

Prüfplan

Vergleich der klinischen und metabolischen Effekte von Estradiol und Testosteron bei erwachsenen gonadektomierten Patientinnen mit 46, XY DSD bei kompletter Androgenresistenz (CAIS)

Studienkurzbezeichnung:

CAIS

Studiennummer: UK_S-H_08_0006

EudraCT-Nr: 2010-021790-37

Version 2.0 vom 28.06.2011

Sponsor:	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck
Leiter der klinischen Prüfung (LKP):	Prof. Dr. med. Olaf Hiort Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck

Studienkontakt: Dr. med. Wiebke Birnbaum
E-Mail: cais_studie@paedia.ukl.mu-luebeck.de
Tel.: 0451 / 500 - 5134

Vertraulich

Die Informationen im vorliegenden Prüfplan sind streng vertraulich zu behandeln. Der Prüfplan dient ausschließlich der Anleitung für die klinische Prüfung und darf Personen und Institutionen, die nicht mit der klinischen Prüfung befasst sind, nicht zugänglich gemacht werden. Eine Verwendung des Prüfplans für andere Zwecke darf nur nach Erteilung einer schriftlichen Genehmigung durch den Leiter der klinischen Prüfung erfolgen.

INHALTSVERZEICHNIS

1. ALLGEMEINE INFORMATIONEN	4
1.1 VERANTWORTLICHE PERSONEN, INSTITUTIONEN UND GREMIEN	4
1.2 UNTERSCHRIFTENSEITE	9
1.3 ZUSAMMENFASSUNG (SYNOPSIS)	10
1.4 ABLAUFSCHEMA (FLOW CHART)	13
1.5 ABKÜRZUNGEN / AKRONYME	14
2. EINLEITUNG.....	15
2.1 HINTERGRUND UND RATIONALE	15
2.2 NUTZEN-RISIKO-ABWÄGUNG	16
3. STUDIENZIELE	17
3.1 PRIMÄRES STUDIENZIEL.....	17
3.2 SEKUNDÄRE STUDIENZIELE	17
3.3 WISSENSCHAFTLICHES BEGLEITPROGRAMM.....	17
4. STUDIENDESIGN.....	17
5. AUSWAHL DER PRÜFZENTREN UND DER PRÜFUNGSTEILNEHMERINNEN.....	18
5.1 AUSWAHL DER PRÜFZENTREN	18
5.2 AUSWAHL DER PRÜFUNGSTEILNEHMERINNEN	19
5.2.1 Einschlusskriterien	19
5.2.2 Ausschlusskriterien.....	19
6. AUFNAHME, REGISTRIERUNG UND RANDOMISIERUNG	19
7. STUDIENMEDIKATION UND BEHANDLUNGSPLAN.....	20
7.1 STUDIENMEDIKATION	20
7.1.1 Prüfpräparate	20
7.1.2 Herstellung, Randomisation, Verblindung, Kennzeichnung	27
7.1.3 Lagerung, Aus- und Rückgabe sowie Dokumentation (Drug accountability).....	27
7.2 PATIENTENBEHANDLUNG.....	27
7.2.1 Behandlungsplan	27
7.2.2 Dosismodifikation und Therapieverschiebung.....	28
7.2.3 Kontrolle der Patienten-Compliance.....	28
7.2.4 Erlaubte und nicht zulässige Begleitmedikation(en) bzw. Begleitbehandlung(en).....	28
7.2.5 Reguläres Ende der Behandlung / der Studienteilnahme	28
7.2.6 Entblindung	29
7.2.7 Vorzeitiges Ausscheiden einer Probandin aus der Studie.....	29
8. STUDIENABLAUF UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN	29
8.1 EINGANGSUNTERSUCHUNGEN	29
8.2 UNTERSUCHUNGEN IM VERLAUF	30
8.3 ABSCHLUSSUNTERSUCHUNGEN.....	30
8.4 ZENTRALE DIAGNOSTIK	31
9. BEWERTUNG DER WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT	33
9.1 BEWERTUNG DER WIRKSAMKEIT	33
9.2 BEWERTUNG DER SICHERHEIT	34
9.2.1 Unerwünschte Ereignisse	34
9.2.1.1 Definitionen	34
9.2.1.2 Dokumentation und Bewertung von unerwünschten Ereignissen.....	35
9.2.1.3 Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	36
9.2.1.4 Zweitbewertung und Weitermeldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.....	36
9.2.2 Laborparameter.....	37
9.2.3 Sicherheitsmonitoring.....	37
9.2.4 Sonstige Kriterien zur Beurteilung der Sicherheit.....	37

10. DAUER DER STUDIE / STUDIENABBRUCH.....	38
10.1 DAUER DER STUDIE	38
10.2 VORZEITIGES STUDIENENDE / STUDIENABBRUCH	38
10.2.1 Vorzeitiges Ausscheiden einer Probandin	38
10.2.2 Abbruch der Studie in einem Prüfzentrum.....	38
10.2.3 Vorzeitiges Schließen der gesamten Studie.....	38
10.3 DEFINITION DES STUDIENENDES	38
11. STATISTISCHE METHODEN.....	38
11.1 ZIELGRÖÙE UND STATISTISCHE HYPOTHESE	38
11.2 PLANUNG DES STICHPROBENUMFANGES	39
11.3 DEFINITION DER AUSWERTE-POPULATIONEN	39
11.4 PLANUNG DER STATISTISCHEN AUSWERTUNGEN	39
11.5 ZWISCHENAUSWERTUNGEN	40
12. DOKUMENTATION, DATENMANAGEMENT UND ARCHIVIERUNG.....	40
12.1 PATIENTENIDENTIFIKATIONSLISTE.....	40
12.2 DATENERHEBUNG / DOKUMENTATIONSBOGEN	40
12.3 DATENVERARBEITUNG.....	41
12.4 AUFBEWAHRUNG DER STUDIENUNTERLAGEN.....	41
13. QUALITÄTSKONTROLLE UND QUALITÄTSSICHERUNG	41
13.1 MONITORING	41
13.2 AUDITS UND INSPEKTIONEN.....	42
14. ETHISCHE UND REGULATIVE ANFORDERUNGEN.....	42
14.1 DEKLARATION VON HELSINKI.....	42
14.2 ETHIK-KOMMISSION	42
14.3 AUFKLÄRUNG UND EINWILLIGUNG DER PROBANDINNEN	42
14.4 GESETZLICHE GRUNDLAGEN.....	43
14.5 PATIENTENVERSICHERUNG	43
14.6 FINANZIERUNG.....	43
14.7 ABSCHLUSSBERICHT UND PUBLIKATIONEN.....	43
14.8 EINHALTUNG DES PRÜFPLANS.....	44
15. LITERATUR	45
16. ANHÄNGE	46

1. ALLGEMEINE INFORMATIONEN

1.1 Verantwortliche Personen, Institutionen und Gremien

Studientelefon:	0451/ 500-5134
Studien-Mail:	cais_studie@paedia.ukl.mu-luebeck.de
SAE-Fax:	0251/ 83-57112

Sponsor

Institution: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Kaufmännischer Vorstand: Peter Pansegrau
Telefon: 0451/ 500-3100
Fax: 0451/ 500-3060
E-Mail: Peter.Pansegrau@uk-sh.de
Anschrift: Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Leiter der klinischen Prüfung

Name: Prof. Dr. med. Olaf Hiort
Leiter des Bereichs Endokrinologie und Diabetologie
Leiter des Labors für Pädiatrische Endokrinologie im
Zentrallabor
Kinder- und Jugendarzt, Neonatologe, Kinderendokrinologe und
-diabetologe, Labordiagnostik
Institution: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Anschrift: Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Telefon: 0451/ 500-2191
Fax: 0451/ 500-6867
E-Mail: hiort@paedia.ukl.mu-luebeck.de

Studienkoordination

Name: Dr. med. Wiebke Birnbaum
Institution: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Anschrift: Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Telefon: 0451/ 500-5134
Fax: 0451/ 500-5967
E-Mail: cais_studie@paedia.ukl.mu-luebeck.de

Psychologische Beratung der Probandinnen

Name : Louise Marshall
Institution : Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Anschrift: Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Telefon: 0451/ 500-5134
Fax: 0451/ 500-5967
E-Mail: cais_studie@paedia.ukl.mu-luebeck.de

Registrierung und Randomisierung

Institution: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R.
Institut für Biometrie und Medizinische Informatik
Ansprechpartner: Prof. Dr. rer. nat. Siegfried Kropf
Anke Lux
Anschrift: Leipziger Straße 44 (Haus 2)
39120 Magdeburg
Telefon: Prof. Kropf: 0391/ 67-13524
A. Lux: 0391/ 67-13530
Fax: 0391/ 67-13536
E-Mail: siegfried.kropf@med.ovgu.de
anke.lux@med.ovgu.de

Operative Studienzentrale

Institution: Zentrum für Klinische Studien
Universitätsklinikum Münster
Ansprechpartner: Ruth Wagner
Anschrift: Von-Esmarch-Str. 62
48149 Münster
Telefon: 0251/ 83-58375 oder -57110
Fax: 0251/ 83-57026
E-Mail: ruth.wagner@ukmuenster.de

Datenmanagement (mit Ausnahme DSD-Fragebogen)

Institution: Universitätsklinikum Münster
Zentrum für Klinische Studien
Ansprechpartner: Dr. rer. nat. Gudrun Würthwein
Anschrift: Von-Esmarch-Str. 62
48149 Münster
Telefon: 0251/ 83-57108
Fax: 0251/ 83-57026
E-Mail: Gudrun.Wuerthwein@ukmuenster.de

Pharmakovigilanz (Safety Desk)

Institution: Universitätsklinikum Münster
Zentrum für Klinische Studien
Ansprechpartner: Dr. med. Trude Butterfaß-Bahloul
Anschrift: Von-Esmarch-Str. 62
48149 Münster
Telefon: 0251/ 83-57109
Fax: 0251/ 83-57112
E-Mail: butterft@ukmuenster.de
mssd@ukmuenster.de

Monitoring

Institution: Universitätsklinikum Münster
Zentrum für Klinische Studien
Ansprechpartner: Heidi Oellers
Anschrift: Von-Esmarch-Straße 62
48149 Münster
Telefon: 0251/ 83-57104
Fax: 0251/ 83-57026
E-Mail: heidi.oellers@ukmuenster.de

Apotheke

Institution: Einhorn Apotheke Hamburg Altona
Ansprechpartner: Dr. Hella Dierking
Anschrift: Große Bergstrasse 211
22767 Hamburg
Telefon: 040/ 385116
Fax: 040/ 3809519
E-Mail: info@einhorn-hh.de
hella.dierking@einhorn-hh.de

Zentrale Diagnostik:

Institution: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Lübeck
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie

- **Hormonlabor** in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin / Zentrallabor
- **Molekulargenetisches Labor** in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Ansprechpartner: Prof. Dr. med. Olaf Hiort
Anschrift: Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Telefon: 0451/ 500-2654 (Hormonlabor)
0451/ 500-2868 (Molekulargenetisches Labor)
Fax: 0451/ 500-6867
E-Mail: hormonlabor@paedia.ukl.mu-luebeck.de

Institution: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel
Pädiatrisch-Endokrinologisches Labor

Ansprechpartner: Prof. Dr. Paul-Martin Holterhus
Anschrift: Schwänenweg 20
24105 Kiel

Telefon: 0431/ 597-1690
Fax: 0431/ 597-1675
E-Mail: endolab@pediatrics.uni-kiel.de

Institution: Justus Liebig Universität /
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
Steroid Labor

Ansprechpartner: Prof. Dr. Stefan A. Wudy
Anschrift: Feulgenstr. 12
35392 Giessen

Telefon: 0641/ 985-43451
Fax: 0641/ 985-43659
E-Mail: stefan.wudy@paediat.med.uni-giessen.de

Beratung Fragebögen Lebensqualität

Name: Prof. Dr. med. Hartmut Bosinski
Institution: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Sektion für Sexualmedizin

Anschrift: Arnold-Heller-Straße 3 (Haus 28)
24105 Kiel

Telefon: 0431/ 597-3651
Fax: 0431/ 597-3984
E-Mail: wagner@sexmed.uni-kiel.de

Data Safety Monitoring Committee

Name: PD Dr. med. Klaus Mohnike
Institution: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R.
Universitätskinderklinik

Anschrift: Leipziger Strasse 44 (Haus 10)
39120 Magdeburg

Telefon: 0391/ 67-24016
Fax: 0391/ 67-24252
E-Mail: klaus.mohnike@med.ovgu.de

Name: Prof. Dr. Claudia Wiesemann
Institution: Universitätsmedizin Göttingen
Georg-August-Universität
Zentrum Psychosoziale Medizin
Abteilung Ethik und Geschichte der Medizin
Anschrift: Humboldtallee 36
37073 Göttingen
Telefon: 0551/ 39-9006
Fax: 0551/ 39-9554
E-Mail: squenth@gwdg.de

Name: Prof. Dr. med. Michael Zitzmann
Institution: Universitätsklinikum Münster
Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie
Anschrift: Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude: D 11
Anfahrtsadresse: Domagkstr. 11
48149 Münster
Telefon: 0251/ 83-56104
Fax: 0251/ 83-56093
E-Mail: Michael.Zitzmann@ukmuenster.de

Biometrie (Planung und Auswertung)

Institution: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R.
Institut für Biometrie und Medizinische Informatik
Ansprechpartner: Prof. Dr. rer. nat. Siegfried Kropf
Anke Lux
Anschrift: Leipziger Straße 44 (Haus 2)
39120 Magdeburg
Telefon: Prof. Kropf: 0391/ 67-13524
A. Lux: 0391/ 67-13530
Fax: 0391/ 67-13536
E-Mail: siegfried.kropf@med.ovgu.de
anke.lux@med.ovgu.de

1.2 Unterschriftenseite

Sponsor:
Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Peter Pansegrau
Kaufmännischer Vorstand

**Leiter der klinischen
Prüfung:**
Prof. Dr. med. Olaf Hiort

Biometriker:
Prof. Dr. Siegfried Kropf

Lübeck, 4. August 2011

Ort, Datum

Unterschrift

Lübeck, 7.7.2011

Ort, Datum

Unterschrift

Ort, Datum

Unterschrift

1.2 Unterschriftenseite

Sponsor:

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Peter Pansegrau
Kaufmännischer Vorstand

Ort, Datum

Unterschrift

Leiter der klinischen

Prüfung:

Prof. Dr. med. Olaf Hiort

Ort, Datum

Unterschrift

Biometriker:

Prof. Dr. Siegfried Kropf

Mergelburg, 11.07.2011

Ort, Datum

Siegfried Kropf

Unterschrift

1.3 Zusammenfassung (Synopsis)

Titel:	Vergleich der klinischen und metabolischen Effekte von Estradiol und Testosteron bei erwachsenen gonadektomierten Patientinnen mit 46, XY DSD bei kompletter Androgenresistenz (CAIS)
Studienkurzbezeichnung:	CAIS
Studiennummer:	UK_S-H_08_0006
Sponsor:	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck
LKP	Prof. Dr. med. Olaf Hiort Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck
Indikation:	Erwachsene gonadektomierte Patientinnen (Alter \geq 18 Jahre und \leq 55 Jahre) mit 46, XY DSD bei kompletter Androgenresistenz (CAIS)
Prüfpräparate / -substanzen:	Estradiol-Gel (Gynokadin [®] Dosiergel) 1 x 1,5 mg Estradiol tägl. Testosteron-Gel (Testogel [®] 50 mg, Gel im Beutel) 1 x 50 mg Testosteron tägl.
Dosierung, Dauer und Applikationsart:	Nach einer zweimonatigen Run-in-Phase mit Estradiol 1,5 mg tgl. (transdermales Gel) wird die Studienmedikation 1 (transdermales Gel) für 6 Monate an Arm und Schulter angewendet. Nach Monat 6 der Studienmedikation 1 erfolgt der Cross-over zu Studienmedikation 2 für 6 Monate.
Studiendesign:	Phase III-Studie, doppel-dummy, doppel-blind, cross-over, randomisiert, multizentrisch
Primäres Studienziel:	<ul style="list-style-type: none"> • Prüfung auf Unterschiede in den Effekten von Estradiol und Testosteron auf die allgemeine Lebensqualität (Psychische Summenskala des SF-36-Fragebogens)
Sekundäre Studienziele:	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Spiegel und Ausscheidungsprodukte von Testosteron, Estradiol und anderen Sexualhormonmetaboliten zwischen beiden Behandlungen • Untersuchung der Effekte unterschiedlicher Hormonspiegel auf die Spiegel von SHBG, LH, FSH, Insulin, Glucose, Cholesterin (gesamt, HDL, LDL), Triglyceriden, Hämatokrit und Hämoglobin im Serum bzw. EDTA-Blut • Prüfung auf Unterschiede in den Effekten von

	<p>Estradiol und Testosteron auf die allgemeine (Körperliche Summenskala des SF-36-Fragebogens und BSI) und sexuelle (FSFI-d) Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Androgenrezeptors auf eine mögliche Restaktivität und deren Korrelation mit den Effekten von Testosteron • Vergleich der Nebenwirkungsrate zwischen Estradiol- und Testosterontherapie
Anzahl Prüfzentren und Probandinnen:	4 Prüfzentren, 30 Probandinnen
Einschlusskriterien:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Postpubertäre erwachsene Patientinnen in einem Alter von ≥ 18 Jahre bis ≤ 55 Jahre mit kompletter Androgenresistenz (CAIS – complete androgen insensitivity syndrome) bei 46, XY Karyotyp, klassifiziert entweder als Sinnecker Typ 5A oder 5B (Sinnecker et al. 1997) 2. Nachgewiesene Mutation im Androgenrezeptorgen 3. Gonadektomie mind. 1 Jahr vor Studieneintritt 4. Unterschriebene Einwilligungserklärung
Ausschlusskriterien:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eine andere Störung der Geschlechtsentwicklung (DSD) als CAIS 2. Eine andere Steroid-Medikation als die Studienmedikation (Inhalative Steroide und die kurzfristige Gabe anderer Steroide sind erlaubt.) 3. Gonaden in situ 4. Akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzymwerte nicht normalisiert haben 5. Chronische Hauterkrankungen, die Einfluss auf die Resorption der Gele haben 6. Ernsthafte chronische Erkrankungen, verursacht oder verschlimmert durch die Einnahme von Sexualsteroiden 7. Maligne Erkrankungen (Ausnahme: als geheilt angesehene maligne Erkrankungen, die nicht hormonabhängig sind) 8. Schwere psychiatrische Erkrankung 9. Porphyrrie 10. Frühere idiopathische oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v.a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) 11. Bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt) 12. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem Hilfsstoff der Studienmedikation 13. Teilnahme an einer anderen Studie in einem Zeitraum von bis zu 4 Wochen vor Studieneinschluss. In diesem Fall Einzelfallentscheidung nach Rücksprache mit dem LKP möglich. 14. Jegliche Begleitumstände, welche eine Studienteilnahme für die Probandin nicht erstrebenswert erscheinen lassen

	oder eine protokollgemäße Behandlung behindern
Untersuchungen (Visits):	7 Visits Je eine Untersuchung – zu Beginn der Studie, – nach der zweimonatigen Run-in-Phase, – nach 3 und 6 Monaten der Behandlung mit dem einen Hormonpräparat (Studienmedikation 1), – nach 3 und 6 Monaten der Behandlung mit dem anderen Hormonpräparat (Studienmedikation 2) – sowie eine Abschlussuntersuchung 3 Monate nach Beendigung der Studienmedikation.
Primäres Wirksamkeitskriterium:	Allgemeine Lebensqualität (Psychische Summenskala des SF-36-Fragebogen)
Verträglichkeitskriterien:	Evaluation der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse
Zeitplan : Beginn der Rekrutierung: Ende der Rekrutierung Ende der Studie: Abschlussbericht:	01.09.2011 29.02.2012 01.08.2013 Bis spätestens 01.08.2014
Finanzielle Förderung:	BMBF

1.4 Ablaufschema (Flow Chart)

Visite	Eingangsvisite (Visite 1)	Nach 2 Mon. Run-in mit Estradiol (Visite 2)	Nach 3 Mon. Therapie mit Studienmedikation 1 (Visite 3)	Nach 6 Mon. Therapie mit Studienmedikation 1 (Visite 4)	Nach 3 Mon. Therapie mit Studienmedikation 2 (Visite 5)	Nach 6 Mon. Therapie mit Studienmedikation 2 (Visite 6)	3 Mon. nach Therapieende (Visite 7)
Aufklärung und Einwilligung	X						
Anamnese einschl. Medikamentenanamnese	X						
Größe ¹ , Gewicht	X	X	X	X	X	X	X
Puls, RR	X	X	X	X	X	X	X
Klin. Befund mit Bestimmung des Hirsutismus-Score	X	X	X	X	X	X	X
Mutationsverifizierung der Androgenrezeptor-Gen-Mutation ²	X						
Untersuchung der Restaktivität des Androgenrezeptors ³	X						
TMS Multisteroide, LH, FSH, Estradiol, Testosteron, SHBG, Hämoglobin, Hämatokrit, Cholesterin (gesamt, HDL, LDL), Triglyceride, Insulin, Glucose, γ-GT, AP, GOT, GPT	X	X	X	X	X	X	X
Steroidprofil im 24 Std.-Sammelurin		X	X	X	X	X	X
Fragebogen zur sexuellen Lebensqualität (FSFI-d)	X	X	X	X	X	X	X
SF-36-Fragebogen	X	X	X	X	X	X	X
Brief Symptom Inventory-Fragebogen	X	X	X	X	X	X	X
Fragebogen für Erwachsene / DSD Netzwerk	X						
Erfragen der Begleitmedikation		X	X	X	X	X	X
Dokumentation unerwünschter Ereignisse		X	X	X	X	X	X
Medikamentenausgabe und/oder -rücknahme		X	X	X	X	X	

¹ nur bei der Eingangsvisite

² nur bei Probandinnen, bei denen die Androgenrezeptor-Gen-Mutation nicht im Molekulargenetischen Labor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin in Lübeck bestimmt wurde

³ nur bei Probandinnen mit bislang unbekanntem Missense-Mutationen des Androgenrezeptor-Gens

1.5 Abkürzungen / Akronyme

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AE	Adverse Event (Unerwünschtes Ereignis)
AIS	Androgen insensitivity syndrome
AMG	Arzneimittelgesetz
AP	Alkalische Phosphatase
AR	Adverse Reaction (Nebenwirkung)
AR	Androgenrezeptor
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BSI	Brief Symptom Inventory
CAIS	Complete androgen insensitivity syndrome
CI	Coordinating Investigator
CRF	Case Report Form (Dokumentationsbogen)
DHT	Dihydrotestosteron
DSD	Disorder of Sex Development
DSMC	Data Safety Monitoring Committee
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FSFI-d	Deutscher Female Sexual Function Index
GCP	Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis)
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HDL	High Density Lipoprotein
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
INR	International Normalized Ratio
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
LKP	Leiter der klinischen Prüfung
SAE	Serious Adverse Event (Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
SAR	Serious Adverse Reaction (Schwerwiegende Nebenwirkung)
SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaktion (Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung)
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
ZKS	Zentrum für klinische Studien

2. EINLEITUNG

2.1 Hintergrund und Rationale

Die komplette Androgenresistenz (CAIS) gehört zu einer Gruppe seltener genetischer Störungen der Geschlechtsentwicklung (Disorders of Sex Development = DSD), die insgesamt durch eine Abweichung zwischen chromosomalem, gonadalem und äußerem Geschlecht definiert sind. Die komplette Androgenresistenz zeichnet sich durch einen Funktionsverlust der Androgenwirkungskaskade aus, so dass bei einem Chromosomensatz 46, XY ein komplett weiblicher äußerer Phänotyp entsteht. Die Hoden sind entweder intraabdominell lokalisiert oder es liegen Leistenhoden vor.

Das klinische Bild der Androgenresistenz illustriert beispielhaft die Wirkungsweise von Geschlechtshormonen auf das äußere Erscheinungsbild des Menschen.

In der Pubertät steigen die Testosteron-Werte steil an. 46, XY Mädchen mit kompletter Androgenresistenz zeigen zu diesem Zeitpunkt eine Brustentwicklung entsprechend einer weiblichen Pubertätsentwicklung. Genitalbehaarung und Achselbehaarung fehlen bei CAIS typischerweise vollständig. Die Brustentwicklung wird auf eine Aromatisierung des Testosterons in Estradiol im peripheren Gewebe zurückgeführt. Verbleiben die Gonaden in situ, liegen die Östrogen-Werte im Erwachsenenalter im unteren weiblichen Normbereich. Die Testosteron-Werte hingegen liegen im oberen männlichen Normbereich. Im Gegensatz zu allen anderen Formen von Störungen der Geschlechtsentwicklung führen von außen zugeführte männliche Hormone zu keiner virilisierenden Wirkung. Dies macht CAIS zu einer besonderen Form von DSD.

Unterschiedliche Mutationen des Androgenrezeptorgens liegen der CAIS zugrunde. Es kommen sowohl Punktmutationen, Missense- und Nonsense-Mutationen, Splice-site-Mutationen als auch kleinere und größere Deletionen von Rezeptoranteilen oder des gesamten Rezeptors vor.

Es existieren verschiedene Hypothesen, wie und ob andere Androgene bei CAIS eine Wirkung erzielen können. Eine Rest-Wirkung könnte entweder durch eine kürzere nicht-mutierte Transkript-Variante des Rezeptors AR 45 (Ahrens-Fath et al., 2005), durch eine Rest-Aktivität des mutierten Rezeptors selbst (Werner et al., 2008) oder über andere Steroidrezeptoren entstehen.

Aus diesem Grund soll die Analyse der speziellen Mutation, die Untersuchung der Rest-AR-Aktivität und die Untersuchung der Hormonprofile bei CAIS im Rahmen dieser Studie Hinweise auf bisher unbekannte Wege der Androgen-Wirkungskaskade geben.

Es gilt, Zusammenhänge zwischen klinischen und metabolischen Parametern erklären zu können. Möglicherweise wird bei CAIS Testosteron auf einem besonderen Stoffwechselweg zu Estradiol aromatisiert oder zu anderen Steroiden metabolisiert.

Vielen Betroffenen mit kompletter Androgenresistenz ist aufgrund eines wohl überschätzten erhöhten Risikos für eine maligne Entartung in der Vergangenheit eine Entfernung der Keimdrüsen zum Zeitpunkt der Pubertät angeraten worden (Hughes IA et al., 2007). Die nachfolgende hormonelle Substitutionstherapie wurde aber nicht dem vor der Gonadektomie bestehenden Hormonprofil angepasst, sondern es erfolgte eine Substitution meist nur mit Estradiol. Innerhalb klinischer Studien sowie in Selbsthilfegruppen klagen viele 46, XY Frauen mit kompletter Androgenresistenz unter dieser Medikation über mangelndes Wohlbefinden (Schützmann et al. 2007).

In Selbstversuchen haben CAIS-Frauen eine Testosteronsubstitution durchgeführt und angegeben, hierunter eine bessere Lebensqualität erreicht zu haben. Klinische Studien dazu gibt es bisher nicht. Auch die Erfahrungen mit einer Testosteron-Therapie bei partiellem AIS sind gering (Ahmed et al. 2000; Weidemann et al. 1998). Doch es existiert eine fundierte Literatur über Androgen-Effekte bei 46, XX Frauen (Beiträge in Arlt 2006; Davis 1999), die zeigt, dass Androgene Auswirkungen auf Libido und Stimmung haben.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische randomisierte, doppel-dummy, doppel-blinde, cross-over Phase III-Studie, bei der der Einsatz einer Hormonersatztherapie mit Testosteron versus Estradiol bei Patientinnen mit kompletter Androgenresistenz geprüft wird. Es sollen Unterschiede in den Effekten der beiden Hormone auf die allgemeine und die sexuelle Lebensqualität festgestellt werden. Ferner sollen die Unterschiede in den Hormonspiegeln sowohl im Blut als auch im Urin bestimmt und deren Effekte auf sekundäre Laborparameter geprüft werden.

Um direkte Androgeneffekte von Effekten, die durch andere Sexualhormone vermittelt werden, unterscheiden zu können, wird im Rahmen dieser Studie die zugrundeliegende Mutation des Androgenrezeptors – falls noch nicht bekannt – genau untersucht.

Die geplante Studie stellt die erste kontrollierte Arzneimittelstudie bei Patientinnen mit kompletter Androgenresistenz dar. Sie ist damit beispielhaft für das Vorgehen bei seltenen Erkrankungen aus diesem Formenkreis. Sie wird weitreichende Erkenntnisse zu den Wirkungen von Hormonen bringen und möglicherweise zu völlig neuen Empfehlungen zur Hormonersatztherapie bei kompletter Androgenresistenz führen. Eine patentrechtliche Verwertung ist nach jetzigem Design nicht zu erwarten, der Gewinn der Studie wird auf der wissenschaftlichen-medizinischen Ebene erfolgen.

2.2 Nutzen-Risiko-Abwägung

In Abhängigkeit vom Studienergebnis sind weit reichende Folgen für zukünftige Substitutionstherapien mit Geschlechtshormonen beim Menschen zu erwarten. Bislang werden prinzipiell die endokrinen Endprodukte (Testosteron und Estradiol bei Männern versus Frauen) eingesetzt. Dabei wird nicht auf die Hormonprofile eingegangen, die vor Beginn der Therapie bei Betroffenen vorlagen. Diese Studie wird daher Erkenntnisse sowohl zu Hormonbestimmungen als auch zu möglichen Wirkungsprofilen und Metabolisierungen von Hormonen bei Patientinnen unter Hormonsubstitution erbringen. Diese Studie wird langfristig in einen europäischen Zusammenhang eingreifen, da der LKP auch Koordinator eines im 7. EU-Rahmenprogramm geförderten Projektes zu grundlegenden Erkenntnissen bei Störungen der Geschlechtsentwicklung ist (FP7 Grant agreement 201444). Das EU-Projekt fördert die Bildung von europäischen Netzwerken unter Beteiligung von Klinikern und Grundlagenwissenschaftlern auf dem Gebiet der Störungen der Geschlechtsentwicklung. Durch diese Verbindung ist langfristig auch im europäischen Kontext die Durchführung von klinischen Studien auf diesem Gebiet zu erwarten.

Estradiol wird schon seit langer Zeit empirisch bei gonadektomierten CAIS-Patientinnen eingesetzt, ohne dass stärkere Nebenwirkungen aufgetreten sind.

Bei 46, XY Frauen mit CAIS, die nicht gonadektomiert wurden, liegen die Testosteronspiegel innerhalb des Normbereiches von Männern. Bislang liegen keine Berichte über gravierende negative Folgen vor.

Da sich die in der Studie gewählte Estradioldosis an der Dosis orientiert, mit der gonadektomierte CAIS-Patientinnen schon lange behandelt werden und mit der gewählten Testosterondosis Testosteronspiegel erreicht werden sollen, die den Testosteronspiegeln von nicht gonadektomierten CAIS-Frauen entsprechen, wird die Studientherapie als risikoarm bewertet.

Zu Beginn der Studie werden alle Probandinnen mit einer einheitlichen Therapie mit Estradiol auf die Testung der Studienmedikamente vorbereitet. Auf eine sog. Wash-out-

Phase ohne jegliche Hormontherapie wurde verzichtet, um eine Entzugssymptomatik zu vermeiden.

Gonadektomierte CAIS-Patientinnen klagen unter der üblichen Estradioltherapie häufig über mangelndes Wohlbefinden. Einige Betroffene führten daher bereits in Selbstversuchen eine Testosteronsubstitution durch und gaben an, hierunter eine bessere Lebensqualität erreicht zu haben.

Sollte das Ergebnis dieser Selbstversuche in der Studie bestätigt werden und zu einer geänderten Substitutionstherapie führen, so ist dadurch mit einer Verbesserung der Lebensqualität dieser Patientinnen zu rechnen.

Insgesamt scheint das mit der Studie verbundene Risiko für die Studienprobandinnen geringer zu sein als der mögliche Nutzen sowohl für die Studienprobandinnen selbst als auch für alle anderen Betroffenen mit CAIS.

3. STUDIENZIELE

3.1 Primäres Studienziel

- Prüfung auf Unterschiede in den Effekten von Estradiol und Testosteron auf die allgemeine Lebensqualität (Psychische Summenskala des SF-36-Fragebogens)

3.2 Sekundäre Studienziele

- Vergleich der Spiegel und Ausscheidungsprodukte von Testosteron, Estradiol und anderen Sexualhormonmetaboliten zwischen beiden Behandlungen
- Untersuchung der Effekte unterschiedlicher Hormonspiegel auf die Spiegel von SHBG, LH, FSH, Insulin, Glucose, Cholesterin (gesamt, HDL, LDL), Triglyceriden, Hämatokrit und Hämoglobin im Serum bzw. EDTA-Blut
- Prüfung auf Unterschiede in den Effekten von Estradiol und Testosteron auf die allgemeine (Körperliche Summenskala des SF-36-Fragebogens und BSI) und sexuelle (FSFI-d) Lebensqualität
- Untersuchung des Androgenrezeptors auf eine mögliche Restaktivität und deren Korrelation mit den Effekten von Testosteron
- Vergleich der Nebenwirkungsrate zwischen Estradiol- und Testosterontherapie

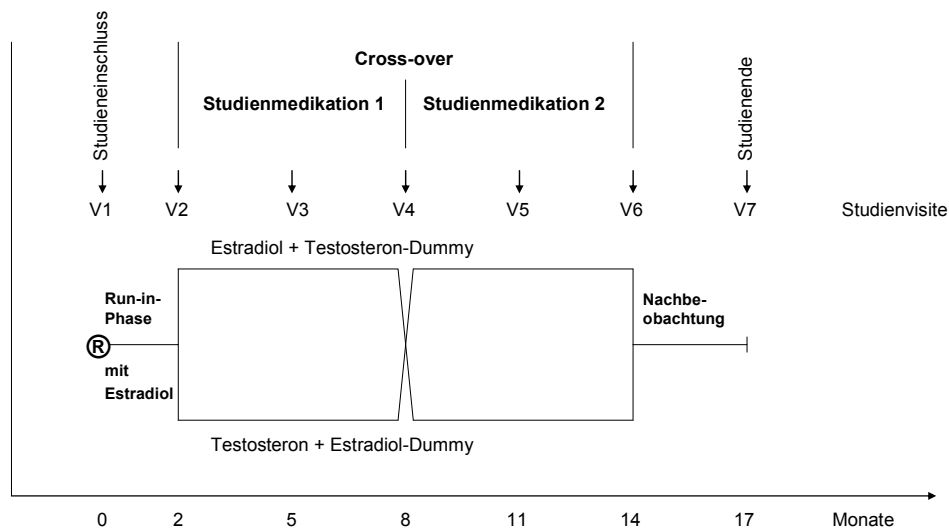
3.3 Wissenschaftliches Begleitprogramm

Es ist kein wissenschaftliches Begleitprogramm vorgesehen.

4. STUDIENDESIGN

Es handelt sich um eine multizentrische randomisierte, doppel-dummy, doppel-blinde, cross-over Phase III-Studie, in der eine Hormonersatztherapie mit Testosteron versus Estradiol bei 46, XY-Patientinnen mit kompletter Androgenresistenz geprüft wird.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patientinnen mit diesem seltenen Krankheitsbild wird ein doppel-blind cross-over Design gewählt, um die statistische Power zu erhöhen. Da die Behandlungseffekte der Hormonersatztherapie schon nach kurzer Zeit erwartet werden, scheint eine Behandlungsdauer von 6 Monaten pro Präparat ausreichend zu sein.



Ⓜ = Randomisation

Schematische Darstellung des Studiendesigns

5. AUSWAHL DER PRÜFZENTREN UND DER PRÜFUNGSTEILNEHMERINNEN

5.1 Auswahl der Prüfzentren

Folgende vier Studienzentren nehmen an der Studie teil:

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Hormonzentrum für Kinder- und Jugendliche
Prof. Dr. med. Olaf Hiort

ENDOKRINOLOGIKUM RUHR
Medizinisches Versorgungszentrum für
Hormon- und Stoffwechselerkrankungen
PD Dr. med. Annette Richter-Unruh

Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin / SPZ
Dr. med. Birgit Köhler

Profertilita – Zentrum für Fruchtbarkeitsmedizin, Regensburg
Prof. Dr. med. Monika Bals-Pratsch

Die Zentren sind aufgrund ihrer geographischen Lage und der Kompetenz des verantwortlichen Arztes ausgewählt worden. Sie gehören alle zum DSD-Netzwerk. Dieses Netzwerk befasst sich mit Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung (Disorders of Sex Development - DSD). Alle Prüfarzte haben Erfahrung mit der Behandlung von CAIS-Patientinnen und können eigene Probandinnen in die Studie einbringen.

Andererseits können sich CAIS-Frauen, die z.B. in Selbsthilfegruppen oder über die Homepage des DSD-Netzwerkes auf die Studie aufmerksam werden, an die über ganz Deutschland verteilten Studienzentren wenden.

5.2 Auswahl der Prüfungsteilnehmerinnen

5.2.1 Einschlusskriterien

1. Postpubertäre erwachsene Patientinnen in einem Alter von ≥ 18 Jahre bis ≤ 55 Jahre mit kompletter Androgenresistenz (CAIS – complete androgen insensitivity syndrome) bei 46, XY-Karyotyp, klassifiziert entweder als Sinnecker Typ 5A oder 5B (Sinnecker et al. 1997)
2. Nachgewiesene Mutation im Androgenrezeptorgen
3. Gonadektomie mind. 1 Jahr vor Studieneintritt
4. Unterschriebene Einwilligungserklärung

5.2.2 Ausschlusskriterien

1. Eine andere Störung der Geschlechtsentwicklung (DSD) als CAIS
2. Eine andere Steroid-Medikation als die Studienmedikation (Inhalative Steroide und die kurzfristige Gabe anderer Steroide sind erlaubt.)
3. Gonaden in situ
4. Akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzymwerte nicht normalisiert haben
5. Chronische Hauterkrankungen, die Einfluss auf die Resorption der Gele haben
6. Ernsthafte chronische Erkrankungen, verursacht oder verschlimmert durch die Einnahme von Sexualsteroiden
7. Maligne Erkrankungen (Ausnahme: als geheilt angesehene maligne Erkrankungen, die nicht hormonabhängig sind)
8. Schwere psychiatrische Erkrankung
9. Porphyrrie
10. Frühere idiopathische oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v. a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
11. Bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
12. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem Hilfsstoff der Studienmedikation
13. Teilnahme an einer anderen Studie in einem Zeitraum von bis zu 4 Wochen vor Studieneinschluss. In diesem Fall Einzelfallentscheidung nach Rücksprache mit dem LKP möglich.
14. Jegliche Begleitumstände, welche eine Studienteilnahme für die Probandin nicht erstrebenswert erscheinen lassen oder eine protokollgemäße Behandlung behindern

6. AUFNAHME, REGISTRIERUNG UND RANDOMISIERUNG

Sobald eine Patientin die Einschlusskriterien für die Studie erfüllt und keine Ausschlusskriterien vorliegen, wird sie in einem Aufklärungsgespräch ausführlich über die Studie aufgeklärt. Wenn die Patientin nach ausreichender Bedenkzeit ihre schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme erteilt hat, lässt das Prüfzentrum die Patientin

im Institut für Biometrie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums Magdeburg registrieren und randomisieren.

Die Registrierung erfolgt mittels Fax, das folgende Angaben enthält:

- Patientenummer
- Geburtsjahr der Patientin
- Bestätigung, dass alle Einschlusskriterien erfüllt sind und keine Ausschlusskriterien vorliegen
- Studienzentrum mit Angabe von Telefon- und Fax-Nummer
- Name und Unterschrift des meldenden Arztes

Die Patientenummer setzt sich aus der Studienkurzbezeichnung, einer Ziffer für das Zentrum und zwei weiteren Ziffern zusammen:

CAIS - Y – X X

Jedem Zentrum wird eine Zentrumsnummer (Y) zugeteilt. Die weiteren zwei Ziffern (XX) werden von den einzelnen Zentren aufsteigend mit 01 beginnend vergeben.

Sobald ein Registrierungsfax im Institut für Biometrie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums Magdeburg eingegangen ist, wird der Eingang mittels Fax bestätigt.

Anschließend erfolgt die Randomisierung der Probandin. Das Randomisierungsergebnis wird der Einhorn Apotheke in Hamburg wiederum mittels Fax mitgeteilt. Die Apotheke bestätigt den Erhalt des Randomisierungsergebnisses.

Dann erfolgt in der Apotheke die Verblindung der Studienmedikation für diese Probandin. Anschließend wird die Studienmedikation für die gesamte Behandlungsdauer dieser Probandin an das Studienzentrum geschickt, das wiederum den Erhalt der Studienmedikation bestätigen muss.

7. STUDIENMEDIKATION UND BEHANDLUNGSPLAN

7.1 Studienmedikation

7.1.1 Prüfpräparate

Die Studienmedikation besteht aus Gelen, die entweder Testosteron oder Estradiol enthalten, sowie den entsprechenden Dummy-Präparaten.

Bei dem Estradiol-Gel handelt es sich um das Medikament Gynokadin[®] Dosiergel, bei dem Testosteron-Gel handelt es sich um das Medikament TESTOGEL[®] 50 mg, Gel im Beutel.

Die Dummypräparate sind bis auf die Wirkstoffe Estradiol bzw. Testosteron identisch mit Gynokadin[®] Dosiergel bzw. TESTOGEL[®] 50 mg, Gel im Beutel.

Die Gele werden einmal täglich angewendet. Die Tagesdosis beträgt 1,5 mg Estradiol bzw. 50 mg Testosteron.

Die Höhe der jeweiligen Dosis orientiert sich an der Hormondosis, die Frauen bzw. Männer im Rahmen einer kompletten Hormonersatztherapie erhalten.

Die Tagesdosis von 1,5 mg Estradiol entspricht der Dosis, die CAIS-Patientinnen nach Gonadektomie erhalten. Eine Tagesdosis von 50 mg Testosteron, entsprechend der Substitutionsdosis beim Mann, wurde gewählt, da bei nicht gonadektomierten CAIS-Patientinnen der endogene Testosteronspiegel im Normbereich von Männern liegt.

Gynokadin® Dosiergel:

Zusammensetzung:

1 g Gel enthält 0,62 mg Estradiol-Hemihydrat (entspr. 0,6 mg Estradiol).
Sonstige Bestandteile: Carbomer 980 NF, Ethanol 96 %, Trolamin, gereinigtes Wasser.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung:

Nicht über 25° C lagern.

Anwendung:

Zur korrekten Dosierung von Gynokadin® Dosiergel mit dem Dosierspender wird folgende Vorgehensweise empfohlen:

Beim Herunterdrücken des Dosierkopfes tritt der Gelstrang vollständig aus (entsprechend 1,25 g Gel und 0,75 mg Estradiol). Der Druckknopf ist entsprechend der gewünschten Dosierung von 1,5 mg Estradiol zweimal zu betätigen. Danach wird das Gel mit dem Finger auf den gesamten Arm einschließlich Schulter aufgetragen und leicht eingerieben.

Das Gel trocknet in wenigen Minuten vollständig und unsichtbar auf der Haut ein. Mit dem Überziehen von Bekleidung sollte deshalb etwa eine Viertelstunde gewartet werden.

Gynokadin® Dosiergel sollte nicht im Genitalbereich, auf Brüsten oder Schleimhaut angewendet werden.

Beim Anbruch des Dosierspenders ist es möglich, dass die erste Dosis nicht exakt der Menge von 0,75 mg Estradiol entspricht. Es wird daher empfohlen, die erste Dosis zu verwerfen. Sobald nach der Betätigung des Druckknopfes das Ventil nicht mehr spontan in die Ausgangsstellung zurückkehrt, sollte der Dosierspender nicht weiter benutzt werden. Nach der Entnahme ist der Dosierspender stets zu verschließen.

Nach Anbruch darf Gynokadin® Dosiergel höchstens 3 Monate verwendet werden.

Pharmakokinetische Eigenschaften:

Nach dermalen Applikation von Gynokadin® Dosiergel gelangt Estradiol durch transdermale Diffusion direkt in den Blutkreislauf. Durch Vermeidung der ersten Leberpassage kommt es dabei nicht zu der bei oraler Gabe bekannten massiven Metabolisierung zu Estron.

Estradiol wird vorwiegend in der Leber metabolisiert, wobei neben Estron auch Estriol, beide frei oder als Glucuronide bzw. Sulfate gebunden, entsteht. Sie sind weniger wirksam als Estradiol. Die Ausscheidung von Glucuroniden und Sulfaten erfolgt größtenteils über den Urin.

Bei einmal täglicher Applikation von Gynokadin® Dosiergel erreicht der Serumspiegel an Estradiol nach wenigen Tagen ein Gleichgewicht, dessen Höhe dosisabhängig ist.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:

Der Metabolismus der Estrogene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die arzneistoffmetabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom P 450 Enzyme induzieren. Dies kann zu einer verminderten Wirkung des Estrogens führen.

Substanzen, die die Metabolisierung von Estradiol induzieren, sind u. a.:

- Antikonvulsiva (z. B. Barbexaclon, Carbamazepin, Hydantoine, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon)
- Antiinfektiva (z. B. Ampicillin, Efavirenz, Griseofulvin, Nevirapin, Rifabutin, Rifampicin, Ritonavir, Nelfinavir)
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Die gleichzeitige Einnahme von Ascorbinsäure und Estrogenen kann die Wirkung der Estrogene verstärken, während die Anwendung von Phenylbutazonen gleichzeitig mit oralen Estrogenen deren Wirkung vermindern kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung von oralen Estrogenen mit Metoprolol bzw. Imipramin kann es zur Verstärkung bzw. Verlängerung der Wirkung dieser Wirkstoffe kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von oralen Estrogenen und Paracetamol, Benzodiazepinen wie Lorazepam und Temazepam, blutgerinnungshemmenden und blutzuckersenkenden Substanzen kann es zur Abschwächung der Wirkung dieser Arzneimittel kommen. Glucosetoleranz-, Blutgerinnungs-, Metyrapon- und Schilddrüsenfunktionstests können beeinflusst werden.

Nebenwirkungen:

Folgende Nebenwirkungen sind bekannt:

Gelegentliches Auftreten ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$):

- Lokale Hautreizungen (Juckreiz, Hautrötung, Hautausschlag)
- Chloasma
- Spannungsgefühl in der Brust
- Fluor vaginalis
- Gewichtszunahme durch Wassereinlagerung, Ödembildung
- Brustkrebs (Das Risiko wächst mit der Dauer der Hormonsubstitutionstherapie.)

Seltenes Auftreten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$):

- Migräneartiger Kopfschmerz
- Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Blähungen)
- Förderung der Entstehung einer Mastopathie
- Estrogenabhängige gutartige Neubildungen sowie bösartige Tumoren wie v. a. Endometriumkarzinom
- Herzinfarkt und Schlaganfall
- Venöse thromboembolische Ereignisse, v. a. Thrombosen der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen sowie Lungenembolien (VTE). Diese treten bei Anwenderinnen einer Hormonsubstitutionstherapie häufiger auf als bei Nicht-Anwenderinnen
- Erkrankungen der Gallenblase
- Erkrankungen der Haut und subkutaner Gewebe: Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura

Sehr seltenes Auftreten ($< 1/10.000$):

- Verschlimmerung oder Entzündung von Krampfadern
- Blutdruckanstieg
- Kontaktlinsenunverträglichkeit mit der Notwendigkeit einer Neuanpassung der Kontaktlinsen.
- Cholestase, Cholelithiasis
- Störungen der Leberfunktion

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Situationen, die eine besondere Überwachung der Studienpatientinnen erfordern:

- Vorliegen von Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades
- Thromboembolien in der Anamnese oder entsprechende Risikofaktoren

- Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose
- Thrombophlebitiden in der Vorgeschichte
- Sichelzellenanämie
- Herzinsuffizienz
- Nierenfunktionsstörungen
- Gallenwegserkrankungen
- Ödeme
- Durchblutungsstörungen
- Tetanie
- Multiple Sklerose

Weitere Informationen zu Gynokadin® Dosiergel finden sich in der aktuellen Fachinformation.

TESTOGEL® 50 mg, Gel im Beutel:

Zusammensetzung:

Ein 5 g-Beutel enthält 50mg Testosteron.

Sonstige Bestandteile: Carbomer 980, Isopropylmyristat (Ph.Eur.), Ethanol 96%, Natriumhydroxid, Gereinigtes Wasser.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung:

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Anwendung:

Das Gel wird einmal pro Tag ungefähr zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens, aufgetragen.

Die Anwendung soll von der Probandin selbst auf die saubere, trockene und gesunde Haut eines Armes einschließlich Schulter erfolgen.

Nach Öffnen des Beutels muss der gesamte Inhalt ausgedrückt und sofort auf die Haut aufgetragen werden. Das Gel muss in einer dünnen Schicht leicht auf die Haut aufgebracht werden. Es braucht nicht in die Haut eingerieben zu werden. Vor dem Anziehen sollte man das Gel mindestens 3 bis 5 Minuten trocknen lassen. Nach der Anwendung müssen die Hände mit Wasser und Seife gewaschen werden.

TESTOGEL® darf nicht auf die Genitalien aufgetragen werden, da der hohe Alkoholgehalt lokale Reizungen verursachen kann.

Um eine ausreichende Resorption des Gels zu gewährleisten, sollte ein Zeitraum von mindestens 6 Stunden zwischen der Anwendung des Gels und dem Baden oder Duschen eingehalten werden.

Pharmakokinetische Eigenschaften:

Die perkutane Resorption von Testosteron beträgt ca. 9% bis 14% der aufgetragenen Dosis.

Nach perkutaner Resorption wird Testosteron in relativ konstanten Mengen über 24 Stunden in den systemischen Kreislauf abgegeben.

Die Testosteron-Konzentration im Serum steigt bereits in der ersten Stunde nach dem Auftragen an und erreicht am 2. Anwendungstag einen Steady-State. Die tägliche Schwankungsbreite der Testosteron-Konzentration entspricht danach den Veränderungen der endogenen Testosteronspiegel, die im Rahmen des zirkadianen Rhythmus beobachtet werden. Durch perkutane Anwendung werden somit Spitzenkonzentrationen im Blut vermieden, wie sie nach Injektion beobachtet werden. Im Gegensatz zur oralen Androgentherapie treten in der Leber keine Steroidkonzentrationen auf, die oberhalb physiologischer Werte liegen.

Die Anwendung von 5 g TESTOGEL® hat einen durchschnittlichen Anstieg der Testosteronkonzentration von ca. 2,5 ng/ml (8,7 nmol/l) im Serum zur Folge. Nach Abbruch der Behandlung beginnt der Abfall des Testosteronspiegels ca. 24 Stunden nach der letzten Anwendung. Dieser erreicht die Ausgangskonzentrationen in ca. 72 bis 96 Stunden nach der letzten Anwendung.

Die aktiven Hauptmetaboliten des Testosterons sind das DHT und das Estradiol. Die Ausscheidung erfolgt in Form konjugierter Testosteron-Metaboliten vor allem über den Urin, aber auch über die Faeces.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:

Orale Antikoagulanzen:

Änderung der gerinnungshemmenden Wirkung (verstärkte Wirkung der oralen Antikoagulanzen durch Änderung der Synthese der Gerinnungsfaktoren in der Leber und kompetitive Hemmung der Plasmaproteinbindung):

Eine verstärkte Überwachung der Prothrombinzeit und eine häufigere INR-Bestimmung werden empfohlen. Bei Patienten, die orale Antikoagulanzen erhalten, ist eine regelmäßige Überwachung erforderlich, insbesondere zu Beginn und nach Ende der Androgen-Behandlung.

ACTH und Corticosteroide:

Die gleichzeitige Gabe von Testosteron mit ACTH oder Corticosteroiden kann das Ödemrisiko erhöhen. Infolgedessen müssen diese Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei Patienten mit Herz-, Nieren- oder Leberleiden.

Wechselwirkungen mit Laboranalysen:

Androgene können den Spiegel des thyroxinbindenden Globulins vermindern und somit zu einer Verringerung des T4-Serumspiegels und einer verstärkten Erfassung von T3 und T4 im Resin-Aufnahmetest führen. Die freien Schilddrüsenhormone bleiben jedoch unverändert. Es liegen keine Hinweise für eine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion vor.

Nebenwirkungen:

Bei einer Dosis von 5 g Gel pro Tag werden als häufigste Nebenwirkungen Hautreaktionen beobachtet (10 %): Reaktionen an der Anwendungsstelle, Erytheme, Akne, trockene Haut.

Folgende Nebenwirkungen sind bei 1 – <10% der mit TESTOGEL® in kontrollierten klinischen Studien behandelten Patienten aufgetreten:

Systemorganklasse	Häufige Nebenwirkungen (≥1/100, <1/10)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Veränderungen von Laborwerten (Polyzythämie, Lipide)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Kopfschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Prostatabeschwerden
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gynäkomastie, Mastodynie
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Paraästhesie, Amnesie, Hyperästhesie
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen
Gefäßerkrankungen	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Haarausfall, Nesselsucht

Andere bekannte Nebenwirkungen, die in der Literatur nach oraler Gabe oder parenteraler Anwendung von Testosteron beschrieben sind, sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Organsystem	Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme, Elektrolytveränderungen (Retention von Natrium, Chlorid, Kalium, Kalzium, anorganischen Phosphaten und Wasser) bei längerer Behandlung und/oder hoher Dosierung
Skelettmuskulatur	Muskelkrämpfe
Nervensystem	Nervosität, Depression, Feindseligkeit
Atemwegssystem	Schlafapnoe
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten Gelbsucht und Veränderungen von Leberfunktionstests
Haut und Unterhautzellgewebe	Verschiedene Hautreaktionen einschließlich Akne, Seborrhoea und Haarausfall
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Libidoveränderungen, häufige Erektionen. Eine Therapie mit hohen Dosen Testosteron unterdrückt oder verringert, im Allgemeinen reversibel, die Spermatogenese und führt dadurch zu einer Verkleinerung der Hoden. Eine Testosteronersatztherapie bei Hypogonadismus kann in Einzelfällen zu lang anhaltenden, schmerzhaften Dauererektionen (Priapismus), Prostataanomalien, Prostatakarzinom* und Harnverhalten führen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Eine langfristige Therapie oder eine Therapie mit hohen Dosen Testosteron kann gelegentlich zu Wasserretention und Ödemen führen. Überempfindlichkeitsreaktionen können auftreten.
--	--

* Es liegen keine in sich schlüssigen Daten über das Auftreten eines Prostatakarzinoms in Verbindung mit einer Testosteronbehandlung vor.

Eine weitere selten auftretende Nebenwirkung bei Verwendung von stark überhöhten Dosen Testosteron ist das Auftreten von Neoplasien in der Leber.

Aufgrund des Alkoholgehaltes können häufige Anwendungen Hautreizungen und trockene Haut hervorrufen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Situationen, die eine besondere Überwachung der Studienpatientinnen erfordern:

- Schwere Herzerkrankungen, ischämische Herzerkrankungen
- Schwere Nierenerkrankungen
- Bluthochdruck
- Epilepsie
- Migräne
- Adipositas (Auftreten einer Schlafapnoe)
- Chronische Atemwegserkrankungen (Auftreten einer Schlafapnoe)
- Diabetes mellitus

Potentielle Testosteron-Übertragung:

Wenn keine Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, kann Testosterongel durch engen Hautkontakt auf andere Personen übertragen werden und nach wiederholtem Kontakt bei diesen Personen zu erhöhten Testosteronkonzentrationen im Serum sowie zu Nebenwirkungen (unbeabsichtigte Androgenisierung) führen (z. B. verstärkte Gesichts- und/oder Körperbehaarung, tiefere Stimme, Unregelmäßigkeiten des Menstruationszyklus).

Durch Kleidung, die die betroffene Hautfläche abdeckt, oder durch Duschen vor dem Kontakt kann die Übertragung vermieden werden. Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen werden daher empfohlen:

Für die Probandin:

- Händewaschen mit Wasser und Seife nach Anwendung des Gels,
- Bedecken der behandelten Hautfläche mit Kleidung nach dem Trocknen des Gels,
- Duschen vor jeder Gelegenheit, bei der ein entsprechender Hautkontakt zu erwarten ist.

Für nicht mit TESTOGEL® behandelte Kontaktpersonen:

- im Falle des Kontakts mit einer nicht gewaschenen oder nicht mit Kleidung bedeckten Anwendungsfläche sollen die Hautpartien, auf die eine Übertragung von Testosteron stattfinden konnte, so bald wie möglich mit Wasser und Seife gewaschen werden,
- Der Arzt ist über Anzeichen übermäßiger Androgenexposition wie Akne oder Veränderungen der Körperbehaarung zu informieren.

Beim Kontakt mit Kindern empfiehlt es sich, ein T-Shirt zu tragen, das die Auftragsfläche abdeckt, um das Risiko einer Kontamination der Haut des Kindes zu vermeiden.

Schwangere Frauen müssen jeden Kontakt mit den mit TESTOGEL[®] behandelten Anwendungsflächen vermeiden.

Weitere Informationen zu TESTOGEL[®] 50 mg, Gel im Beutel finden sich in der aktuellen Fachinformation.

7.1.2 Herstellung, Randomisation, Verblindung, Kennzeichnung

Die Einhorn Apotheke Hamburg Altona bezieht TESTOGEL[®] 50 mg, Gel im Beutel sowie das Dummy-Präparat zu TESTOGEL[®] bei der Firma Besins Healthcare. Gynokadin[®] Dosiergel sowie das entsprechende Dummy-Präparat werden von der Firma Dr. Kade / Besins Pharma GmbH geliefert.

Das Institut für Biometrie und Medizinische Informatik in Magdeburg erstellt eine Randomisierungsliste stratifiziert nach Studienzentren. Sobald eine Probandin randomisiert worden ist, wird die Einhorn Apotheke über das Randomisierungsergebnis informiert und nimmt entsprechend die Verblindung und Kennzeichnung der Studienmedikation für diese Probandin vor. Anschließend verschickt die Apotheke die Studienmedikation für die gesamte Behandlungsdauer dieser Probandin an das entsprechende Studienzentrum.

Zusammen mit der Studienmedikation werden an die Studienzentren Notfallkuverts verschickt, die zur Entblindung der individuellen Behandlung im Notfall dienen.

Ein zweites Notfallkuvert wird dem Safety Desk zugeschickt, um bei einem Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung die kurzfristige Entblindung auf Seiten des Sponsors zu ermöglichen.

Das nicht verblindete Gynokadin[®] Dosiergel für die Run-in-Phase wird den Prüfzentren gleich zu Studienbeginn für mehrere Probandinnen zugeschickt. Sobald eine Probandin in die Studie eingeschlossen wird, wird von der Studienzentrale in Lübeck eine erneute Lieferung veranlasst.

7.1.3 Lagerung, Aus- und Rückgabe sowie Dokumentation (Drug accountability)

Die Studienzentren führen eine Liste, in der die Ausgabe der Studienmedikation an die Probandinnen und die Rücknahme dokumentiert sind. Diese Liste enthält die Chargennummern, das Verfallsdatum, die Menge der ausgegebenen bzw. zurückgenommenen Prüfmedikation einschließlich leerer Beutel bzw. leerer oder angebrochener Dosierspender, das Datum der Ausgabe bzw. Rücknahme und die Patientenidentifikationsnummer.

Zum Sammeln der leeren Beutel bzw. Dosierspender werden den Probandinnen spezielle Restetüten zur Verfügung gestellt.

Den Probandinnen wird angeboten, ein Tagebuch darüber zu führen, ob und wann sie die Studienmedikation angewendet haben. Bei Nichtanwendung sollte der Grund dafür angegeben werden.

7.2 Patientenbehandlung

7.2.1 Behandlungsplan

Nach Studieneinschluss werden alle Patientinnen zunächst für zwei Monate mit Estradiol in einer Dosis von 1,5 mg tgl. als transdermales Gel (Gynokadin[®] Dosiergel) behandelt.

Im Anschluss an diese zweimonatige sogenannte Run-in-Phase wird für 6 Monate die Studienmedikation 1 angewendet.

Nach Monat 6 der Behandlung mit Studienmedikation 1 wird die Studienmedikation 2 für 6 Monate angewendet.

Die Studienmedikation besteht jeweils aus zwei Gelen, von denen das eine ein Hormonpräparat (entweder Estradiol oder Testosteron) enthält und das andere ohne

Wirkstoff ist (Dummy). Bei der Randomisierung nach Studieneinschluss entscheidet sich, in welcher Reihenfolge die Probandinnen die Hormonpräparate erhalten.

Die Studienmedikation wird einmal täglich, vorzugsweise morgens, angewendet. Die Tagesdosis beträgt 1,5 mg Estradiol bzw. 50 mg Testosteron.

Die Gele (Hormonpräparat und Dummy) werden jeweils auf einen Arm einschließlich Schulter aufgetragen.

7.2.2 Dosismodifikation und Therapieverschiebung

Dosismodifikationen der Prüfmedikation sind im Rahmen dieser Studie nicht vorgesehen.

Eine Therapiepause aus bestimmten Gründen (z.B. bei einer geplanten Operation) ist erlaubt, wenn der behandelnde Arzt sie für nötig hält. Diese sollte nicht länger als 1 Woche dauern und nicht in der Woche vor einer Visite sein (ggf. Terminmodifikation).

7.2.3 Kontrolle der Patienten-Compliance

Die Ausgabe der Studienmedikation und die Rücknahme der nicht verbrauchten Medikation sowie der leeren Beutel bzw. Dosierspender werden dokumentiert.

Weiterhin werden bei jeder Studienvisite die Hormonspiegel im Blut sowie die Ausscheidung der Hormone bzw. Metaboliten im 24 Std.-Sammelurin bestimmt.

Die Probandinnen können außerdem auf freiwilliger Basis ein Patiententagebuch über die Anwendung der Studienmedikation führen. In diesem Tagebuch können Angaben zum Zeitpunkt der Anwendung und ggf. zum Grund der Nichtanwendung gemacht werden. Weiterhin können die Probandinnen hier Angaben zu ihrem Befinden machen. Eine mögliche Begleitmedikation kann ebenfalls eingetragen werden.

Um die Compliance zu erhöhen, haben die Probandinnen bei während der Studienbehandlung auftretenden Fragen oder Problemen die Möglichkeit, sich psychologisch beraten zu lassen.

Jeder Probandin wird zu Studienbeginn ein Studenausweis ausgehändigt. Er beinhaltet Adressen und Telefonnummern des Prüfarztes und der zuständigen Psychologin.

7.2.4 Erlaubte und nicht zulässige Begleitmedikation(en) bzw. Begleitbehandlung(en)

Während der Studienteilnahme dürfen die Probandinnen mit Ausnahme von inhalativen Steroiden keine andere Steroid-Medikation als die Studienmedikation einnehmen bzw. anwenden, soweit es sich nicht nur um eine kurzfristige Einnahme bzw. Anwendung handelt (max. 3d, nicht in der Woche vor einer Visite, ggf. Terminmodifikation). Dies gilt nicht für die nach Ende der Studientherapie stattfindende dreimonatige Beobachtungsphase am Ende der Studie.

Die Begleitmedikation wird bei den Studienvisiten erfragt. Weiterhin können die Probandinnen die Begleitmedikation auch in ihrem Patiententagebuch dokumentieren.

Bestimmte Medikamente können zu Wechselwirkungen mit der Studienmedikation führen. Einzelheiten hierzu finden sich in Kapitel 7.1.1.

7.2.5 Reguläres Ende der Behandlung / der Studienteilnahme

Die Studienteilnahme endet regulär für die einzelne Probandin mit der letzten Studienvisite, die 3 Monate nach Therapieende stattfindet.

7.2.6 Entblindung

Zusammen mit der Prüfmedikation erhält der Prüfer Notfallkuverts, die zur Entblindung der individuellen Behandlung im Notfall dienen. Ein Notfallkuvert darf nur geöffnet werden, wenn der Prüfer zur weiteren sicheren Behandlung einer Probandin wissen muss, welches der Prüfpräparate die Probandin erhält, und eine Behandlung ohne diese Kenntnis eine Gefährdung der Probandin bedeuten würde.

7.2.7 Vorzeitiges Ausscheiden einer Probandin aus der Studie

Die Probandinnen können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen die Studienteilnahme beenden, ohne dass ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei der medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es auch möglich, dass der Prüfarzt oder der Sponsor die Teilnahme einer Probandin oder aller Probandinnen an der Studie vorzeitig beendet, ohne dass die Probandin/-innen auf die Entscheidung Einfluss haben. Gründe hierfür können z. B. sein:

- Nach Einschluss einer Probandin in die Studie stellt sich nachträglich heraus, dass Ein- bzw. Ausschlusskriterien verletzt wurden. In diesem Fall wird für jede einzelne betroffene Probandin vom Leiter der klinischen Prüfung entschieden, ob ein Verbleib in der Studie zu rechtfertigen ist.
- Die weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung ist ärztlich nicht mehr vertretbar. Dies ist z. B. der Fall, wenn Ausschlusskriterien auftreten oder in folgenden Situationen:
 - Auftreten eines Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
 - Klinisch relevante Erhöhung des Blutdrucks
 - Neues Auftreten migräneartiger Kopfschmerzen
 - Anzeichen von Venenentzündungen
 - Stärkere Zunahme des Körpergewichtes
 - Plötzlich auftretende Hör- oder Sehstörungen
 - Auftreten einer dekompensierten Herzinsuffizienz
- Mangelnde Compliance der Probandin
- Die gesamte klinische Prüfung wird abgebrochen.

8. STUDIENABLAUF UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Zu den genauen Untersuchungszeitpunkten siehe auch das Ablaufschema (Flow Chart) in Kapitel 1.4!

8.1 Eingangsuntersuchungen

Nachdem eine Probandin in die Studie eingeschlossen worden ist, findet die Eingangsuntersuchung statt.

Studienvisite 1 (Eingangsvisite):

- Anamnese einschl. Medikamentenanamnese
- Größe, Gewicht
- Puls, RR

- Klinischer Befund mit Bestimmung des Hirsutismus-Scores nach Ferriman und Gallwey (Siehe Anhang I !)
- Mutationsverifizierung der Androgenrezeptor-Gen-Mutation bei Patientinnen, bei denen die Androgenrezeptor-Gen-Mutation nicht im Molekulargenetischen Labor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin in Lübeck bestimmt wurde
- Bestimmung der Restaktivität des Androgenrezeptors bei Patientinnen mit bislang unbekanntem Missense-Mutationen im Androgenrezeptor-Gen (Material für diese Untersuchung soll bei allen Probandinnen abgenommen werden!)
- TMS Multisteroide (Progesteron, 11-Desoxycorticosteron, Corticosteron, 17-OH-Progesteron, 11-Desoxycortisol, Cortisol, Cortison, Androstendion, Testosteron, Dihydrotestosteron), Estradiol, Testosteron, LH, FSH, SHBG, Hämoglobin, Hämatokrit, Cholesterin (gesamt, HDL, LDL), Triglyceride, Insulin, Glucose, γ -GT, AP, GOT, GPT
- Fragebogen für Erwachsene/ DSD-Netzwerk
- SF-36-Fragebogen
- Brief Symptom Inventory-Fragebogen
- Female Sexual Function Index-Fragebogen (FSFI-d)

8.2 Untersuchungen im Verlauf

Nach der zweimonatigen Run-in-Phase nach Studieneinschluss, nach drei und sechs Monaten Therapie mit Studienmedikation 1 sowie nach drei und sechs Monaten Therapie mit Studienmedikation 2 finden die Studienvisiten 2 bis 6 statt (+/- 1 Woche).

Studienvisiten 2 bis 6:

- Gewicht
- Puls, RR
- Klinischer Befund mit Bestimmung des Hirsutismus-Scores nach Ferriman und Gallwey
- TMS Multisteroide (Progesteron, 11-Desoxycorticosteron, Corticosteron, 17-OH-Progesteron, 11-Desoxycortisol, Cortisol, Cortison, Androstendion, Testosteron, Dihydrotestosteron), Estradiol, Testosteron, LH, FSH, SHBG, Hämoglobin, Hämatokrit, Cholesterin (gesamt, HDL, LDL), Triglyceride, Insulin, Glucose, γ -GT, AP, GOT, GPT (wenn möglich nüchtern)
- Steroidprofil im 24 Std.-Sammelurin (Siehe Anhang II !)
- SF-36-Fragebogen
- Brief Symptom Inventory-Fragebogen
- Female Sexual Function Index- Fragebogen (FSFI-d)
- Begleitmedikation
- Dokumentation unerwünschter Ereignisse
- Medikamentenausgabe und/oder -rücknahme

8.3 Abschlussuntersuchungen

Drei Monate nach Therapieende findet die Abschlussuntersuchung statt.

Studienvisite 7 (Abschlussuntersuchung):

- Gewicht
- Puls, RR
- Klinischer Befund mit Bestimmung des Hirsutismus-Scores nach Ferriman und Gallwey

- TMS Multisteroide (Progesteron, 11-Desoxycorticosteron, Corticosteron, 17-OH-Progesteron, 11-Desoxycortisol, Cortisol, Cortison, Androstendion, Testosteron, Dihydrotestosteron), Estradiol, Testosteron, LH, FSH, SHBG, Hämoglobin, Hämatokrit, Cholesterin (gesamt, HDL, LDL), Triglyceride, Insulin, Glucose, γ -GT, AP, GOT, GPT (wenn möglich nüchtern)
- Steroidprofil im 24 Std.-Sammelurin (Siehe Anhang II !)
- SF-36-Fragebogen
- Brief Symptom Inventory-Fragebogen
- Female Sexual Function Index-Fragebogen (FSFI-d)
- Begleitmedikation
- Dokumentation unerwünschter Ereignisse

8.4 Zentrale Diagnostik

Bis auf die Bestimmung von Hämoglobin und Hämatokrit werden sämtliche in der Studie geforderten Laboruntersuchungen im Rahmen einer zentralen Diagnostik in den folgenden Laboratorien durchgeführt:

- Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
Hormonlabor in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin / Zentrallabor
Molekulargenetisches Labor in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Ansprechpartner: Prof. Dr. med. Olaf Hiort
Anschrift: Ratzeburger Allee 160
D-23538 Lübeck
Telefon: 0451/ 500-2654 (Hormonlabor)
0451/ 500-2868 (Molekulargenetisches Labor)
Fax: 0451/ 500-6867
E-Mail: hormonlabor@paedia.ukl.mu-luebeck.de

Bestimmung: SHBG, LH, FSH, Testosteron, Estradiol, Cholesterin (gesamt, HDL, LDL), Triglyceride, Insulin, Glucose, γ -GT, AP, GOT, GPT im Zentrallabor

Mutationsverifizierung der Androgenrezeptorgen-Mutation, Bestimmung der Restaktivität des Androgenrezeptors, jeweils im Molekulargenetischen Labor
- Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Pädiatrisch-Endokrinologisches Labor
Ansprechpartner: Prof. Dr. Paul-Martin Holterhus
Anschrift: Schwanenweg 20
D-24105 Kiel
Telefon: 0431/ 597-1690
Fax: 0431/ 597-1675
E-Mail: endolab@pediatrics.uni-kiel.de

Bestimmung: TMS Multisteroide (Progesteron, 11-Desoxycorticosteron, Corticosteron, 17-OH-Progesteron, 11-Desoxycortisol, Cortisol, Cortison, Androstendion, Testosteron, Dihydrotestosteron)

- Justus Liebig Universität /
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie

Steroid Labor

Ansprechpartner: Prof. Dr. Stefan A. Wudy
 Anschrift: Feulgenstr. 12
 D-35392 Giessen
 Telefon: 0641/ 985-43451
 Fax: 0641/ 985-43659
 E-Mail: stefan.wudy@paediat.med.uni-giessen.de

Bestimmung: Steroidprofil im 24 Std.-Sammelurin (Siehe Anhang II !)

Erforderliche Mengen an Untersuchungsmaterial und Versand:

Laborparameter	Entnahme von	Bemerkungen
SHBG, Insulin, Estradiol, Testosteron, LH, FSH	Ca. 5 ml Blut im Serumröhrchen	Vor dem Versand abseren!
Blutfette, Leberwerte, Glucose	1 Standard-Röhrchen Li-Heparin-Blut	Vor dem Versand abseren!
TMS Multisteroide	Ca. 5 ml Blut im Serumröhrchen	Vor dem Versand abseren!
Steroidprofil im 24 Std.-Sammelurin	Probe von 10 ml Urin	<u>Urinsammelmenge über 24 Std. angeben!</u>
Mutationsverifizierung des Androgenrezeptor-Gens	1 EDTA-Röhrchen (mind. 2 ml)	Nur bei Visite 1! Nur bei Patientinnen, bei denen diese Bestimmung zuvor nicht in Lübeck durchgeführt worden ist!
Funktionelle Untersuchungen des Androgenrezeptors	1 EDTA-Röhrchen (mind. 2 ml), 1 PAXgene-Röhrchen (2,5ml)	Nur bei Visite 1! (Bei allen Probandinnen!)

Das komplette Untersuchungsmaterial wird gekühlt auf Trockeneis mittels Express-Versand mit Zustellung bis 12.00 Uhr am nächsten Tag nach Lübeck an folgende Adresse geschickt:

**Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Endokrinologisches Labor, z.Hd. Frau Staedt
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck**

Von dort erfolgt die Weiterleitung der entsprechenden Proben an die Laboratorien in Kiel und Gießen.

Die Prüfcentren werden über die Ergebnisse der Laboruntersuchungen mittels Fax informiert mit Ausnahme der Ergebnisse der Steroidprofile, da diese keine Konsequenzen für die Weiterbehandlung der Probandinnen haben.

9. BEWERTUNG DER WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT

9.1 Bewertung der Wirksamkeit

Zur Abschätzung der unterschiedlichen Auswirkungen der Testosteron- bzw. Estradiol-Therapie auf die Psyche werden die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die psychische Gesundheit/das psychische Wohlbefinden und die sexuelle Lebensqualität untersucht.

Die subjektive gesundheitsbezogene Lebensqualität wird mit der standardisierten deutschen Version des SF-36-Fragebogens (Bullinger & Kirchberger 1998) bestimmt. Er besteht aus 36 Fragen und ergibt ein Profil mit acht Skalen. Diese können zu einer körperlichen und einer psychischen Summenskala zusammengefasst werden. Die körperliche Summenskala umfasst die körperliche Funktionsfähigkeit, die körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und die allgemeine Gesundheitswahrnehmung. Die psychische Summenskala setzt sich zusammen aus der Vitalität, der sozialen Funktionsfähigkeit, der emotionalen Rollenfunktion und dem psychischen Wohlbefinden.

Die psychische Gesundheit/das psychische Wohlbefinden wird mit der standardisierten deutschen Version des Brief Symptom Inventory - BSI (Franke 2000) gemessen. Mit diesem Selbstbeurteilungsverfahren werden neun klinisch relevante psychologische Symptome erfasst. Dazu gehören Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken und Psychotizismus. Daraus können drei globale Kennwerte berechnet werden, die das Ausmaß der psychischen Belastung anzeigen.

Sowohl der SF-36-Fragebogen als auch der BSI zeigen sehr genau akute Veränderungen der subjektiven Lebensqualität und der psychischen Gesundheit/ des psychischen Wohlbefindens an.

Die sexuelle Zufriedenheit und deren Veränderungen werden mit der standardisierten deutschen Version des Female Sexual Function Index FSFI-d (M. Berner et al., 2004) erfasst. Dieses Verfahren beschreibt sechs Domänen der weiblichen Sexualität, die da sind Lust, Erregung, Lubrikation, Orgasmus, Befriedigung und Schmerz.

Die Probandinnen bearbeiten darüber hinaus den Fragebogen für Erwachsene aus der DSD Netzwerkstudie. Dieser zielt nicht auf änderungssensitive Kriterien der Lebensqualität ab und wird daher einmalig zum Zeitpunkt der ersten Studienvisite eingesetzt.

Weiterhin werden Steroidbestimmungen im Serum durchgeführt sowohl mit Standardmethoden im Universitätsklinikum Lübeck als auch mit LC-MS/MS (Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung) im Pädiatrisch-Endokrinologischen Labor der Universitätsklinik Kiel.

Die Steroidausscheidung im 24 Std.-Sammelurin wird im Steroidlabor der Universitätsklinik Gießen mittels GC-MS (Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung) bestimmt.

Außer Estradiol und Testosteron werden im Universitätsklinikum Lübeck noch LH, FSH, Hämoglobin, Hämatokrit, SHBG, Cholesterin (gesamt, HDL, LDL), Triglyceride, Insulin und Glucose bestimmt.

Primäre Endpunkte für die Abschätzung der Wirksamkeit:

- Psychische Summenskala des SF-36-Fragebogens

Sekundäre Endpunkte für die Abschätzung der Wirksamkeit:

- Körperliche Summenskala des SF-36-Fragebogens
- Psychische Gesundheit/psychisches Wohlbefinden gemessen mit dem BSI-Fragebogen
- Sexuelle Lebensqualität gemessen mit dem FSFI-d
- Steroidprofile im Blut und 24 Std.-Sammelurin, SHBG, LH, FSH, Insulin, Glucose, Cholesterin (gesamt, HDL, LDL), Triglyceride, Hämatokrit und Hämoglobin

9.2 Bewertung der Sicherheit

9.2.1 Unerwünschte Ereignisse

Für die vorliegende klinische Prüfung wird die Erfassung, Meldung und Überwachung von unerwünschten Ereignissen nach den aktuell gültigen regulatorischen Vorgaben (Arzneimittelgesetz in der Fassung vom 12.12.2005; zuletzt geändert 28.9.2009, GCP-Verordnung vom 09.08.2004, zuletzt geändert 03.11.2006) durchgeführt.

9.2.1.1 Definitionen

Unerwünschte Ereignisse werden entsprechend der GCP-Verordnung definiert:

Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event, AE)

Ein Unerwünschtes Ereignis ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.

Ein AE kann als Krankheitszeichen bzw. Symptom, Erkrankung, Laborbefund, abnormaler Organparameter oder als Beeinträchtigung der Vitalfunktion auftreten.

- **Beachte: Ein pathologischer Befund, der bereits bei der Eingangsvisite vorlag und seitdem unverändert oder gebessert ist, stellt kein unerwünschtes Ereignis dar.**

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event, SAE)

Ein SAE ist jedes unerwünschte Ereignis (AE), das

- zum Tode führt,
 - lebensbedrohlich ist,
 - eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht
 - oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt
 - oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.
- Lebensbedrohlich bedeutet unmittelbar lebensbedrohlich (intensivpflichtig) bei Eintreten des unerwünschten Ereignisses. Es bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das möglicherweise zum Tode hätte führen können, wenn es schwerer gewesen wäre oder zu Komplikationen geführt hätte.

- Stationäre Behandlung beinhaltet mindestens einen Klinikaufenthalt über Nacht.
- Stationäre Aufenthalte ohne ein zugrunde liegendes unerwünschtes Ereignis sind kein SAE. Beispiele hierfür sind:
 - Elektive stationäre Behandlung wegen eines vorbestehenden Zustandes, der sich nicht verschlechtert hat (z. B. Metallentfernung nach Heilung einer Fraktur, geplante stationäre Kontrolluntersuchungen)
 - Stationäre Aufnahme aus sozialer Indikation
 - Aufnahme in eine Rehabilitationsklinik oder ein Hospiz

Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tode führen, nicht lebensbedrohlich sind oder keinen Krankenhausaufenthalt erforderlich machen, können als SAE eingestuft werden, wenn sie basierend auf angemessener ärztlicher Beurteilung die Patientin gefährden und möglicherweise einen ärztlichen oder chirurgischen Eingriff erfordern, um eines der in dieser Definition aufgelisteten Ereignisse zu verhindern.

Schwangerschaften bei Studienteilnehmerinnen sind grundsätzlich nicht zu erwarten.

Nebenwirkung (Adverse Reaktion, AR)

Nebenwirkung ist jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung.

Jedes Unerwünschte Ereignis, für das der Prüfer und/oder der Sponsor den Kausalzusammenhang mit der Prüfmedikation als vernünftige Möglichkeit beurteilt hat, wird als **Verdachtsfall einer Nebenwirkung** betrachtet.

Unerwartete Nebenwirkung (Unexpected AR)

Unerwartete Nebenwirkung ist eine Nebenwirkung, die nach Art oder Schweregrad nicht mit der vorliegenden Information über das Prüfpräparat übereinstimmt.

Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR)

Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung ist eine vermutete Nebenwirkung, die sowohl schwerwiegend als auch unerwartet ist.

9.2.1.2 Dokumentation und Bewertung von unerwünschten Ereignissen

Jedes Unerwünschte Ereignis, das während der klinischen Prüfung (ab Beginn der Run-in-Phase mit erster Gabe von Gynokadin® Dosiergel bis zur letzten Visite 3 Monate nach Therapieende) auftritt, ist vom Prüfer im Dokumentationsbogen (Case Report Form, CRF) zu dokumentieren und zu bewerten, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Prüfmedikation vermutet wird oder nicht. Die Dokumentation und Bewertung umfasst die Kriterien:

- Art des Ereignisses
- Beginn und Ende des Ereignisses
- schwerwiegend ja / nein
- Intensität (leicht: keine Auswirkung auf Alltagsaktivitäten, mittel: Alltagsaktivitäten beeinträchtigt, schwer: Alltagsaktivitäten oder Arbeit nicht möglich)
- Zusammenhang mit Prüfmedikation (vernünftige Möglichkeit eines Zusammenhangs, keine vernünftige Möglichkeit eines Zusammenhangs)
- Maßnahmen bzgl. Prüfmedikation (endgültig abgesetzt, vorübergehend abgesetzt, Dosis unverändert, unbekannt, nicht anwendbar)
- Ausgang (wiederhergestellt, gebessert, noch nicht gebessert, wiederhergestellt mit bleibendem Schaden, Tod, unbekannt)

Krankheitszeichen, Symptome und Laborwertveränderungen sollen, soweit möglich und medizinisch sinnvoll, zu einer einzigen Diagnose zusammengefasst werden.

Für Probandinnen, die vorzeitig aus der Studie ausscheiden, sollten später auftretende Unerwünschte Ereignisse in einem Zeitraum von 4 Wochen nach Anwendung der letzten Prüfmedikation im Interesse der Patientensicherheit im CRF dokumentiert und ggf. auf SAE-Bögen gemeldet werden, wenn die Probandinnen damit einverstanden sind.

Alle Unerwünschten Ereignisse sind bis zum Abklingen oder bis zur Stabilisierung zu verfolgen.

9.2.1.3 Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Der Prüfer hat jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis (SAE) entsprechend der obigen Definition innerhalb eines Arbeitstages nach Kenntnis per Fax auf einem SAE-Bogen an folgende Adresse zu melden:

Safety Desk

Universitätsklinikum Münster
Zentrum für klinische Studien (ZKS) Münster
Von-Esmarch-Str. 62
48149 Münster
Telefon: 0251/83-57109
Fax: 0251/83-57112
E-Mail: mssd@ukmuenster.de

Personenbezogene Daten sind vor ihrer Übermittlung durch die entsprechende Patientennummer zu ersetzen.

Krankheitszeichen, Symptome und Laborwertveränderungen sollen, soweit möglich und medizinisch sinnvoll, zu Diagnosen zusammengefasst werden.

Der Prüfer ist verantwortlich für eine Beurteilung des Ereignisses (schwerwiegend, Intensität, Kausalität). Die SAE-Meldung sollte bevorzugt auf Englisch erfolgen. Der SAE-Bogen ist möglichst vollständig auszufüllen und unverzüglich an die angegebene Adresse zu faxen. Sollten die erforderlichen Informationen zu diesem Zeitpunkt nicht vollständig verfügbar sein, müssen so bald wie möglich Folgeberichte geschickt werden. Rückfragen des Safety Desks sind zeitnah zu beantworten.

Bei einem tödlichen oder akut lebensbedrohlichen Ereignis muss der Prüfer relevante Folgeinformationen innerhalb einer Woche ab Erstmeldung dem Safety Desk zufaxen. Bei tödlichen Ereignissen muss eine Kopie des Autopsieberichts, falls vorhanden, zur Verfügung gestellt werden.

Es besteht keine Meldepflicht des Prüfers für unerwünschte Ereignisse an Behörden oder Ethik-Kommissionen. Im Falle eines tödlichen Ereignisses muss der Prüfer jedoch den zuständigen Behörden oder Ethik-Kommissionen Informationen zur Verfügung stellen, wenn diese zusätzliche Informationen anfordern.

9.2.1.4 Zweitbewertung und Weitermeldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Der Safety Desk erfasst und prüft zeitnah jedes SAE. Bei Bedarf werden erforderliche Informationen per Query nachgefragt. Der LKP führt für jedes SAE eine Zweitbewertung durch (schwerwiegend, Kausalität, möglicher Einfluss auf die Nutzen-Risiko-Bewertung oder die weitere Studiendurchführung). Für jede schwerwiegende Nebenwirkung beurteilt er die Erwartetheit gemäß der Fachinformation des Prüfpräparats.

Relevante Produktinformationen sind die jeweils zu Beginn eines Berichtsjahres der jährlichen Sicherheitsberichte gültigen Fachinformationen für Gynokadin® Dosiergel bzw. Testogel® 50 mg, Gel im Beutel.

Der Safety Desk stellt sicher, dass Ethik-Kommissionen, Bundesoberbehörde und teilnehmende Prüfer über jeden Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (SUSAR) und alle weiteren sicherheitsrelevanten Sachverhalte entsprechend den gesetzlichen Meldeverpflichtungen informiert werden. Ausgehend von der Einschätzung, dass in der Studie nur eine sehr geringe Anzahl SUSARs erwartet wird, erfolgt auch die SUSAR-Meldung an die Prüfer entblindet, ohne dass dadurch die Studienintegrität gefährdet wird.

Der LKP ist verantwortlich für die laufende Sicherheitsbeurteilung der Studie. Safety Desk und LKP informieren sich unverzüglich wechselseitig über alle sicherheitsrelevanten Informationen, die ihnen bekannt werden. Bei meldepflichtigen, weiteren sicherheitsrelevanten Sachverhalten arbeiten Safety Desk und LKP eng zusammen, um fristgerecht einen angemessenen Bericht einzureichen.

Entsprechend den gesetzlichen Vorgaben wird einmal jährlich ein Sicherheitsbericht erstellt und eingereicht. Der Bericht wird vom LKP und dem Safety Desk Manager unterschrieben. Der Safety Desk bereitet den Bericht vor und stellt die erforderlichen Listen zur Verfügung. Der LKP erstellt die aktualisierte Nutzen-Risiko-Bewertung der Studie (Teil 1 des Annual Safety Reports oder entsprechende Passagen eines zukünftig erforderlichen Berichtes). Der Safety Desk finalisiert den Bericht und reicht ihn fristgerecht bei der Ethik-Kommission und Bundesoberbehörde ein.

Der Safety Desk stellt dem Data Safety Monitoring Committee (DSMC) Informationen entsprechend Absatz 9.2.3 sowie auf Anforderung zur Verfügung.

9.2.2 Laborparameter

Um eine potentielle Lebertoxizität der Prüfpräparate erfassen zu können, werden bei jeder Studienvsiste die Leberenzyme GOT, GPT, γ -GT und AP bestimmt.

Hämoglobinwert und Hämatokrit werden kontrolliert, um eine sekundäre Polyzythämie zu erkennen. Weiterhin werden die Blutfette kontrolliert, um einen Anstieg rechtzeitig zu erkennen. Die Bestimmung des Blutzuckerspiegels ist ebenfalls vorgesehen.

9.2.3 Sicherheitsmonitoring

Als unabhängiges Überwachungsgremium wird das Data Safety Monitoring Committee unverzüglich über alle Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen und über sonstige sicherheitsrelevante Informationen sowie in halbjährlichen Abständen über alle gemeldeten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse informiert. Das Data Safety Monitoring Committee bewertet die Sicherheitsdaten und kann Empfehlungen zu Durchführung oder Abbruch der Studie geben. Die Aufgaben und die Vorgehensweise des Data Safety Monitoring Committees werden in einem separaten Dokument festgelegt.

9.2.4 Sonstige Kriterien zur Beurteilung der Sicherheit

Im Rahmen der Aufklärung werden den Studienteilnehmerinnen Sicherheitshinweise gegeben, um eine Testosteron-Übertragung auf Kontaktpersonen durch engen Hautkontakt mit den Applikationsstellen der Prüfmedikation zu vermeiden. Eine Testosteron-Übertragung kann zu Zeichen der Virilisierung bei der Kontaktperson führen (z. B. neu auftretende Akne, Veränderung der Körperbehaarung), im Falle einer Schwangerschaft der Kontaktperson auch zu Schäden beim Kind.

Sollten dem Prüfer Hinweise auf eine Testosteron-Übertragung bekannt werden, so trifft er geeignete Maßnahmen, um eine weitere Exposition der Kontaktperson zu verhindern. Außerdem informiert er unverzüglich den Leiter der Klinischen Prüfung.

10. DAUER DER STUDIE / STUDIENABBRUCH

10.1 Dauer der Studie

Geplante Rekrutierungsdauer: 6 Monate

Studiendauer für die einzelnen Probandinnen: 17 Monate (2 Monate Run-in-Phase mit Gynokadin® Dosiergel, 6 Monate Therapie mit Studienmedikation 1, 6 Monate Therapie mit Studienmedikation 2, 3 Monate Follow up)

Dauer der gesamten Studie: 23 Monate

10.2 Vorzeitiges Studienende / Studienabbruch

10.2.1 Vorzeitiges Ausscheiden einer Probandin

Die Kriterien für ein vorzeitiges Ausscheiden einer Studienpatientin sind in Kapitel 7.2.7 beschrieben.

10.2.2 Abbruch der Studie in einem Prüfzentrum

Bei groben Verstößen eines Prüfzentrums gegen das AMG, die datenschutzrechtlichen Bestimmungen oder die Prinzipien der Guten Klinischen Praxis kann die Studie in diesem Prüfzentrum beendet werden.

10.2.3 Vorzeitiges Schließen der gesamten Studie

Bei Gefährdung der Patientensicherheit oder, wenn bei mangelnder Rekrutierung das Studienziel nicht mehr erreichbar erscheint, kann die gesamte Studie vorzeitig abgebrochen werden.

10.3 Definition des Studienendes

Die gesamte Studie endet mit der letzten Studienvisite der letzten sich noch in der Studie befindenden Probandin.

11. STATISTISCHE METHODEN

11.1 Zielgröße und statistische Hypothese

Es sollen die Effekte der Hormonersatztherapie mit Estradiol bzw. Testosteron auf die allgemeine und sexuelle Lebensqualität sowie auf die psychische Gesundheit untersucht und zwischen den beiden Therapien verglichen werden. Primärer Endpunkt ist dabei die psychische Summenskala des SF-36. Sekundäre Endpunkte sind die körperliche Summenskala des SF-36, die Kennwerte des Brief Symptom Inventory und des FSFI-d. Die Tests zum Vergleich der beiden Hormonersatztherapien werden zweiseitig durchgeführt, da beide Richtungen von Unterschieden denkbar und auch interessant wären.

Ferner sollen die Effekte der unterschiedlichen Hormonspiegel auf sekundäre Laborparameter untersucht werden.

11.2 Planung des Stichprobenumfangs

Die Fallzahlberechnung beruht auf den durch die Entwickler des SF-36 bereitgestellten Daten sowie auf Ergebnissen der Klinischen Evaluationsstudie des „Netzwerks DSD“. In dieser Studie gab es neun Probanden, welche die Ein-/Ausschlusskriterien der hier vorliegenden Studie erfüllen. Für diese neun Probanden ergab sich als Wert für die psychologische Summenskala 40.7 ± 9.5 (Mittelwert \pm Standardabweichung). Entsprechend den Aussagen der Entwickler des SF-36 betragen Mittelwert und Standardabweichung der psychologischen Summenskala des SF-36 in der weiblichen Normalbevölkerung 50.7 ± 8.4 . Damit zeigt die Patientengruppe eine mittlere Abweichung von 10 zur Normalbevölkerung.

Nimmt man nun die Hälfte dieser Abweichung (also 5) als relevante Differenz zwischen den beiden Therapiearmen an sowie eine Standardabweichung von 8.4 (nach Normalwerttabellen) und geht man davon aus, dass zwischen den Werten der psychischen Summenskala am Ende der beiden Behandlungsphasen des Cross-over-Designs eine Korrelation von 0.5 besteht, so kann man mit 25 Probandinnen einen solchen Unterschied zwischen den Therapien mit einer Sicherheit von 80% nachweisen (vereinfachte Berechnung über t-Test für gepaarte Stichproben, $\alpha=5\%$, zweiseitig).

Wegen der langen Behandlungsdauer von 14 Monaten könnten Personen aus der Studie ausscheiden. Da jedoch ein großes Interesse an der Thematik besteht (und kaum mit Ausschlüssen aus medizinischer Sicht zu rechnen ist), wird angenommen, dass die Drop-out-Rate unter 15% bleibt. Somit sollten 30 rekrutierte Probandinnen ausreichen, um die erforderlichen 25 Probandinnen in die Analysen einschließen zu können.

Aufgrund der verfügbaren / erreichbaren CAIS-Patientinnen in Deutschland und dem von Betroffenen vermittelten großen Interesse an dieser Studie erscheint die Rekrutierung von 30 Probandinnen als realistisches Ziel.

11.3 Definition der Auswerte-Populationen

Die primäre statistische Analyse bezieht sich auf die zwei randomisierten Gruppen im Cross-over-Design der Studie, welche beide Behandlungsperioden zumindest teilweise durchlaufen haben. Sofern eine Visite zum Ende des Behandlungszeitraums fehlt, dafür aber eine Visite innerhalb des Behandlungszeitraums erfolgte, wird der fehlende Wert durch diesen ersetzt. Wenn beide Visiten fehlen, wird die Probandin von der primären Analyse ausgeschlossen. Die Zuordnung der Therapien wird dabei nach dem Intention-to-Treat-Prinzip behandelt. Sekundär erfolgt eine Analyse nach dem Per-Protokoll-Prinzip, in welche nur die Probandinnen einfließen, welche beide Zyklen protokollgerecht absolviert haben.

Die Sicherheitsanalysen umfassen alle Probandinnen, die mit der Run-in-Phase begonnen haben.

11.4 Planung der statistischen Auswertungen

Zunächst werden die Probandinnen über die deskriptive Erhebung ihrer demografischen Daten und der Ausgangswerte aller primären und sekundären Endpunkte charakterisiert. Der Zeitverlauf der psychologischen Ergebnisvariablen sowie der Hormon- und der anderen Laborparameter wird sowohl für die beiden Sequenzgruppen als auch für das Gesamtkollektiv (mit entsprechend gematchten Behandlungszeiträumen) durch Mittelwerte und Standardabweichungen beschrieben.

Zwischen den beiden Behandlungen auftretende Differenzen in den primären und sekundären Endpunkten werden in einer Varianzanalyse für Cross-over-Designs mit Behandlungseffekt (Estradiol vs. Testosteron), Sequenzeffekt (Estradiol-Testosteron vs. Testosteron-Estradiol), Periodeneffekt (erste vs. zweite Therapiephase) als feste Faktoren und dem Individualeffekt als zufälligem Faktor betrachtet. Die Analysen basieren auf den

Daten zum Ende der beiden Behandlungsphasen. Wenn diese letzte Visite fehlt, aber die Visite in der Mitte des Behandlungszyklus vorliegt, wird nach dem Last-observation-carried-forward-Prinzip ersetzt. In den Analysen werden zusätzlich zum Testentscheid Effektschätzer mit 95%-Konfidenzintervallen bestimmt.

Primärer Endpunkt ist die psychologische Summenskala des SF-36. Die sekundären Parameter werden analog ausgewertet, wobei die Estradiol- und Testosteronspiegel sowie ggf. weitere Laborparameter logarithmiert werden, um diese der Gauß-Verteilung möglichst anzunähern.

In weiteren sekundären Analysen werden Korrelationen zwischen (allgemeiner und sexueller) Lebensqualität, psychischer Gesundheit, Hormonspiegeln und anderen Laborparametern untersucht. Außerdem werden explorative multiple Regressionsanalysen und Kovarianzanalysen durchgeführt, um ggf. prädiktive Faktoren zu bestimmen, die das Ergebnis und die Wahl der späteren individuellen Behandlung beeinflussen.

11.5 Zwischenauswertungen

Aufgrund der kurzen geplanten Rekrutierungszeit sind keine Interimsanalysen geplant. Es soll lediglich eine regelmäßige Berichterstattung über eventuell aufgetretene SAEs erfolgen.

12. DOKUMENTATION, DATENMANAGEMENT UND ARCHIVIERUNG

12.1 Patientenidentifikationsliste

Alle patientenbezogenen Daten werden in pseudonymisierter Form erfasst. Jede Probandin ist durch eine Patientennummer, die in den Prüfzentren zugewiesen wird, unverwechselbar identifiziert. Der Prüfarzt/ die Prüfärztin führt eine vertrauliche Patientenliste, in der die Patientennummern mit den vollen Patientennamen verbunden sind.

12.2 Datenerhebung / Dokumentationsbögen

Die Datenerhebung erfolgt anhand von Dokumentationsbögen (CRF). Der Prüfer ist dafür verantwortlich, dass die Untersuchungen und Befunde korrekt und vollständig in die Dokumentationsbögen eingetragen werden.

Quelldaten (source data) im Sinne der ICH-Richtlinie E6 sind alle Originalaufzeichnungen bzw. beglaubigten Kopien der Daten der Krankenakte bzw. der Laborberichte.

Folgende studienspezifische Daten können ausschließlich auf den Dokumentationsbögen (CRF) erfasst werden:

- Größe, Gewicht
- Puls, RR
- Hirsutismus-Score

Eintragungen im Patiententagebuch können ebenfalls als Source Data genutzt werden.

Die Dokumentationsbögen sind mit einem schwarz schreibenden Kugelschreiber auszufüllen. Korrekturen sind wie folgt vorzunehmen: Der falsche Eintrag wird mit einer einfachen Linie durchgestrichen, die korrekte Information daneben eingetragen, mit Datum paraphiert und ggf. mit der Angabe des Grundes der Korrektur versehen.

Die Dokumentationsbögen sind zeitnah auszufüllen. Der Prüfer bestätigt die Korrektheit der Daten durch seine Unterschrift.

Die Dokumentationsbögen liegen als Durchschreibesatz vor. Das Original wird an die Studienkoordination/ Dr. W. Birnbaum in Lübeck geschickt, die Kopie verbleibt beim Prüfer.

Die von den Probandinnen ausgefüllten Fragebögen zur Lebensqualität werden ebenfalls nach Lübeck geschickt.

Die Steroidprofile im Blut und Urin werden von den Laboratorien elektronisch direkt an das ZKS in Münster geschickt und in SAS zu den aus der Studiendatenbank exportierten Daten dazugemergt.

12.3 Datenverarbeitung

Nach Eingang der Dokumentations- und Fragebögen in Lübeck werden sie vom Studienkoordinator und von der Psychologin auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft. Bei fehlenden Angaben oder Implausibilitäten werden Queries an die jeweiligen Studienzentren geschickt. Nach Klärung der Implausibilitäten und Ergänzung der fehlenden Angaben werden die Dokumentations- und Fragebögen zur elektronischen Datenerfassung an das ZKS in Münster geschickt mit Ausnahme des DSD-Fragebogens, der in Lübeck in eine SPSS-Datei eingegeben wird.

Im ZKS Münster werden die Daten mit der validierten Studiensoftware MACRO erfasst. Die Eingabe erfolgt durch zwei Personen unabhängig voneinander. Es erfolgt ein Abgleich der Daten zwischen Erst- und Zweiteingabe. Die Daten werden durch Range-, Validitäts- und Konsistenzchecks erneut auf Plausibilität geprüft. Bei nicht plausiblen Daten wird der Studienkoordinator informiert, der wiederum zur Klärung Queries an die Prüfzentren schickt. Die Korrekturbelege werden zusammen mit dem Dokumentationsbogen aufbewahrt.

Am Studienende wird die Datenbank nach Eingabe aller Eintragungen geschlossen. Dieser Vorgang wird dokumentiert.

Für die Auswertung wird die kommerzielle Statistik-Software SAS und SPSS verwendet.

12.4 Aufbewahrung der Studienunterlagen

Die Originale aller zentralen Studiendokumente einschließlich Dokumentationsbögen werden gemäß GCP-V beim Sponsor für mindestens 10 Jahre nach Studienende aufbewahrt.

Der Prüfer bewahrt alle Dokumente des Prüfarztordners sowie die Kopien der Dokumentationsbögen für die oben genannte Zeit auf.

13. QUALITÄTSKONTROLLE UND QUALITÄTSSICHERUNG

13.1 Monitoring

Die Kontrolle des Studienablaufs und der Datenqualität erfolgt u. a. durch ein begleitendes Monitoring. Das Monitoring wird durch das Zentrum für Klinische Studien Münster durchgeführt. Der Zugang des Monitors zu den Studienunterlagen wird vom Prüfer zugesichert.

Es erfolgt ein Initiierungsbesuch, bei dem alle an der Studie beteiligten Mitarbeiter der Prüfzentren mit dem Prüfplan, dem CRF, den Studienunterlagen, den Anforderungen der Guten Klinischen Praxis und den erforderlichen Untersuchungstechniken vertraut gemacht werden. Alternativ kann die Studie auch im Rahmen eines Prüfarzttreffens initiiert werden.

Während der Studie erfolgen regelmäßig (in Abhängigkeit vom Stand der Rekrutierung) weitere Monitorbesuche.

Nach Ende der Studie findet ein Abschlussbesuch statt.

Die näheren Einzelheiten für die Durchführung des Monitorings werden in einem Monitoring-Manual festgelegt.

13.2 Audits und Inspektionen

Eine Überprüfung der klinischen Prüfung kann durch einen vom Sponsor beauftragten Auditor oder einen Inspektor der zuständigen Behörden durchgeführt werden. Dem Auditor bzw. Inspektor muss Zugang zu allen Unterlagen gewährt werden.

14. ETHISCHE UND REGULATIVE ANFORDERUNGEN

14.1 Deklaration von Helsinki

Die Durchführung der Studie geschieht in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (aktuelle Version 10/2008, Seoul (Korea)).

14.2 Ethik-Kommission

Die vorliegende Prüfung wird erst begonnen, wenn sie von der federführenden Ethik-Kommission zustimmend bewertet worden ist.

Die Prüfer verpflichten sich, alle für die Antragstellung notwendigen Unterlagen bzgl. der Qualifikation der Studienzentren und des Studienpersonals dem Sponsor zur Verfügung zu stellen.

Ein erneuter Antrag auf zustimmende Bewertung durch die zuständige Ethik-Kommission wird ggf. gestellt für

- zustimmungspflichtige Prüfplan-Amendments
- Einbeziehung weiterer Prüfzentren/ Prüfer

Die Ethik-Kommission wird unverzüglich unterrichtet über alle sicherheitsrelevanten Informationen.

Die Ethik-Kommission wird fristgerecht informiert über

- die Beendigung
- den Abbruch
- die Unterbrechung

der klinischen Prüfung.

14.3 Aufklärung und Einwilligung der Probandinnen

Vor Aufnahme in die Studie wird jede Probandin vom Prüfer über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt, sowie über das Recht, die Teilnahme an der Studie jederzeit, ohne dass ihr dadurch Nachteile entstehen, zu beenden. Es werden allgemein verständliche Aufklärungsunterlagen ausgehändigt.

Jede Probandin muss ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie schriftlich erklären. Für die Entscheidung über die Studienteilnahme muss die Probandin ausreichend Zeit haben, und sie muss die Möglichkeit haben, vorher noch offene Fragen zu klären.

Die Probandinnen werden gemäß § 40 (2a) AMG darüber informiert, dass ihre krankheitsbezogenen Daten in pseudonymisierter Form gespeichert und für wissenschaftliche Auswertungen verwendet werden, und geben schriftlich ihre Einwilligung hierzu.

Die Einwilligungserklärung wird von der Probandin sowie vom behandelnden Arzt datiert und unterzeichnet.

Die Unterlagen zur Patientenaufklärung und die Einwilligungserklärung liegen in zweifacher Ausfertigung vor. Ein Exemplar verbleibt beim Prüfer, das andere ist der Probandin auszuhändigen.

14.4 Gesetzliche Grundlagen

Die klinische Prüfung entspricht den Anforderungen des aktuellen Arzneimittelgesetzes, den geltenden datenschutzrechtlichen Bestimmungen und den Prinzipien der Guten Klinischen Praxis.

Die vorliegende klinische Prüfung wird erst begonnen, wenn sie von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigt worden ist.

Bei genehmigungspflichtigen Prüfplan-Amendments wird ein erneuter Antrag gestellt, und die Änderungen werden erst umgesetzt, wenn die Bundesoberbehörde die Genehmigung dazu erteilt hat.

Laut §67 AMG ist der Prüfer verpflichtet, den Beginn, das Ende, den Abbruch oder die Unterbrechung einer klinischen Prüfung sowie nachträgliche Änderungen bei seiner zuständigen Überwachungsbehörde anzuzeigen. Diese Meldungen werden vom Sponsor oder einen durch den Sponsor Beauftragten für den Prüfer durchgeführt.

14.5 Patientenversicherung

Für die vorliegende klinische Prüfung besteht Versicherungsschutz bei der Allianz Versicherungs-AG, 10900 Berlin.

Versicherungsschein-Nr.: AS-9100160845

Weiterhin besteht eine Wegeunfallversicherung bei der SV Sparkassen Versicherung, Wege-Unfallversicherung, Postfach 3120, 65021 Wiesbaden.

Versicherungsschein-Nr.: 50032506-372

Der Probandin wird auf Wunsch ein Exemplar der allgemeinen Versicherungsbedingungen der Patientenversicherungen ausgehändigt.

14.6 Finanzierung

Die Gesamtfinanzierung der Studie erfolgt durch den Sponsor. Die Ausgaben werden vom BMBF finanziert.

14.7 Abschlussbericht und Publikationen

Nach Abschluss der biometrischen Auswertung wird ein Bericht vom Leiter der klinischen Prüfung erstellt. Der Bericht enthält den klinischen Bericht, den statistischen Bericht, Einzelwerttabellen und die Schlussfolgerungen. Er wird vom Leiter der klinischen Prüfung und dem Biometriker unterschrieben.

Eine Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt durch den Leiter der klinischen Prüfung unabhängig davon, wie die Ergebnisse ausfallen.

Die Zusammenfassung des Abschlussberichtes muss innerhalb von 12 Monaten nach Studienende der Bundesoberbehörde und der federführenden Ethik-Kommission vorgelegt werden.

14.8 Einhaltung des Prüfplans

Der Prüfplan ist genau einzuhalten. Jede vom Prüfer zu vertretende Abweichung von den vorgesehenen Untersuchungs- und Behandlungsmaßnahmen oder –zeitpunkten ist zu dokumentieren und zu begründen (z.B. Notfallmaßnahmen).

15. LITERATUR

1. Ahmed SF, Cheng A, Dovey L, Hawkins JR, Martin H, Rowland J, Shimura N, Tait AD, Hughes IA. (2000) Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 85:658-65
2. Ahrens-Fath I, Politz O, Geserick C, Haendler B. (2005) Androgen receptor function is modulated by the tissue-specific AR45 variant. *FEBS Journal* 272: 74-84
3. Arlt W (2006): Androgen therapy in women. *Eur J Endocrinol* 154: 1-11
4. Berner M, Kriston L, Zahradnik HP, Härter M, Rohde A (2004): Überprüfung der Gültigkeit und Zuverlässigkeit des deutschen Female Sexual Function Index (FSFI-d). *Geburtsh Frauenheilkunde* 64: 293-303
5. Bullinger M, Kirchberger I (1998): SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Hogrefe Verlag, Göttingen
6. Davis S (1999): Androgen replacement in women: A commentary. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1886-91
7. Franke H (2000): Brief Symptom Inventory von L.R. Derogatis –Deutsche Version – Beltz Test GmbH, Göttingen
8. Hughes IA, Nihoul-Fékété C, Thomas B, Cohen-Kettenis PT (2007): Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 21(3):351-65
9. Schützmann K, Brinkmann L, Schacht M, Richter-Appelt H (2007): Psychological Distress, Self-Harming Behavior, and Suicidal Tendencies in Adults with Disorders of Sex Development. *Arch Sex Behav* e-pub 18. October
10. Sinnecker GHG, Hiort O, Nitsche E, Holterhus PM, Kruse K (1997): Functional assessment and clinical classification of androgen sensitivity in patients with mutations of the androgen receptor gene. *Eur J Pediatr* 156: 7-14
11. Weidemann W, Peters B, Romalo G, Spindler KD, Schweikert HU (1998): Response to androgen treatment in a patient with partial androgen insensitivity and a mutation in the deoxyribonucleic acid-binding domain of the androgen receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1173-6
12. Werner R, Zhan J, Gesing J, Struve D, Hiort O. (2008): In-vitro characterization of androgen receptor mutations associated with complete androgen insensitivity syndrome reveals distinct functional deficits. *Sexual Development* 2: 73-83.

16. ANHÄNGE

Anhang I:

Hirsutismus-Score nach Ferriman und Gallwey:

Der Hirsutismus-Score entspricht der Summe der Punktzahl in den unten aufgeführten Arealen, wobei Areale ohne Haare eine Punktzahl von 0 erhalten.

Oberlippe	(1) wenig Haare außen, (2) kleiner Bart außen, (3) Oberlippenbart fast bis Mittellinie, (4) Bart bis zur Mittellinie
Kinn	(1) vereinzelte Haare, (2) Haaransammlung, (3) komplette Haardecke, (4) dichte komplette Haardecke
Brust	(1) einzelne periareolär, (2) Haare in der Mittellinie, (3) 3/4 bedeckt, (4) komplett bedeckt
Rücken	(1) einzelne Haare, (2) mehrere Haare, (3) komplette Haardecke, (4) dichte komplette Haardecke
Lenden	(1) sakrales Haarpolster, (2) Polster mit lateraler Ausdehnung, (3) 3/4 bedeckt, (4) komplette Haardecke
Oberbauch	(1) wenig Haare in der Mittellinie, (2) mehr als (1) aber noch im Bereich der Mittellinie, (3) halbe Haardecke, (4) komplette Haardecke
Unterbauch	(1) einige Haare in der Mittellinie, (2) Strich von Haaren an der Mittellinie, (3) Band von Haaren, (4) umgekehrtes V
Oberarm	(1) diskrete Behaarung, (2) mehr, noch keine geschlossen Haardecke, (3) halbe Haardecke, (4) komplette Haardecke
Oberschenkel	(1) diskrete Behaarung, (2) mehr, noch keine geschlossene Haardecke, (3) halbe Haardecke, (4) komplette Haardecke

Anhang II:

Steroidprofil im 24 Std.-Sammelurin:

Abkürzung	Trivialnamen	Syst. Namen
An	Androsteron	5 α -Androstan-3 α -ol-17-on
Et	Etiocolanolon	5 β -Androstan-3 α -ol-17-on
A5-3 β ,17 α	5-Androsten-3 β ,17 α -diol	5-Androsten-3 β ,17 α -diol
DHEA	Dehydroepiandrosteron	5-Androsten-3 β -ol-17-on
A5-3 β ,17 β	5-Androsten-3 β ,17 β -diol	5-Androsten-3 β ,17 β -diol
11-O-An	11-Keto-Androsteron	5 α -Androstan-3 α -ol-11,17-dion
E1	Estron	Estron
E2	Estradiol	Estradiol
T	Testosteron	Testosteron
Po-5 β ,3 α	17 α -OH-Pregnanolon	5 β -Pregnan-3 α ,17 α -diol-20-on
11-OH-An	11-Hydroxyandrosteron	5 α -Androstan-3 α ,11 β -diol-17-on
11-OH-Et	11-Hydroxyetiocolanolon	5 β -Androstan-3 α ,11 β -diol-17-on
Po-5 α ,3 α	17 α -OH-Pregnanolon-5 α	5 α -Pregnan-3 α ,17 α -diol-20-on
16 α -OH-DHEA	16 α -Hydroxy-DHEA	5-Androsten-3 β ,16 α -diol-17-on
PD	Pregnan diol	5 β -Pregnan-3 α ,20 α -diol
PT	Pregnantriol	5 β -Pregnan-3 α ,17 α ,20 α -triol
P5D	Pregnendiol	5-Pregnen-3 β ,20 α -diol
A5T-16 α	Androstentriol-16 α	5-Androsten-3 β ,16 α ,17 β -triol
THS	Tetrahydro-11-Desoxycortisol	5 β -Pregnan-3 α ,17 α ,21-triol-20-on
TH-DOC	Tetrahydro-11-Desoxycorticosteron	5 β -Pregnan-3 α ,21-diol-20-on
E3	Estriol	Estriol
11-O-PT	11-Keto-Pregnantriol	5 β -Pregnan-3 α ,17 α ,20 α -triol-11-on
P5T-17 α	Pregnentriol-17 α	5-Pregnen-3 β ,17 α ,20 α -triol
THE	Tetrahydro-Cortison	5 β -Pregnan-3 α ,17 α ,21-triol-11,20-dion
THA	Tetrahydro-Compound A	5 β -Pregnan-3 α ,21-diol-11,20-dion
THB	Tetrahydro-Ccorticosteron	5 β -Pregnan-3 α ,11 β ,21-triol-20-on
a-THB	Allo-Tetrahydro-Corticosteron	5 α -Pregnan-3 α ,11 β ,21-triol-20-on
THF	Tetrahydro-Cortisol	5 β -Pregnan-3 α ,11 β ,17 α ,21-tetrol-20-on
a-THF	Allo-Tetrahydro-Cortisol	5 α -Pregnan-3 α ,11 β ,17 α ,21-tetrol-20-on
α -Cl	α -Cortolon	5 β -Pregnan-3 α ,17 α ,20 α ,21-tetrol-11-on
β -C	β -Cortol	5 β -Pregnan-3 α ,11 β ,17 α ,20 β ,21-pentol
β -Cl	β -Cortolon	5 β -Pregnan-3 α ,17 α ,20 β ,21-tetrol-11-on
α -C	α -Cortol	5 β -Pregnan-3 α ,11 β ,17 α ,20 α ,21-pentol
F	Cortisol	4-Pregnen-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion
6 β -OH-F	6 β -Hydroxycortisol	4-Pregnen-6 β ,11 β ,17 α ,21-tetrol-3,20-dion
20 α -DHF	20 α -Dihydrocortisol	4-Pregnen-11 β ,17 α ,20 α ,21-tetrol-3-on