittleren Testosteron-Werte mit $0,37 \pm 0,16$ ng/ml beziehungsweise $0,25 \pm 0,09$ ng/ml im Normbereich für Frauen verblieben. Mit gründlicher Reinigung der Anwendungsstellen war der Testosteron-Anstieg bei den Frauen gering, wenngleich noch signifikant. Die maximalen und die mittleren Serumkonzentrationen erhöhten sich um 14% beziehungsweise 9% auf Werte von $0,24 \pm 0,09$ ng/ml beziehungsweise $0,18 \pm 0,06$ ng/ml. In beiden Perioden wurden keine Anstiege der Gesamttestosteron-Konzentrationen auf Werte $> 0,75$ ng/ml bestimmt.

In Gruppe III trugen 8 Männer in einer Periode 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g einmalig großflächig auf die Haut ihres Bauchs auf, in der zweiten Periode erfolgte die Anwendung im Bereich der Oberarme und Schultern. Nach 2 Stunden fand ein intensiver direkter Hautkontakt des weiblichen Partners mit den Anwendungsflächen

über 15 Minuten statt, ohne dass irgendwelche Maßnahmen zum Schutz vor einem Transfer ergriffen wurden. Die Gesamttestosteron-Konzentrationen des weiblichen Partners wurden wiederum über 48 Stunden nach dem Kontakt bestimmt.

Bei Anwendung von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g im Bereich der Oberarme und Schultern kam es bei den weiblichen Partnern zu einem stärkeren Anstieg der Testosteron-Werte im Vergleich zur Anwendung auf der Bauchhaut (Abb. 51). Bei den Frauen stiegen die maximalen und die mittleren Serumkonzentrationen jeweils signifikant an, bei Anwendung auf der Bauchhaut um durchschnittlich 68% beziehungsweise 109%, bei Anwendung an Oberarmen und Schultern um durchschnittlich 266% beziehungsweise 280%. Die Werte der maximalen und der mittleren Testosteron-Werte sind Tab. 33 zu entnehmen. Nach Anwendung auf der Bauchhaut stiegen bei 3 von 8 Frauen (37,5%) die Gesamttestosteron-Konzentrationen auf Werte $> 0,75$ ng/ml an, nach Anwendung im Bereich der Oberarme und der Schultern bei 7 von 8 Frauen (87,5%).

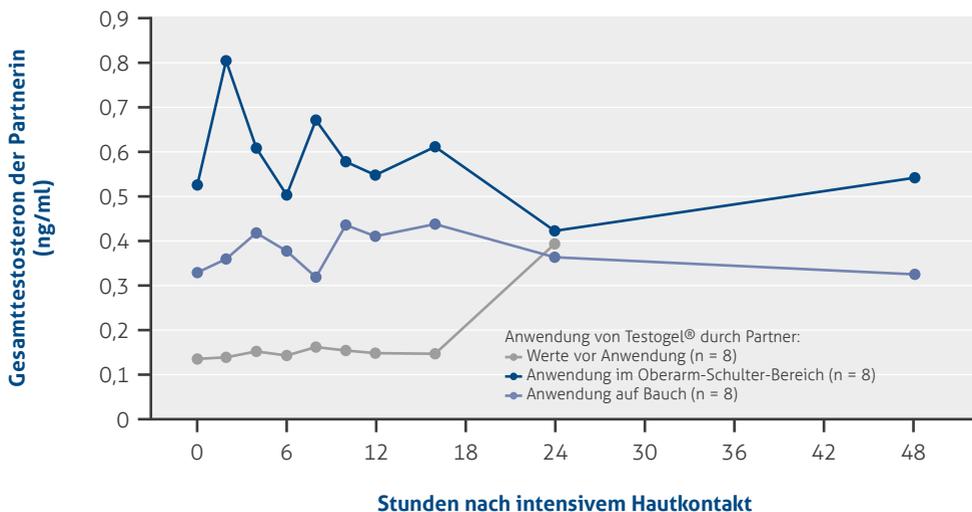


Abb. 51: Konzentrations-Zeit-Profile der Gesamttestosteron-Konzentrationen von Frauen, die 2 Stunden nachdem der männliche Partner 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g im Oberarm-Schulter-Bereich oder auf den Bauch aufgetragen hatte, intensiven direkten Hautkontakt über 15 Minuten mit ihm hatten, im Vergleich zum Profil vor Exposition.²²¹



Tab. 33: Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der pharmakokinetischen Parameter von Frauen, die 2 Stunden nachdem der männliche Partner 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g im Oberarm-Schulter-Bereich oder auf den Bauch aufgetragen hatte, intensiven direkten Hautkontakt über 15 Minuten mit ihm hatten, im Vergleich zum Profil vor Exposition.²²¹

	Basis	OAS	Bauch
AUC_{0-24h} (ng/ml * h)	4,45 \pm 2,47 (n = 8)	12,5 \pm 4,13 (n = 8)	9,33 \pm 6,40 (n = 8)
C_{av} (ng/ml)	0,18 \pm 0,10 (n = 8)	0,56 \pm 0,17 (n = 8)	0,39 \pm 0,27 (n = 10)
C_{max} (ng/ml)	0,40 \pm 0,37 (n = 8)	1,04 \pm 0,29 (n = 8)	0,58 \pm 0,34 (n = 11)

AUC_{0-24h}: durchschnittliche Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve; C_{av}: durchschnittliche Konzentration; C_{max}: maximale Konzentration jeweils im 24-Stunden-Applikationsintervall.

Stets waren 48 Stunden nach der Exposition die Gesamttestosteron-Konzentrationen bei den Frauen wieder auf die Ausgangswerte zurückgekehrt.

Diese Studie bestätigt das potenzielle Risiko eines Testosteron-Transfers bei direktem Hautkontakt anderer Personen mit den Anwendungsflächen. Das Risiko ist höher, wenn Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g auf die Oberarme und Schultern aufgetragen wird, so wie es in der Fach- und Gebrauchsinformation empfohlen wird. Die Notwendigkeit von Schutzmaßnahmen wie das Bedecken der Anwendungsflächen mit Kleidung oder die gründliche Reinigung der Anwendungsflächen vor Körperkontakten

wird dadurch unterstrichen, auch wenn durch die experimentellen Bedingungen eine gesteigerte Exposition der weiblichen Partner festgelegt war.

In einer weiteren Serie von drei monozentrischen, offenen Studien^{214, 222} wurden das Potenzial eines Testosteron-Transfers sowie die Möglichkeiten der Prävention mit insgesamt 72 Paaren (jeweils ein Mann und eine Frau) weiter abgeklärt. Die Studienteilnehmer mussten zwischen 18 und 80 Jahre alt und gesund sein, bei den Frauen wurde geprüft, dass die Testosteron-Werte im Normbereich ($< 0,9$ ng/ml) lagen. Die männlichen Teilnehmer wendeten Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g auf dem Bauch oder auf



Oberarmen und Schultern an. Zu definierten Zeitpunkten fand ein überwachter intensiver direkter Hautkontakt des weiblichen Partners mit den Anwendungsflächen über insgesamt 15 Minuten statt. Am Tag vor dem und am Tag mit Hautkontakt wurden 24-Stunden-Profile der Gesamttestosteron-Konzentrationen bei den weiblichen Teilnehmern bestimmt, zudem wurde nach Tag 7 in Studie 1 sowie in Studie 2 ein 48-Stunden-Wert gewonnen. Die Testosteron-Messung erfolgte mittels LC-MS/MS-Detektion.

In Studie 1 wurden 48 Paare eingeschlossen. Die Männer wendeten über 7 Tage einmal täglich 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g auf dem Bauch an. Täglich fand ein kontrollierter direkter Bauch-zu-Bauch-Hautkontakt über 15 Minuten mit dem weiblichen Partner statt. Die 48 Frauen waren durchschnittlich $39,3 \pm 10,5$ Jahre alt, mit einer Spanne von 18–61 Jahren. Der BMI betrug durchschnittlich $25,6 \pm 2,5$. Die mittleren Gesamttestosteron-Konzentrationen im 24-Stunden-Profil vor der Gelanwendung des Partners betrugen $0,20\text{--}0,29$ ng/ml. Die Paare wurden randomisiert in 3 Gruppen zu je 16 Paaren aufgeteilt.

In Gruppe I fand der direkte Hautkontakt ohne Schutzmaßnahmen 2 Stunden nach der Gelanwendung statt. An Tag 1 und an Tag 7 wurden bei den Frauen Gesamttestosteron-Konzentrationsprofile bestimmt, wobei es zu signifikanten Anstiegen der mittleren Serumkonzentrationen um durch-

schnittlich 108 % an Tag 1 und 147 % an Tag 7 kam, der Unterschied zwischen Tag 7 und Tag 1 war jedoch bei einem Verhältnis von 119 % (90%-Vertrauensintervall, 97 %–145 %) nicht signifikant (Abb. 52A). Die mittleren Gesamttestosteron-Konzentrationen verblieben bei den Frauen allerdings mit Werten von $0,53 \pm 0,25$ ng/ml an Tag 1 und $0,62 \pm 0,21$ ng/ml an Tag 7 im Normbereich. Die Spanne der mittleren Testosteron-Werte betrug 0,2–1,04 ng/ml.

In etwa gleichem Umfang erhöhten sich die maximalen Gesamttestosteron-Konzentrationen um durchschnittlich 144 % an Tag 1 und 185 % an Tag 7, der Unterschied zwischen Tag 7 und Tag 1 war ebenso bei einem Verhältnis von 117 % (90%-Vertrauensintervall, 96 %–143 %) nicht signifikant. Die maximalen Gesamttestosteron-Konzentrationen verblieben mit Werten von $0,78 \pm 0,35$ ng/ml an Tag 1 und $0,88 \pm 0,36$ ng/ml an Tag 7 im Mittel noch im Normbereich. Die Spanne der maximalen Testosteron-Werte betrug an Tag 1 $0,28\text{--}1,39$ ng/ml und an Tag 7 $0,43\text{--}1,74$ ng/ml.

In Gruppe II trugen die Männer während des Kontakts mit der Partnerin 2 Stunden nach Gelanwendung ein kurzärmeliges Baumwoll-T-Shirt, das die Applikationsflächen auf dem Bauch bedeckte. Dies konnte jedoch den Testosteron-Transfer nur etwa zur Hälfte reduzieren. In den Gesamttestosteron-Konzentrationsprofilen der Frauen an Tag 1 und an Tag 7 wurden signifikante Anstiege der mittleren Serumkonzentrationen um durchschnittlich 41 % an Tag 1 und



57% an Tag 7 bestimmt, der Unterschied zwischen Tag 7 und Tag 1 war wiederum bei einem Verhältnis von 111% (90%-Vertrauensintervall, 91%–136%) nicht signifikant. Die mittleren Gesamttestosteron-Konzentrationen verblieben bei den Frauen allerdings mit Werten von $0,34 \pm 0,20$ ng/ml an Tag 1 und $0,39 \pm 0,23$ ng/ml an Tag 7 im Normbereich. Die Spanne der mittleren Testosteron-Werte betrug 0,1–0,83 ng/ml. Ähnlich erhöhten sich die maximalen Gesamttestosteron-Konzentrationen um durchschnittlich 47% an Tag 1 und 58% an Tag 7, der Unterschied zwischen Tag 7 und Tag 1 war bei einem Verhältnis von 108% (90%-Vertrauensintervall, 88%–132%) nicht signifikant. Die maximalen Gesamttestosteron-Konzentrationen verblieben mit Werten von $0,49 \pm 0,34$ ng/ml an Tag 1 und $0,51 \pm 0,34$ ng/ml an Tag 7 im Normbereich. Die Spanne der maximalen Testosteron-Werte betrug an Tag 1 0,13–1,39 ng/ml und an Tag 7 0,19–1,31 ng/ml.

In Gruppe III fand der direkte Hautkontakt ohne Schutzmaßnahmen 12 Stunden nach der Gelanwendung statt. Dabei kam es an Tag 1 und an Tag 7 bei den Frauen zu ähnlichen signifikanten Anstiegen der Gesamttestosteron-Konzentrationen wie beim ungeschützten Kontakt 2 Stunden nach der Gelanwendung (Abb. 52B). Die mittleren Serumkonzentrationen stiegen um durch-

schnittlich 120% an Tag 1 und 86% an Tag 7 an, der Unterschied zwischen Tag 7 und Tag 1 war bei einem Verhältnis von 85% (90%-Vertrauensintervall, 69%–103%) nicht signifikant. Die mittleren Gesamttestosteron-Konzentrationen verblieben bei den Frauen mit Werten von $0,62 \pm 0,45$ ng/ml an Tag 1 und $0,50 \pm 0,34$ ng/ml an Tag 7 im Normbereich. Die Spanne der mittleren Testosteron-Werte betrug 0,22–2,00 ng/ml.

Im wiederum gleichen Umfang erhöhten sich die maximalen Gesamttestosteron-Konzentrationen um durchschnittlich 138% an Tag 1 und 105% an Tag 7, der Unterschied zwischen Tag 7 und Tag 1 war bei einem Verhältnis von 86% (90%-Vertrauensintervall 70%–105%) nicht signifikant. Die maximalen Gesamttestosteron-Konzentrationen verblieben mit Werten von $0,85 \pm 0,64$ ng/ml an Tag 1 und $0,69 \pm 0,45$ ng/ml an Tag 7 im Mittel noch im Normbereich. Die Spanne der maximalen Testosteron-Werte betrug an Tag 1 0,21–2,88 ng/ml und an Tag 7 0,26–2,08 ng/ml.

In allen 3 Gruppen kehrten die Testosteron-Werte der Frauen nach dem Transfer innerhalb von 48 Stunden wieder auf die Ausgangswerte zurück, es wurde zudem keine Kumulation zwischen Tag 1 und Tag 7 bestimmt.

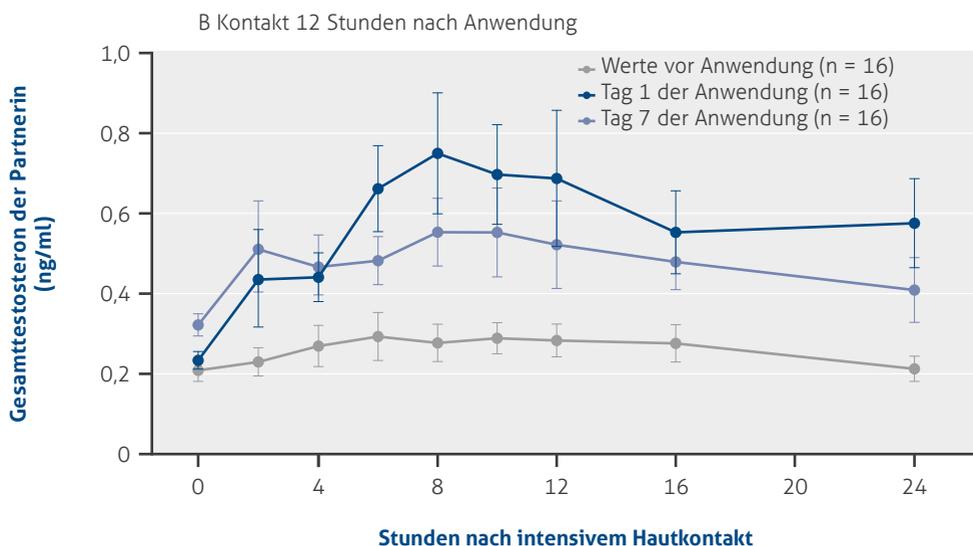
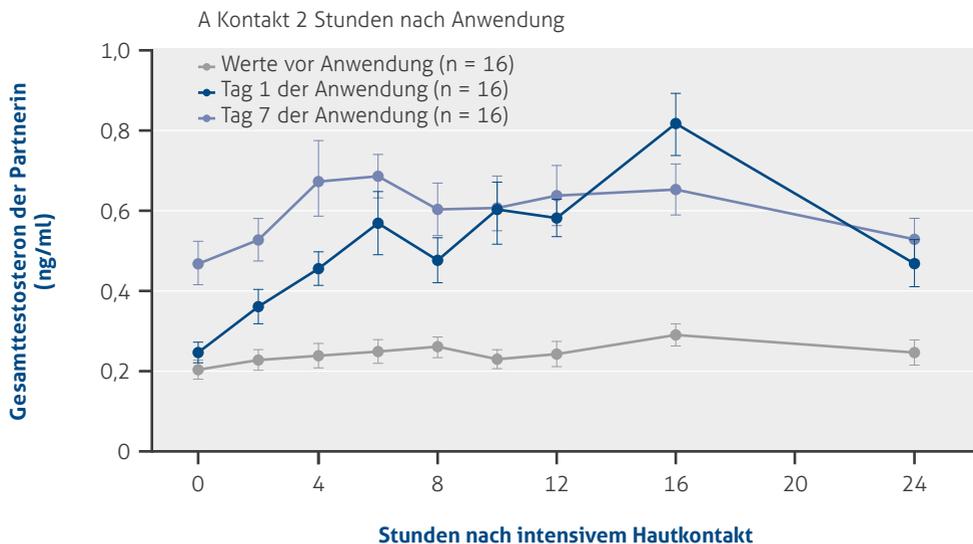


Abb. 52: Konzentrations-Zeit-Profile der Gesamttestosteron-Konzentrationen von Frauen an Tag 1 und an Tag 7.²²² Die Frauen hatten 2 Stunden (A) bzw. 12 Stunden (B) nachdem der männliche Partner 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g auf den Bauch aufgetragen hatte einmal täglich über 7 Tage hinweg intensiven direkten Hautkontakt über 15 Minuten. Als Vergleich dient das Profil vor Exposition.



Insgesamt zeigten die Untersuchungen mit der Anwendung von 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g auf dem Bauch, dass bei intensivem direktem Hautkontakt ein Testosteron-Transfer im gesamten Applikationsintervall in etwa gleichem Umfang auftreten kann, wobei die obere Normgrenze für Frauen überschritten werden kann. Bei Anwendung der Maximaldosis auf dem Bauch schützt das Bedecken der Anwendungsfläche mit einem T-Shirt nur unvollständig.

In Studie 2 wurden 12 Paare eingeschlossen. Die Männer wendeten einmalig 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g (4 Hübe) an, wobei je ein Hub auf Oberarme und Schultern rechts und links sowie je ein Hub auf dem Bauch rechts und links verteilt wurden. Die Männer schützten die Anwendungsflächen mit einem langärmeligen Baumwoll-T-Shirt. Nach 2 Stunden fand ein kontrollierter Kontakt des weiblichen Partners mit den bedeckten Anwendungsflächen über 15 Minuten statt. Die 12 Frauen waren durchschnittlich $39,8 \pm 7,6$ Jahre alt, mit einer Spanne von 24–50 Jahren. Der BMI betrug durchschnittlich $24,6 \pm 2,6$. Die mittleren Gesamttestosteron-Konzen-

trationen im 24-Stunden-Profil vor der Gelanwendung des Partners betragen $0,16\text{--}0,19$ ng/ml.

Dadurch, dass die Anwendungsflächen von einem langärmeligen T-Shirt bedeckt waren, resultierten keine Unterschiede der Profile der Gesamttestosteron-Konzentrationen (Abb. 53) aus dem Kontakt. Es wurde ein vollständiger Schutz vor einem Testosteron-Transfer erzielt. Die durchschnittlichen mittleren Gesamttestosteron-Konzentrationen im 24-Stunden-Profil betragen am Tag vor dem Kontakt $0,18 \pm 0,10$ ng/ml und am Tag der Exposition $0,18 \pm 0,08$ ng/ml. Der größte individuelle Anstieg der mittleren Serumkonzentration betrug $0,04$ ng/ml. Die durchschnittlichen maximalen Gesamttestosteron-Konzentrationen im 24-Stunden-Profil betragen am Tag vor dem Kontakt $0,22 \pm 0,13$ ng/ml und am Tag der Exposition $0,22 \pm 0,10$ ng/ml. Der größte individuelle Anstieg der mittleren Serumkonzentration betrug $0,16$ ng/ml. Insgesamt wurde nur ein minimaler, nicht signifikanter Anstieg der Testosteron-Konzentrationen am Tag der Exposition im Vergleich zum Tag davor um etwa 5 % bestimmt.

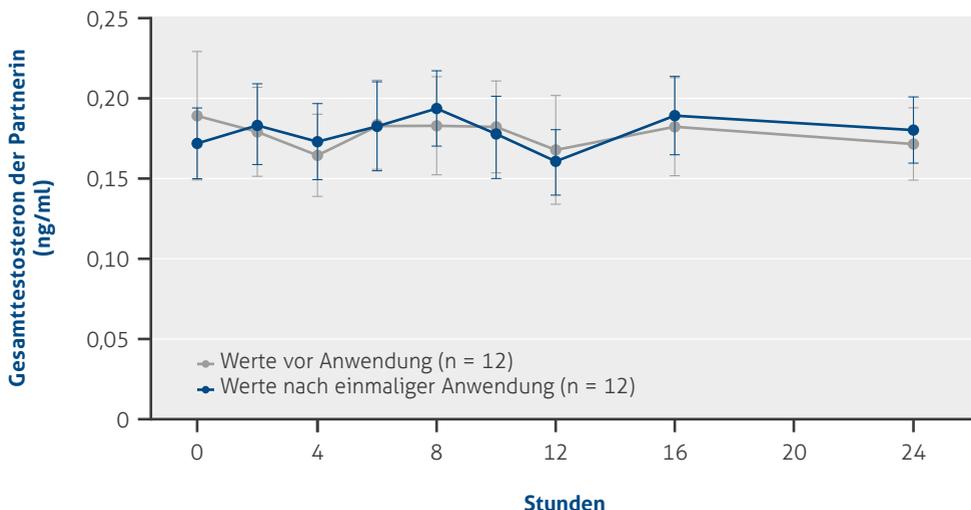


Abb. 53: Konzentrations-Zeit-Profile der Gesamttestosteron-Konzentrationen von Frauen, die 2 Stunden nachdem der männliche Partner 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g (4 Hübe) aufgetragen hatte (je ein Hub auf Oberarme und Schultern rechts und links sowie je ein Hub auf dem Bauch rechts und links) intensiven direkten Kontakt mit ihm über 15 Minuten hatten, wobei die Anwendungsstellen mit einem langärmeligen T-Shirt bedeckt waren, im Vergleich zum Profil vor Exposition.²²²

Auch in Studie 3 waren 12 Paare beteiligt. Die Männer wendeten einmalig 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g (4 Hübe) an, wobei je zwei Hübe auf Oberarme und Schultern rechts und links verteilt wurden. Wiederum schützten die Männer die Anwendungsflächen mit einem langärmeligen Baumwoll-T-Shirt. Nach 2 Stunden fand ein kontrollierter Kontakt des weiblichen Partners mit den bedeckten Anwendungsflächen über 15 Minuten statt. Die 12 Frauen waren durchschnittlich $40,3 \pm 13,3$ Jahre alt, mit einer Spanne von 21–59 Jahren. Der BMI betrug durchschnittlich $26,3 \pm 2,4$. Die mittleren Gesamttestosteron-Konzentrationen im 24-Stunden-Profil vor der Gelanwendung des Partners betragen 0,20–0,25 ng/ml.

Dadurch, dass die Anwendungsflächen von einem langärmeligen T-Shirt bedeckt waren, resultierten keine relevanten Unterschiede der Profile der Gesamttestosteron-Konzentrationen (Abb. 54) aus dem Kontakt. Es wurde ein vollständiger Schutz vor einem Testosteron-Transfer erzielt.



Die durchschnittlichen mittleren Gesamttestosteron-Konzentrationen im 24-Stunden-Profil betragen am Tag vor dem Kontakt $0,23 \pm 0,16$ ng/ml und am Tag der Exposition $0,24 \pm 0,18$ ng/ml. Der größte individuelle Anstieg der mittleren Serumkonzentration betrug $0,10$ ng/ml, eine Erhöhung, die im Rahmen der zirkadianen Rhythmik vorkommt. Die durchschnittlichen maximalen Gesamttestosteron-Konzentrationen im 24-Stunden-Profil betragen am Tag vor dem Kontakt $0,26 \pm 0,18$ ng/ml und am Tag der Exposition $0,30 \pm 0,20$ ng/ml. Der größte

individuelle Anstieg der mittleren Serumkonzentration betrug $0,19$ ng/ml. Für alle Frauen lagen zu allen Messzeitpunkten die Testosteron-Konzentrationen im Normbereich ($< 0,09$ ng/ml). Der Unterschied der mittleren beziehungsweise maximalen Testosteron-Konzentrationen war zwischen dem Tag der Exposition und dem Tag davor bei einem Verhältnis von 106% (90%-Vertrauensintervall, 100%–113%) bzw. von 111% (90%-Vertrauensintervall, 99%–125%) nur minimal erhöht.

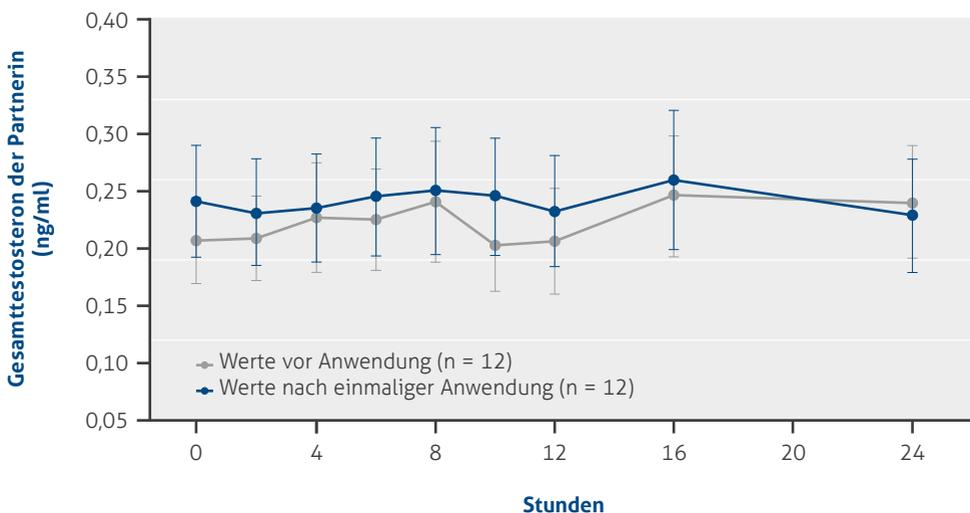


Abb. 54: Konzentrations-Zeit-Profile der Gesamttestosteron-Konzentrationen von Frauen, die 2 Stunden nachdem der männliche Partner 5 g Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g (4 Hübe) aufgetragen hatte (je 2 Hübe auf Oberarme und Schultern rechts und links) intensiven direkten Kontakt über 15 Minuten hatten, wobei die Anwendungsstellen mit einem langärmeligen T-Shirt bedeckt waren, im Vergleich zum Profil vor Exposition.²²²



Schwangere Frauen sollten Hautkontakt mit den Applikationsstellen von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g bei Männern vermeiden, da Testosteron dem Fötus schaden kann. Falls die nicht abgewaschene oder unbedeckte Haut, auf die Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g aufgetragen wurde, in direkten Kontakt mit der Haut einer schwangeren Frau kommt, sollte der ganze Kontaktbereich der Frau so schnell wie möglich mit Wasser und Seife abgewaschen werden. *In vitro*-Studien haben gezeigt, dass das restliche Testosteron durch Waschen mit Wasser und Seife von der Hautoberfläche entfernt wird.

Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g ist bei Mädchen und präpubertären Jungen weder indiziert noch wurde es in diesen Kollektiven klinisch untersucht.

6.5 Anwendung

Wie Testogel® 50 mg transdermales Gel im Beutel sollte auch Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g bzw. Testogel® 40,5 mg einmal täglich immer zur gleichen Zeit (vorzugsweise jeden Morgen) auf saubere, trockene, gesunde, intakte Haut aufgetragen werden. Wenn zur Applikationszeit gebadet oder geduscht wird, sollte Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g bzw. Testogel® 40,5 mg nach

dem Baden oder Duschen aufgetragen werden.

Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g bzw. Testogel® 40,5 mg sollte nur auf die Haut im Bereich beider Oberarme und Schultern aufgetragen werden (Abb. 55), da an diesen Stellen die Aufnahme von Testosteron ins Blut optimaler ist als beispielsweise von der Haut im Bauchbereich. Das Gel muss dabei in einer dünnen Schicht, d.h. möglichst großflächig, leicht auf die Haut aufgetragen werden. Es ist nicht notwendig, das Gel in die Haut einzureiben. Die Genitalien (Penis oder Skrotum) und die Brust sowie Hautstellen mit offenen Geschwüren, Wunden oder Reizungen sollten ausgespart bleiben, da der hohe Alkoholgehalt lokale Reizungen verursachen kann.

Die Hände sollten sofort nach dem Auftragen mit Wasser und Seife gewaschen werden, um das Risiko zu verringern, dass das Testosteron von den Händen auf andere Personen gelangt.

Das Applikationsareal sollte mit Kleidung abgedeckt werden, um das Risiko zu verringern, das mit einer passiven Übertragung von Testosteron auf andere (einschließlich Frauen und Kinder) verbunden ist.



Vor dem Anziehen sollte man Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g bzw. Testogel® 40,5 mg trocknen lassen. Bis zum Antrocknen ist Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g bzw. Testogel® 40,5 mg entflammbar. Das Gel sollte deshalb getrocknete sein, bevor der Anwender sich in der Nähe von offenen Flammen begibt oder raucht.

Zudem sollte mindestens 1 Stunde gewartet werden, bevor geduscht, gebadet oder geschwommen wird. Dadurch wird sichergestellt, dass das Testosteron optimal in den systemischen Kreislauf aufgenommen wurde, bevor der Wirkstoff von der Haut bzw. den oberen Schichten des Stratum corneum entfernt wird.

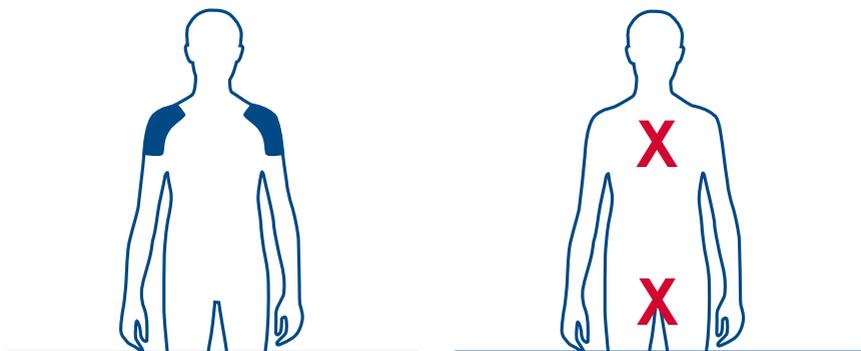


Abb. 55: Applikationsstelle(n) für Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g bzw. Testogel® 40,5 mg Beutel. In den rot markierten Bereichen (Brust, Genitalien) sollte Testogel® **nicht** aufgetragen werden.



- Die Anwendung aller drei Testogel®-Präparate hebt bei Männern mit Testosteron-Mangel den Testosteron-Spiegel innerhalb von 1 bis 2 Stunden in den Normbereich an, der eugonadale Spiegel wird bei den meisten Patienten über das gesamte Dosierungsintervall von 24 Stunden aufrechterhalten.
- Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g bzw. Testogel® 40,5 mg ist eine optimierte Variante von Testogel® 50 mg. Der Dosierspender ermöglicht zudem eine genauere Dosistitration. Durch die reduzierte Gelmenge im Vergleich zu Testogel® 50 mg ist die Anwenderfreundlichkeit verbessert und das Risiko der Testosteron-Übertragung reduziert.
- In Untersuchungen mit einer Behandlungsdauer von bis zu 1 Jahr wurde gezeigt, dass mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g bei ungefähr 80% der Männer die Testosteron-Werte konsistent im Normbereich liegen. Überhöhte Testosteron-Werte sind bei Anwendung der empfohlenen Dosierungen von 1 Hub (1,25 g Gel mit 20,25 mg Testosteron) bis 4 Hübe (5 g Gel mit 81 mg Testosteron) nicht zu befürchten.
- Klinische Untersuchungen belegen, dass mit Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g bzw. Testogel® 40,5 mg eine Dauertherapie erfolgreich durchgeführt werden kann.

Sobald der Testosteron-Spiegel den Normalbereich erreicht hat:

- Testogel® führt zu einer signifikanten Zunahme der **Libido und der sexuellen Aktivität**.
- Testogel® erhöht den Prozentanteil voll ausgebildeter Erektionen und die Zufriedenheit mit der Erektion.
- Testogel® verbessert die **Stimmung** und verringert die depressiven **Symptome** bei hypogonadalen Männern.
- Testogel® verringert die Gesamtkörperfettmasse sowie den Prozentanteil des **Körperfetts** und erhöht die **fettfreie Gesamtkörpermasse** als Maß der Muskelmasse.
- Testogel® erhöht die **Muskelkraft** in den Beinen und Armen bzw. der Brust.
- Testogel® erhöht die Serummarker für die **Knochenbildung** und senkt die Urinmarker für die Knochenresorption.
- Testogel® führt zu einer signifikanten Zunahme der **Knochenmineraldichte** und verbessert die trabekuläre Architektur.
- Mit Testogel® wurden eine Zunahme der **Muskelmasse und -kraft**, der Lebensqualität und der physischen Funktion bei älteren Männern mit Zeichen von Gebrechlichkeit bestimmt.



- Testogel® ist für Männer mit Übergewicht, metabolischem Syndrom oder Typ-2-Diabetes geeignet, bei denen ein Testosteron-Mangel gehäuft auftritt.
 - Testogel® ist bei Kurz- und Langzeitanwendung gut verträglich.
 - Bei ungeschütztem Kontakt mit den Anwendungsflächen von Testogel® kann Testosteron auf andere Personen übertragen werden. Durch Händewaschen mit Wasser und Seife sowie routinemäßige Vorsichtsmaßnahmen wie das Bedecken des Applikationsbereichs mit Kleidung oder Waschen beziehungsweise Duschen mit Wasser und Seife vor direktem Hautkontakt kann das Risiko, das mit einer passiven Übertragung von Testosteron auf andere (einschließlich Frauen und Kinder) verbunden ist, minimiert bzw. ganz vermieden werden.
 - Testogel® sollte bei Männern mit Brustkrebs oder bekanntem bzw. vermutetem Prostatakarzinom nicht angewendet werden. Testogel® ist für die Anwendung bei Frauen nicht indiziert und sollte bei Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten oder bei stillenden Frauen nicht angewendet werden. Testogel® kann den Fötus schädigen, wenn es an schwangere Frauen verabreicht wird.
 - Testogel® führt nicht zu konsistenten, klinisch relevanten Veränderungen der Prostatafunktion, ausgehend von den mittleren Veränderungen der PSA-Spiegel gegenüber Baseline-Werten, Änderungen bei den Harnflussmessungen und mittleren Veränderungen der IPSS-Scores. In Einzelfällen wurde unter der Behandlung mit Testogel® ein Prostatakarzinom entdeckt.
 - Hautreaktionen an der Applikationsstelle treten bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten auf und führen nur sehr selten zu einem Abbruch der Behandlung.
 - Testogel® kann mit Veränderungen des Lipidprofils im Serum (Hyperlipidämie, erhöhte Triglyzeride, erniedrigtes HDL) und mit einer Zunahme von Hämoglobin und Hämatokrit verbunden sein. Diese Wirkungen sind bei einer Testosteron-Therapie zu erwarten.
- Dieses Dokument ersetzt nicht die lokal freigegebene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation). Bitte beachten Sie die gesetzlich vorgeschriebenen Informationen ([Fachinformation](#) und [Beipackzettel](#)) zu Testogel® in der jeweils aktuellen Fassung.

8 REFERENZEN



- 1 Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(5): 1–30.
- 2 Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, et al. EAU-Leitlinie „Männlicher Hypogonadismus 2019“. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2020; 17 (2): 66-85.
- 3 Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology 2022.
- 4 Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of testosterone deficiency in men. *Aging Male.* 2021; 24(1): 119-138.
- 5 Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology.* 2020; 8(5): 970-987.
- 6 Dimopoulou C, Goulis DG, Corona G, et al. The complex association between metabolic syndrome and male hypogonadism. *Metabolism.* 2018; 86: 61-68.
- 7 Goebell PJ, Schnell O. Hypogonadismus bei Männern mit Typ-2-Diabetes. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2016; 25(1): 40–50.
- 8 Ebrahimi F, Christ-Crain M. Metabolic syndrome and hypogonadism—two peas in a pod. *Swiss Med Wkly.* 2016; 146: w14283.
- 9 Kumari N, Khan A, Shaikh U, et al. Comparison of Testosterone Levels in Patients With and Without Type 2 Diabetes. *Cureus* 2021; 13(7): e16288
- 10 Hackett G. Type 2 Diabetes and Testosterone Therapy. *World J Mens Health.* 2019; 37(1): 31-44.
- 11 Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stenhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract.* 2006; 60: 762–9.
- 12 Haring R, Völzke H, Steveling A, et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J.* 2010; 31(12): 1494-501.
- 13 Defeudis G, Mazzilli R, Tenuta M, et al. Erectile dysfunction and diabetes: A melting pot of circumstances and treatments. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022; 38(2): e3494.
- 14 Rey RA, Grinspon RP. Androgen Treatment in Adolescent Males With Hypogonadism. *Am J Mens Health.* 2020; 14(3): 1557988320922443. almert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med.* 2012; 366:443–53.
- 15 Gaudino R, De Filippo G, Bozzola E, et al. Current clinical management of constitutional delay of growth and puberty. *Ital J Pediatr.* 2022; 48(1): 45
- 16 Elliott J, Kelly SE, Millar AC, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; 7(11): e015284.
- 17 Wang C, Cunningham G, Dobs A, et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2085–98.



- 18 Saad F, Aversa A, Isidori AM, Zafalon L, Zitzmann M, Gooren L. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165: 675–85.
- 19 Sultan C, Paris F, Terouanne B, et al. Disorders linked to insufficient androgen action in male children. *Hum Reprod Update.* 2001; 7: 314–22.
- 20 Snyder PJ. Androgens. In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. Brunton LL (ed.), Lazo JS, Parker KL (associate eds.) McGraw-Hill New York, 2006; 1573–85.
- 21 Wilson CA, Davies DC. The control of sexual differentiation of the reproductive system and brain. *Reproduction.* 2007; 133: 331–59.
- 22 Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological actions of androgens. *Endocr Rev.* 1987; 8: 1–28.
- 23 Yin A, Swerdloff R. Treating hypogonadism in younger males. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11: 1529–40.
- 24 Viswanathan V, Eugster EA. Etiology and treatment of hypogonadism in adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2011; 58: 1181–200.
- 25 Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens in men—uses and abuses. *N Engl J Med.* 1996; 334: 707–14.
- 26 McBride JA, Carson CC, Coward RM. Diagnosis and management of testosterone deficiency. *Asian J Androl.* 2015; 17: 177–86.
- 27 Margo K, Winn R. Testosterone treatments: why, when, and how? *Am Fam Physician.* 2006; 73: 1591–8.
- 28 Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, et al. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174(3): R99–116.
- 29 Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, et al. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *Eur Urol.* 2017; 72(6): 1000–1011.
- 30 Zitzmann M, Cremers JF, Krallmann C, et al. The HEAT-Registry (HEmatopoietic Affection by Testosterone): comparison of a transdermal gel vs long-acting intramuscular testosterone undecanoate in hypogonadal men. *Aging Male* 2022; 25:134-144.
- 31 Zitzmann M. Testosterone, mood, behaviour and quality of life. *Andrology.* 2020; 8(6): 1598-1605.
- 32 Corona G, Vignozzi L, Sforza A, Maggi M. Risks and benefits of late onset hypogonadism treatment: an expert opinion. *World J Mens Health.* 2013; 31: 103–25.
- 33 Winters JS, Clark BJ. Testosterone synthesis, transport and metabolism. In: Bagatell C, Bremner WJ (eds.) *Androgens in health and disease.* Humana Press Inc, Totowa, NJ, 2003; 3–22.
- 34 Rommerts FFG. Testosterone: an overview of biosynthesis, transport, metabolism and non-genomic actions. In: Nieschlag E, Behre HM (eds.) *Testosterone – action, deficiency, substitution.* Cambridge University Press, Cambridge, 2004; 1–37.
- 35 Klocker H, Gromoll J, Cato ACB. The androgen receptor: molecular biology. In: Nieschlag E, Behre HM (eds.) *Testosterone – action, deficiency, substitution.* Cambridge University Press, Cambridge, 2004; 39–92.
- 36 Griffin JE, Wilson JD. Disorders of the testes and the male reproductive tract. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds.) *Williams textbook of endocrinology.* 10th ed. WB Saunders, Philadelphia, PA; 2003; 709–69.
- 37 Jayasena CN, Anderson RA, Llahana S, et al. Society for Endocrinology guidelines for testosterone replacement therapy in male hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Feb;96(2):200-219.



- 38 Grossmann M, Matsumoto AM. A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(3): 1067-1075.
- 39 Grossmann M. Androgen deficiency in older men. *Aust J Gen Pract.* 2019; 48(7): 446-450.
- 40 Zitzmann, M. Testosterontherapie im Alter bei Hypogonadismus und Komorbiditäten. *Internist.* 2020; 61: 549–557.
- 41 Khera M, Broderick GA, Carson CC 3rd, et al. Adult-Onset Hypogonadism. *Mayo Clin Proc.* 2016; 91: 908–26.
- 42 Saad F, Gooren LJ. The role of testosterone in the etiology and treatment of obesity, the metabolic syndrome, and diabetes mellitus type 2. *J Obes.* 2011. pii: 471584.
- 43 Fui MN, Dupuis P, Grossmann M. Lowered testosterone in male obesity: mechanisms, morbidity and management. *Asian J Androl.* 2014; 16: 223–31.
- 44 Svartberg J, Midtby M, Bonna KH, et al. The associations of age, lifestyle factors and chronic disease with testosterone in men: the Tromsø Study. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149: 145–52.
- 45 Liu PY, Handelsman DJ. Androgen therapy in non-gonadal disease. In: Nieschlag E, Behre HM (eds.) *Testosterone – action, deficiency, substitution.* Cambridge University Press, Cambridge, 2004; 445–95.
- 46 Kalyani RR, Gavini S, Dobs AS. Male hypogonadism in systemic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007; 36: 333–48.
- 47 Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract.* 2010; 64: 682–96.
- 48 Tenover JL. Male hormone replacement therapy including “andropause”. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998; 27: 969–87.
- 49 Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2005; 26: 833–76.
- 50 Weickhardt AJ, Doebele RC, Purcell WT, et al. Symptomatic reduction in free testosterone levels secondary to crizotinib use in male cancer patients. *Cancer.* 2013; 119: 2383–90.
- 51 Kelsey TW, Li LQ, Mitchell RT, et al. A validated age-related normative model for male total testosterone shows increasing variance but no decline after age 40 years. *PLoS One.* 2014; 9(10): e109346.
- 52 Travison TG, Araujo AB, Kupelian V, O'Donnell AB, McKinlay JB. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 549–55.
- 53 Kanabar R, Mazur A, Plum A, Schmied J. Correlates of testosterone change as men age. *Aging Male.* 2022; 25(1): 29-40.
- 54 Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, McKinlay JB. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 5920–6.
- 55 Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 4241–7.
- 56 Wu FC, Tajar A, Beynon JM; EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010; 363: 123–35.
- 57 Hall SA, Araujo AB, Esche GR, et al. Treatment of symptomatic androgen deficiency: results from the Boston Area Community Health Survey. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 1070–6.



- 58 Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2021; 9(1): 145-167.
- 59 Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 622–6.
- 60 Zitzmann M. Zu selten diagnostiziert. Das Klinefelter-Syndrom erkennen und behandeln. *hautnah dermatologie* 2022; 38 (3): 38-40..
- 61 Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract*. 2006; 60: 762–9.
- 62 Schneider HJ, Sievers C, Klotsche J, et al. Prevalence of low male testosterone levels in primary care in Germany: cross-sectional results from the DETECT study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 70: 446–54.
- 63 Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994; 151: 54–61.
- 64 Somani B, Khan S, Donat R. Screening for metabolic syndrome and testosterone deficiency in patients with erectile dysfunction: results from the first UK prospective study. *BJU Int*. 2010; 106: 688–90.
- 65 Shabsigh R, Arver S, Channer KS, et al. The triad of erectile dysfunction, hypogonadism and the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract*. 2008; 62: 791–8.
- 66 Zitzmann M, Kliesch S. Erektile Dysfunktion beim Diabetiker – aktuelle Diagnostik und Therapie. *Akt Urol* 2015; 46-303–8.
- 67 Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, et al. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 3908–15.
- 68 Meier C, Nguyen TV, Handelsman DJ, et al. Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 47–54.
- 69 LeBlanc ES, Nielson CM, Marshall LM, et al; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. The effects of serum testosterone, estradiol, and sex hormone binding globulin levels on fracture risk in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 3337–46.
- 70 Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev*. 1995; 16: 87–116.
- 71 Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1016–25.
- 72 Feldman HA, Longcope C, Derby CA et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 589–98.
- 73 Travison TG, Shackelton R, Araujo AB, et al. The natural history of symptomatic androgen deficiency in men: onset, progression, and spontaneous remission. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56: 831–9.
- 74 Travison TG, Araujo AB, O'Donnell AB, Kupelian V, McKinlay JB. A population-level decline in serum testosterone levels in American men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 196–202.
- 75 Harman SM, Metter EJ, Tobin JD et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724–31.
- 76 Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, et al; Endocrine Society. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 3671–89.



- 77 Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2289–304.
- 78 Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1036–41.
- 79 Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care*. 2000; 23: 490–4.
- 80 Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL; Rancho Bernardo Study. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care*. 2002; 25: 55–60.
- 81 Schipf S, Haring R, Friedrich N, et al. Low total testosterone is associated with increased risk of incident type 2 diabetes mellitus in men: results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Aging Male*. 2011; 14: 168–75.
- 82 Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care*. 2007; 30: 911–7.
- 83 Wittert G, Bracken K, Robledo KP, et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9(1): 32-45.
- 84 Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007; 14: 226–34.
- 85 Muraleedharan V, Jones TH. Testosterone and the metabolic syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2010; 1: 207–23.
- 86 Grossmann M. Testosterone and glucose metabolism in men: current concepts and controversies. *J Endocrinol*. 2014; 220: R37–55.
- 87 Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ. Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 3813–7.
- 88 Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:4335–43.
- 89 Biglia A, Blanco JL, Martínez E, et al. Gynecomastia among HIV-infected patients is associated with hypogonadism: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 1514–9.
- 90 Jockenhövel F. Testosterone therapy – what, when and to whom? *Aging Male*. 2004; 7: 319–24.
- 91 Nieschlag E. Testosteron: neue Präparate – neue Daten. *Ars Medici*. 2010; 21: 871–5.
- 92 Romerius P, Stahl O, Moëll C, et al. Hypogonadism risk in men treated for childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 4180–6.
- 93 Mahmoud AM, Goemaere S, El-Garem Y, et al. Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function in community-dwelling elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 179–84.
- 94 Travison TG, Morley JE, Araujo AB, O'Donnell AB, McKinlay JB. The relationship between libido and testosterone levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 2509–13.



- 95 Corona G, Rastrelli G, Ricca V, et al. Risk factors associated with primary and secondary reduced libido in male patients with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2013; 10: 1074–89.
- 96 Corona G, Bianchini S, Sforza A, et al. Hypogonadism as a possible link between metabolic diseases and erectile dysfunction in aging men. *Hormones (Athens).* 2015; 14: 569–78.
- 97 Giannoulis MG, Martin FC, Nair KS, et al. Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? *Endocr Rev.* 2012; 33: 314–77.
- 98 Westley CJ, Amdur RL, Irwig MS. High Rates of Depression and Depressive Symptoms among Men Referred for Borderline Testosterone Levels. *J Sex Med.* 2015; 12: 1753–60.
- 99 Rabijewski M, Papierska L, Kuczerowski R, Piątkiewicz P. Hormonal determinants of the severity of andropausal and depressive symptoms in middle-aged and elderly men with prediabetes. *Clin Interv Aging.* 2015; 10: 1381–91.
- 100 Gooren LJ, Behre HM, Saad F, Frank A, Schwerdt S. Diagnosing and treating testosterone deficiency in different parts of the world. Results from global market research. *Aging Male.* 2007; 10: 173–81.
- 101 Gooren LJ, Behre HM. Diagnosing and treating testosterone deficiency in different parts of the world: changes between 2006 and 2010. *Aging Male.* 2012; 15: 22–7.
- 102 Nieschlag E, Behre HM, Bouchard P, et al. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Hum Reprod Update.* 2004; 10: 409–19.
- 103 Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 2430–9.
- 104 Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 405–13.
- 105 Rosner W, Vesper H; Endocrine Society; American Association for Clinical Chemistry; American Association of Clinical Endocrinologists; Androgen Excess/PCOS Society; American Society for Bone and Mineral Research; American Society for Reproductive Medicine; American Urological Association; Association of Public Health Laboratories; Endocrine Society; Laboratory Corporation of America; North American Menopause Society; Pediatric Endocrine Society. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 4542–8.
- 106 Crawford ED, Barqawi AB, O'Donnell C, Morgentaler A. The association of time of day and serum testosterone concentration in a large screening population. *BJU Int.* 2007; 100: 509–13.
- 107 Guay A, Miller MG, McWhirter CL. Does early morning versus late morning draw time influence apparent testosterone concentration in men aged > or =45 years? Data from the Hypogonadism In Males study. *Int J Impot Res.* 2008; 20: 162–7.
- 108 Cunningham GR, Stephens-Shields AJ, et al. Testosterone Treatment and Sexual Function in Older Men With Low Testosterone Levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101: 3096–104.
- 109 Giagulli VA, Triggiani V, Corona G, et al. Evidence-based medicine update on testosterone replacement therapy (TRT) in male hypogonadism: focus on new formulations. *Curr Pharm Des.* 2011; 17: 1500–11.



- 110 Bolona ER, Uraga MV, Haddad RM, et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82: 20–8.
- 111 Corona G, Isidori AM, Buvat J, Aversa A, Rastrelli G, Hackett G, Rochira V, Sforza A, Lenzi A, Mannucci E, Maggi M. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. *J Sex Med.* 2014; 11: 1577–92.
- 112 Zarrouf FA, Artz S, Griffith J, Sirbu C, Kommor M. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract.* 2009; 15: 289–305.
- 113 Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 2011–6.
- 114 Drop SL, De Waal WJ, De Muinck Keizer-Schrama SM. Sex steroid treatment of constitutionally tall stature. *Endocr Rev.* 1998; 19: 540–58.
- 115 Reinehr T, Gueldensupp M, Wunsch R, Bramswig JH. Treatment of tall stature in boys: comparison of two different treatment regimens. *Horm Res Paediatr.* 2011; 76: 343–7.
- 116 Isaacs JT, and Denmeade SR Testosterone and the prostate. In: Nieschlag E, Behre HM (eds.) Testosterone – action, deficiency, substitution. Cambridge University Press, Cambridge, 2012; 268–291.
- 117 Cui Y, Zong H, Yan H, Zhang Y. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014; 17: 132–43.
- 118 Boyle P, Koehlin A, Bota M, et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate-specific antigen (PSA) level: a meta-analysis. *BJU Int.* 2016; 118: 731–741.
- 119 Kohn TP, Mata DA, Ramasamy R, Lipshultz LI. Effects of Testosterone Replacement Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016; 69: 1083–90.
- 120 Corona G, Sforza A, Maggi M. Testosterone replacement therapy: Long-term safety and efficacy. *World J Mens Health* 2017; 35: 65–76.
- 121 Calof OM, Singh AB, Lee ML, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005; 60: 1451–7.
- 122 Crawford ED, Poage W, Nyhuis A, et al. Effects of Testosterone Level on Lower Urinary Tract Symptoms. *Am J Mens Health.* 2016; 10: 440–2.
- 123 Brawer MK. Androgen supplementation and prostate cancer risk: strategies for pretherapy assessment and monitoring. *Rev Urol.* 2003;5 Suppl 1: S29–33.
- 124 Johannsson G, Gibney J, Wolthers T, Leung KC, Ho KK. Independent and combined effects of testosterone and growth hormone on extracellular water in hypopituitary men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3989–94.
- 125 Pitteloud N, Dwyer AA, DeCruz S, et al. Inhibition of luteinizing hormone secretion by testosterone in men requires aromatization for its pituitary but not its hypothalamic effects: evidence from the tandem study of normal and gonadotropin-releasing hormone-deficient men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 784–91.
- 126 Veldhuis JD, Keenan DM, Liu PY, et al. The aging male hypothalamic-pituitary-gonadal axis: pulsatility and feedback. *Mol Cell Endocrinol.* 2009; 299: 14–22.
- 127 Handelsman DJ, Conway AJ, Howe CJ, Turner L, Mackey MA. Establishing the minimum effective dose and additive effects of depot progestin in suppression of human spermatogenesis by a testosterone depot. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 4113–21.



- 128 Rolf C, Nieschlag E. Potential adverse effects of long-term testosterone therapy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1998; 12: 521–34.
- 129 Rhoden EL, Morgentaler A. Treatment of testosterone-induced gynecomastia with the aromatase inhibitor, anastrozole. *Int J Impot Res.* 2004; 16: 95–7.
- 130 Barbonetti A, D'Andrea S, Francavilla S. Testosterone replacement therapy. *Andrology.* 2020; 8(6):1551–1566.
- 131 Gooren LJ, Bunck MC. Androgen replacement therapy: present and future. *Drugs.* 2004; 64: 1861–91.
- 132 Srinivas-Shankar U, Wu FC. Drug insight: testosterone preparations. *Nat Clin Pract Urol.* 2006; 3: 653–65.
- 133 Aydogdu A, Swerdloff RS. Emerging medication for the treatment of male hypogonadism. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2016; 21: 255–66.
- 134 Behre HM and Nieschlag E. Testosterone preparations for clinical use in males. In: Nieschlag E, Behre HM (eds). *Testosterone – action, deficiency, substitution.* Cambridge University Press, Cambridge, 2012; 309.
- 135 Yin AY, Htun M, Swerdloff RS, et al. Reexamination of pharmacokinetics of oral testosterone undecanoate in hypogonadal men with a new self-emulsifying formulation. *J Androl.* 2012; 33: 190–201.
- 136 Ebert T, Jockenhövel F, Morales A, Shabsigh R. The current status of therapy for symptomatic late onset hypogonadism with transdermal testosterone gel. *Eur Urol.* 2005; 47: 137–46.
- 137 Yassin AA, Haffejee M. Testosterone depot injection in male hypogonadism: a critical appraisal. *Clin Interv Aging.* 2007; 2: 577–90.
- 138 Dobs AS, Meikle AW, Arver S, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 3469–78.
- 139 Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male.* 2009; 12(1): 5–12.
- 140 McCullough A. A review of testosterone pellets in the treatment of hypogonadism. *Curr Sex Health Rep.* 2014; 6: 265–9.
- 141 Rotker KL, Alavian M, Nelson B, et al. Association of subcutaneous testosterone pellet therapy with developing secondary polycythemia. *Asian J Androl.* 2018; 20(2): 195–199.
- 142 Abadilla KA, Dobs AS. Topical testosterone supplementation for the treatment of male hypogonadism. *Drugs.* 2012; 72: 1591–603.
- 143 Wittert GA, Harrison RW, Buckley MJ, Włodarczyk J. An open-label, phase 2, single centre, randomized, crossover design bioequivalence study of AndroForte 5 testosterone cream and Testogel® 1% testosterone gel in hypogonadal men: study LP101. *Andrology.* 2016; 4: 41–5.
- 144 Wang C, Ilani N, Arver S, et al. Efficacy and safety of the 2% formulation of testosterone topical solution applied to the axillae in androgen-deficient men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75: 836–43.
- 145 Brock G, Heiselman D, Maggi M, Kim SW, et al. Effect of Testosterone Solution 2% on Testosterone Concentration, Sex Drive and Energy in Hypogonadal Men: Results of a Placebo Controlled Study. *J Urol.* 2016; 195: 699–705.
- 146 Wu F, Zitzmann M, Heiselman D, et al. Demographic and Clinical Correlates of Patient-Reported Improvement in Sex Drive, Erectile Function, and Energy With Testosterone Solution 2%. *J Sex Med.* 2016; 13: 1212–9.
- 147 Lakshman KM, Basaria S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging.* 2009; 4: 397–12.



- 148 Grober ED, Khera M, Soni SD, Espinoza MG, Lipshultz LI. Efficacy of changing testosterone gel preparations (AndroGel or Testim) among suboptimally responsive hypogonadal men. *Int J Impot Res.* 2008; 20: 213–7.
- 149 Marbury T, Hamill E, Bachand R, et al. Evaluation of the pharmacokinetic profiles of the new testosterone topical gel formulation, Testim, compared to AndroGel. *Biopharm Drug Dispos.* 2003; 24: 115–20.
- 150 Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010; 363: 109–22.
- 151 Olsson H, Sandström R, Neijber A, Carrara D, Grundemar L. Pharmacokinetics and bioavailability of a new testosterone gel formulation in comparison to Testogel® in healthy men. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2014; 3: 358–64.
- 152 Dobs A, Norwood P, Potts S, et al. Testosterone 2% gel can normalize testosterone concentrations in men with low testosterone regardless of body mass index. *J Sex Med.* 2014; 11: 857–64.
- 153 de Ronde W. Hyperandrogenism after transfer of topical testosterone gel: case report and review of published and unpublished studies. *Hum Reprod.* 2009; 24: 425–8.
- 154 Brachet C, Vermeulen J, Heinrichs C. Children's virilization and the use of a testosterone gel by their fathers. *Eur J Pediatr.* 2005; 164: 646–7.
- 155 Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 4500–10.
- 156 Wang C, Berman N, Longstreth JA et al. Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: Application of gel at one site versus four sites: A general clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 964–969.
- 157 Kaufman JM, T'Sjoen G, Vermeulen A. Androgens in male senescence. In: Nieschlag E, Behre HM (eds.) *Testosterone – action, deficiency, substitution.* Cambridge University Press, Cambridge, 2004; 497–541.
- 158 White CM, Ferraro-Borgida MJ, Moyna NM, et al. The pharmacokinetics of intravenous testosterone in elderly men with coronary artery disease. *J Clin Pharmacol.* 1998; 38: 792–7.
- 159 Thigpen AE, Silver RI, Guileyardo JM, et al. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 alpha-reductase isozyme expression. *J Clin Invest.* 1993; 92: 903–10.
- 160 Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 296: 2351–61.
- 161 Liu ZH, Kanjo Y, Mizutani S. Urinary excretion rates of natural estrogens and androgens from humans, and their occurrence and fate in the environment: a review. *Sci Total Environ.* 2009; 407: 4975–85.
- 162 Swerdloff RS, Pak Y, Wang C, et al. Serum testosterone (T) level variability in T gel-treated older hypogonadal men: Treatment monitoring implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 3280–7.
- 163 Brock G, Heiselman D, Knorr J, et al. 9-Month Efficacy and Safety Study of Testosterone Solution 2% for Sex Drive and Energy in Hypogonadal Men. *J Urol.* 2016; 196: 1509–1515.
- 164 Wang C, Swerdloff RS, Iranmesh A et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle, strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2839–53.
- 165 Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 639–50.



- 166 Behre HM, Tammela TL, Arver S, et al; European Testogel® Study Team. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of testosterone gel on body composition and health-related quality-of-life in men with hypogonadal to low-normal levels of serum testosterone and symptoms of androgen deficiency over 6 months with 12 months open-label follow-up. *Aging Male*. 2012; 15: 198–207.
- 167 Snyder PJ, Ellenberg SS, Cunningham GR, et al. The Testosterone Trials: Seven coordinated trials of testosterone treatment in elderly men. *Clin Trials*. 2014; 11: 362–375.
- 168 Basaria S, Harman SM, Travison TG, et al. Effects of Testosterone Administration for 3 Years on Sub-clinical Atherosclerosis Progression in Older Men With Low or Low-Normal Testosterone Levels: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015; 314: 570–81.
- 169 Finkelstein JS, Lee H, Burnett-Bowie SA, et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1011–22.
- 170 Sattler FR, Castaneda-Sceppa C, Binder EF, et al. Testosterone and growth hormone improve body composition and muscle performance in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 1991–2001.
- 171 Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al.; Testosterone Trials Investigators. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med*. 2016; 374: 611–24.
- 172 Kalinchenko S, Vishnevskiy EL, Koval AN, Mskhalaya GJ, Saad F. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: a pilot study. *Aging Male*. 2008; 11: 57–61.
- 173 O'Connell MD, Roberts SA, Srinivas-Shankar U, et al. Do the effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life persist six months after treatment in intermediate-frail and frail elderly men? *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 454–8.
- 174 Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol*. 2004; 172: 658–63.
- 175 Shabsigh R, Rajfer J, Aversa A, et al. The evolving role of testosterone in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Clin Pract*. 2006; 60: 1087–92.
- 176 Rosenthal BD, May NR, Metro MJ, Harkaway RC, Ginsberg PC. Adjunctive use of AndroGel (testosterone gel) with sildenafil to treat erectile dysfunction in men with acquired androgen deficiency syndrome after failure using sildenafil alone. *Urology*. 2006; 67: 571–4.
- 177 Greenstein A, Mabjeesh NJ, Sofer M, et al. Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed? *J Urol*. 2005; 173: 530–2.
- 178 Amiaz R, Pope HG Jr, Mahne T, et al. Testosterone gel replacement improves sexual function in depressed men taking serotonergic antidepressants: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Sex Marital Ther*. 2011; 37: 243–54.
- 179 Buvat J, Montorsi F, Maggi M, et al. Hypogonadal men nonresponders to the PDE5 inhibitor tadalafil benefit from normalization of testosterone levels with a 1% hydroalcoholic testosterone gel in the treatment of erectile dysfunction (TADTEST study). *J Sex Med*. 2011; 8:284–93.



- 180 Pope HG Jr, Cohane GH, Kanayama G, Siegel AJ, Hudson JI. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2003; 160:105–11.
- 181 Pope HG Jr, Amiaz R, Brennan BP, et al. Parallel-group placebo-controlled trial of testosterone gel in men with major depressive disorder displaying an incomplete response to standard antidepressant treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30:126–34.
- 182 Okun MS, Walter BL, McDonald WM, Tenover JL, Green J, Juncos JL, DeLong MR. Beneficial effects of testosterone replacement for the nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2002; 59:1750–3.
- 183 Okun MS, Fernandez HH, Rodriguez RL, et al. Testosterone therapy in men with Parkinson disease: results of the TEST-PD Study. *Arch Neurol*. 2006; 63:729–35.
- 184 Sicotte NL, Giesser BS, Tandon V, et al. Testosterone treatment in multiple sclerosis: a pilot study. *Arch Neurol*. 2007; 64:683–8.
- 185 Kurth F, Luders E, Sicotte NL, et al. Neuroprotective effects of testosterone treatment in men with multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2014; 4:454–60.
- 186 Samaras K. Metabolic consequences and therapeutic options in highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-1 infection. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61:238–45.
- 187 Bhasin S, Parker RA, Sattler F; AIDS Clinical Trials Group Protocol A5079 Study Team. Effects of testosterone supplementation on whole body and regional fat mass and distribution in human immunodeficiency virus-infected men with abdominal obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:1049–57.
- 188 Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, et al. Effects of transdermal testosterone gel on bone turnover markers and bone mineral density in hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 54:739–50.
- 189 Benito M, Vasilic B, Wehrli FW, et al. Effect of testosterone replacement on trabecular architecture in hypogonadal men. *J Bone Miner Res*. 2005; 20:1785–91.
- 190 Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:2560–75.
- 191 Su JJ, Park SK, Hsieh TM. The effect of testosterone on cardiovascular disease: a critical review of the literature. *Am J Mens Health*. 2014; 8:470–91.
- 192 Desroches B, Kohn TP, Welliver C, Pastuszak AW. Testosterone therapy in the new era of Food and Drug Administration oversight. *Transl Androl Urol*. 2016; 5:207–12.
- 193 Brockman JT, Morris TD. Evaluation of phototoxicity of a testosterone hydroalcoholic gel in humans. Data on file, Lab. Besins International, 1999.
- 194 Becker N. Die Epidemiologie des Prostatakarzinoms. *Radiologe*. 2011; 51:922–9.
- 195 Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349:366–81.
- 196 Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100:170–83.
- 197 Debuynne FM, Behre HM, Roehrborn CG, et al. RHYME Investigators. Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms: prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men. *BJU Int*. 2016 Jul 13. doi: 10.1111/bju.13578.



- 198 Jones SD Jr, Dukovac T, Sangkum P, et al. Erythrocytosis and Polycythemia Secondary to Testosterone Replacement Therapy in the Aging Male. *Sex Med Rev.* 2015; 3: 101–12.
- 199 Aghazadeh M, Pastuszak AW, Johnson WG, et al. Elevated Dihydrotestosterone is Associated with Testosterone Induced Erythrocytosis. *J Urol.* 2015; 194: 160–5.
- 200 Salter CA, Mulhall JP. Guideline of guidelines: testosterone therapy for testosterone deficiency. *BJU Int.* 2019; 124(5): 722-729.
- 201 Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol.* 2018; 200(2): 423-432.
- 202 Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82: 29–39.
- 203 Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 1674–81.
- 204 Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D, Kaufman JM. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart.* 2011; 97: 870–5.
- 205 Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One.* 2014; 9(1): e85805.
- 206 European Medicines Agency. No consistent evidence of an increased risk of heart problems with testosterone medicines. 21 Nov 2014. www.ema.europa.eu/en/news/no-consistent-evidence-increased-risk-heart-problems-testosterone-medicines
- 207 Goodman N, Guay A, Dandona P, et al. AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology: Position Statement on the association of testosterone and cardiovascular risk. *Endocr Pract.* 2015; 21: 1066–73.
- 208 Yeap BB. Sex steroids and cardiovascular disease. *Asian J Androl.* 2014; 16: 239–47.
- 209 Morgentaler A, Miner MM, Caliber M, et al. Testosterone therapy and cardiovascular risk: advances and controversies. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90: 224–51.
- 210 Kelly DM, Jones TH. Testosterone and cardiovascular risk in men. *Front Horm Res.* 2014; 43:1–20.
- 211 Carrasco D, Prieto M, Pallardó L, et al. Multiple hepatic adenomas after longterm therapy with testosterone enanthate. Review of the literature. *J Hepatol.* 1985; 1: 573–8.
- 212 Brockman JT, Wright KE. A study to determine changes in serum androgen levels in female partners of men using transdermal testosterone gel. Data on file, Lab. Besins International, 1999.
- 213 Mazer N, Fisher D, Fischer J, et al. Transfer of transdermally applied testosterone to clothing: a comparison of a testosterone patch versus a testosterone gel. *J Sex Med.* 2005; 2: 227–34.
- 214 Data on file at BESINS HEALTHCARE
- 215 Miller J, Britto M, Fitzpatrick S, et al. Pharmacokinetics and relative bioavailability of absorbed testosterone after administration of a 1.62% testosterone gel to different application sites in men with hypogonadism. *Endocr Pract.* 2011; 17: 574–83.
- 216 Stahlman J, Britto M, Fitzpatrick S, et al. Effects of skin washing on systemic absorption of testosterone in hypogonadal males after administration of 1.62% testosterone gel. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28: 271–9.



- 217 Steidle C, Schwartz S, Jacoby K, et al. North American AA2500 T Gel Study Group. AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 2673–81.
- 218 Kaufman JM, Miller MG, Garwin JL, et al. Efficacy and safety study of 1.62% testosterone gel for the treatment of hypogonadal men. *J Sex Med.* 2011; 8: 2079–89.
- 219 Kaufman JM, Miller MG, Fitzpatrick S, et al. One-year efficacy and safety study of a 1.62% testosterone gel in hypogonadal men: results of a 182-day open-label extension of a 6-month double-blind study. *J Sex Med.* 2012; 9: 1149–61.
- 220 Morgentaler A, Benesh JA, Denes BS, et al. Factors influencing prostate-specific antigen response among men treated with testosterone therapy for 6 months. *J Sex Med.* 2014; 11: 2818–25.
- 221 Stahlman J, Britto M, Fitzpatrick S, et al. Effect of application site, clothing barrier, and application site washing on testosterone transfer with a 1.62% testosterone gel. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28: 281–90.
- 222 Stahlman J, Britto M, Fitzpatrick S, et al. Serum testosterone levels in non-dosed females after secondary exposure to 1.62% testosterone gel: effects of clothing barrier on testosterone absorption. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28: 291–301.
- 223 Middleton T, Turner L, Fennell C, Savkovic S, Jayadev V, Conway AJ, Handelsman DJ. Complications of injectable testosterone undecanoate in routine clinical practice. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172(5): 511–7.



Besins Healthcare Germany GmbH
Mariendorfer Damm 3, 12099 Berlin
Medizinischer Infoservice:
Telefon: 0800 000 4507

www.besins-healthcare.de · www.hormonspezialisten.de

Besins Healthcare Germany GmbH, Berlin. Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g Gel / Testogel® 40,5 mg transdermales Gel im Beutel. Wirkstoff: Testosteron. Verschreibungspflichtig. **Zus.:** 1 g Testogel Dosiergel enth. 16,2 mg Testosteron. Eine Betätigung der Dosierpumpe liefert 1,25 g Gel, das 20,25 mg Testosteron enthält. 1 Beutel Testogel 40,5 mg mit 2,5 g Gel enth. 40,5 mg Testosteron (entspr. 16,2 mg/g). Sonst. Bestandt.: Carbomer 980, Isopropylmyristat (Ph. Eur.), Ethanol 96 %, Natriumhydroxid, gereinigtes Wasser. **Anw.:** Testosteronersatztherapie bei männlichem Hypogonadismus, wenn der Testosteronmangel klinisch u. labormedizinisch bestätigt wurde. **Gegenanz.:** Bekanntes Prostatakarzinom od. Brustkrebs bzw. entsprechender Verdacht; Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff od. einen der sonst. Bestandteile. **Nebenw.:** Testogel Dosiergel: psychische Störungen, Hautreaktionen an der Applikationsstelle, emotionale Symptome (Stimmungsschwank., affektive Störung, Wut, Aggression, Ungeduld, Schlaflosigkeit, abnorme Träume, gesteigerte Libido), Hautreaktionen (Akne, Alopezie, trockene Haut, Hautläsionen, Kontaktdermatitis, veränderte Haarfarbe, Hautausschlag, Überempfindlichkeit an der Applikationsstelle, Juckreiz an der Applikationsstelle), erhöhte PSA-, Hämatokrit-, Hämoglobin-Werte, maligne Hypertonie, Hitzewallungen, Venenentzünd., Durchfall, Blähungen, Schmerzen im Mund, Gynäkomastie, Brustwarzenbeschwerden, Hodenschmerzen, häufigere Erektionen, eindrückbares Ödem. Testogel 40,5 mg: Hautreaktionen (Reaktionen an der Anwendungsstelle, Erytheme, Akne, trockene Haut), Stimmungsschwankungen, Schwindel, Parästhesie, Amnesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Diarrhoe, Haarausfall, Nesselsucht, Gynäkomastie (kann persistieren; häufig bei Pat., die wg. Hypogonadismus behandelt werden), Mastodynie, Prostatabeschwerden, Kopfschmerzen, Veränderungen von Laborwerten (Polyzythämie, Lipide), Hämatokrit-, Erythrozyten-, Hämoglobinstieg. Nach d. Markteinführung identifizierte bzw. in d. Literatur berichtete Nebenw. nach oraler, parenteraler od. transdermaler Anwend. v. Testosteron: Hämatokrit-, Erythrozyten-, Hämoglobinstieg, Neoplasien in d. Leber, Priapismus, Gelbsucht, abnorme Leberfunktionstests, Prostatakarzinom (keine schlüssigen Daten), Gewichtszunahme, Elektrolytveränderungen (Retention von Natrium, Chlorid, Kalium, Calcium, anorganischen Phosphaten u. Wasser) bei längerer Behandlung u./od. hoher Dosierung, Nervosität, Depression, Feindseligkeit, Schlafapnoe, Akne, Seborrhoe, Glatzenbildung, Muskelkrämpfe, Harnverhalten, Libidoveränderungen, häufigere Erektionen, reversible Unterdrückung od. Verringerung der Spermatogenese u. Verkleinerung der Hoden bei Therapie mit hohen Dosen Testosteron, Prostataanomalien, Wasserretention u. Ödeme (bei langfristiger Therapie od. Therapie mit hohen Dosen Testosteron), Überempfindlichkeitsreaktionen. Aufgrund des Alkoholgehaltes können häufige Anwendungen Hautreizungen u. trockene Haut hervorrufen. **Warnhinw.:** Testogel Dosiergel enthält 0,9 g Alkohol (Ethanol) pro Dosis von 1,25 g Gel. Testogel 40,5 mg enthält 1,81 g Alkohol (Ethanol) pro Beutel mit 2,5 g Gel. Packungsbeilage beachten. **Weit. Hinw. s. Fach- u. Gebrauchsinfo. Stand: 11/2021, Vers. 1.0**

