

**Definitie:** Pubertas tarda = verlate puberteit

♀: M1 op leeftijd ≥ 13 jr of geen menarche >15jr ♂: testisvolume < 4 ml en/of uitblijven virilisatie op leeftijd ≥ 14 jr

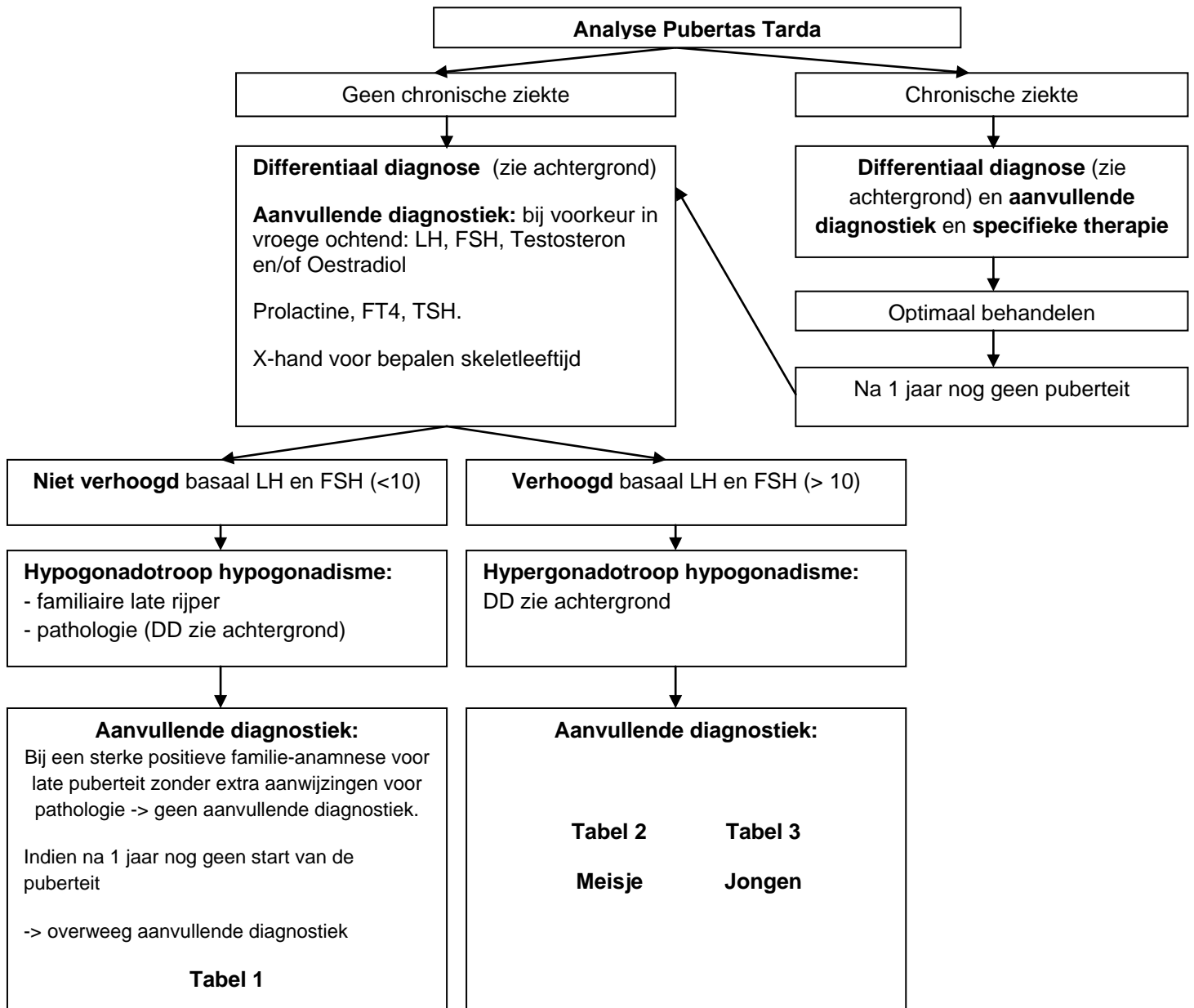
**Anamnese:** m.n. chronische ziekte, anorexia, intensief sporten, verminderde reuk, probleemgedrag, leerproblemen, orchidopexie in voorgeschiedenis, medicatie/drugs.

**Familie anamnese:** m.n. leeftijd en beloop puberteit en lengte van ouders, onvruchtbaarheid, autoimmuunziekten

**Groeiparameters:** lengte, oude groeigegevens, zithoogte en gewicht

**Algemeen lichamelijk onderzoek:** mn dysmorphieën, chronische ziekte, psychiatrische ziekte, synkinesieën

**Onderzoek genitalien:** mn Tanner puberteitsstadia, (onder-)virilisatie, clitoromegalie, micropenis, penislengte, positie van gonaden (scrotum, labia, liezen), gynaecomastie.



### Tabel 1 Hypogonadotroop hypogonadisme

<u>Aanvullende diagnostiek</u>	<u>reden van diagnostiek</u>
- IGF-I, ochtend cortisol, inhibine B	panhypopituitarisme
- reuktest overwegen	verminderde reuk bij sommige vormen van Kallmann syndroom  Niet altijd betrouwbaar, niet specifiek genoeg onderscheidend
- DNA onderzoek	- bij persistent hypogonadisme na stoppen van 3-6 maanden oestrogenen / testosteron behandeling, mn bij familiair voorkomen. Kallmann (KAL1 en FGFR1) of via uw Klinisch Geneticus: genen "pakket" UMCN.  Aantonen van mutatie geeft aan dat er hoogstwaarschijnlijk sprake is van hypogonadotroop hypogonadisme en niet slechts 'late rijping'. De klinische presentatie is echter ook bij aangetoonde mutatie zeer variabel.  - Bij dysmorphieën en/of ontwikkelingsproblemen en/of andere afwijkingen: Prader Willi Syndroom, CHARGE, IGSF1 deficientie (heeft TSH deficientie en grote testes)
- MRI hypofyse / hypothalamus  (inclusief bulbus olfactorius)	LHRH deficientie / panhypopituitarisme; wordt vaak ook pas gedaan bij persistent hypogonadisme
- onderzoek naar chronische ziekte	bij aanwijzingen voor chronische ziekte (bv coeliakie, IBD, anorexia, etc.)

### Tabel 2 Hypergonadotroop hypogonadisme bij meisje:

<u>Aanvullende diagnostiek</u>	<u>reden van diagnostiek</u>
- karyogram / array	Turner syndroom, 45XO/46XY, 46XY Disorders of Sexual Differentiation( DSD)
- echo inwendige genitaliën/liezen	ovariumagenesie, Mullerse structuren aanwezig, 46XY DSD
- uitgebreider hormoononderzoek  (AMH, high dose ACTH test)	46XY DSD met gonadale dysgenesie, testosteron synthese stoornis of androgeenongevoeligheid (uitblijven menarche)
- DNA onderzoek	XY DSD
- antistoffen tegen bijnier, schildklier,  evt ovaria	auto-immuun endocrinopathie(en)

**Tabel 3 Hypergonadotroop Hypogonadisme bij jongen:**

<u>Aanvullende diagnostiek</u>	<u>reden van diagnostiek</u>
- karyogram	Klinefelter, 45XO/46XY en andere DSD
- echo inwendige genitalien/liezen	testes, Mullerse structuren bij DSD
-uitgebreider hormoononderzoek (AMH, inhibine B, high dose ACTH test)	DSD met gonadale dysgenese,
- DNA onderzoek	DSD

N.B. Met een GnRH(a) test (LHRH/Lucrin/Decapeptyl) zal men in het algemeen niet kunnen differentiëren tussen hypogonadotroop hypogonadisme en verlate puberteit zonder pathologie. In beide gevallen laat de test een lage oploop zien van de LH en FSH waarden.

## Behandeling van pubertas tarda

Alle medicatie bij pubertas tarda wordt off-label gebruikt.

### Indicaties voor medische behandeling:

#### a Late rijper:

Late rijping behoeft geen behandeling als het kind er geen problemen mee heeft. Als het kind lijdt onder de kleine lengte en/of het "jonge uiterlijk" dan kan kortdurende behandeling met testosteron bij jongens of oestrogenen bij meisjes gegeven worden. Late rijping bij meisjes en de behoefte aan het kortdurend gebruik van oestrogenen komt veel minder frequent voor dan bij jongens.

→ zie "behandelingsschema late rijper"

#### b Hypo- of hypergonadotroop hypogonadisme:

Dit behoeft vanuit zowel medische als psychologisch oogpunt altijd behandeling en is een "levenslange behandeling".

- Hypergonadotroop hypogonadisme: start oestrogenen bij meisjes en testosteron bij jongens.
- Hypogonadotroop hypogonadisme: start oestrogenen bij meisjes en meestal ook testosteron bij jongens.

→ zie "puberteits inductie schema"

Bij een jongen met hypogonadotroop hypogonadisme kan op verzoek van patient en ouders gekozen worden voor subcutane toediening van hCG en hMG of recombinant LH en FSH, dan wel voor behandeling met LHRH via een (insuline)pompje. Het voordeel van deze behandeling is dat onder invloed van deze factoren de testes groeien in volume. Het is onduidelijk of deze behandeling tot een hogere kans op fertiliteit leidt dan testosteronbehandeling en vervolgens pas op volwassen leeftijd behandeling met LH en FSH dan wel LHRH. Voor puberteitsinductie bij meisjes is deze behandeling niet nodig.

→ Er is onvoldoende ervaring met een LHRH pomp binnen de regio LUMC, het ErasmusMC en de omliggende algemene ziekenhuizen. Het betreft tevens een zeer kostbare behandeling. Bij een uitdrukkelijke wens van het kind en/of ouders om het kind te behandelen met LHRH zal contact opgenomen worden met het VUMC in Amsterdam.

→ zie voor Pregnyl (hCG) behandeling:

jongens : "puberteits inductie schema" en "behandelingsschema late rijper"

#### c Specifieke behandeling bij een syndroom of Disorder of Sexual Development : verwijzing naar literatuur en tekstboek:

- Hughes IA, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child. 2006

Jul;91(7):554-63

- Tijdschrift voor Kindergeneeskunde Juni 2008, nummer 3, jaargang 76.

- Clinical Paediatric Endocrinology, Brook.

### Psychologische behandeling:

Afhankelijk van de oorzaak van het hypogonadisme en de daarmee gepaard gaande of te verwachten psychologische problemen moet verwijzing naar psycholoog overwogen worden.

## Behandelingsschema late rijper Jongens:

Leeftijd start behandeling: is afhankelijk van de wens van de patient. Meestal wordt er gestart na de leeftijd van 14 jaar , omdat de patiënten zich meestal niet op een jongere leeftijd presenteren met de wens tot virilisatie.

### Intramusculaire behandeling

Medicatie: **Sustanon 250 mg/ml**

Doseringsschema: 50 mg per 3 (of 4) weken i.m. (dus NIET per m2)  
- Er is enige positieve ervaring met 25 mg  
- Bij oudere jongens wordt soms 100 mg gegeven

Duur behandeling: 3 - 6 maanden

Na 3 maanden : testes volume toenemend, dan stop Sustanon

testes volume < 4 ml, dan stop Sustanon of op uitdrukkelijk verzoek van patient voortzetten Sustanon voor nog 3 mnd

Na 6 maanden: stop Sustanon

testes volume < 4 ml EN sterke aanwijzingen dat er toch sprake is van hypogonadotroop hypogonadisme dan overwegen voorzetten Sustanon volgen het puberteits inductieschema

### Voordelen van Sustanon

- Er is veel ervaring met het toedienen van deze dosis Sustanon i.m. Het toedienen van dit preparaat gedurende 3 maanden leidt niet tot het versnellen van de skeletrijping.
- Er is geen twijfel over compliance.

### Nadelen van Sustanon

- Gedurende de 3 weken zijn de testosteronspiegels in de eerste week vaak te hoog en aan het eind van de 3 weken te laag.
- Er is een reëel risico dat per abuis teveel (de hele flacon) wordt toegediend. Dus zowel op het recept, als in een brief aan de huisarts als tegen de patient moet zelf heel duidelijk aangegeven worden dat NIET de hele flacon maar slechts 50 mg gegeven moet worden.

### Transdermale behandeling

I.v.m. wisselende opname van transdermale gels door de huid heeft lage dosis Sustanon i.m. de voorkeur boven transdermale gels in lage dosis. Bij spuit/naald angst is transdermale behandeling wel een optie waarbij met name zeer goed gelet moet worden op te snel verlopende virilisatie.

Medicatie: **Tostran Gel 20 mg/g**; flacon 60 g + doseerpomp. Volwassen dosis 60 mg/dag

Doseringsschema: 1dd eenmaal indrukken van de zuiger van de flacon is 10 mg testosteron

Toedieningswijze: eenmaal per dag aanbrengen, op ongeveer hetzelfde tijdstip, bij voorkeur 's ochtends, op de intacte huid van afwisselend de buik (de gehele dosis over een gebied van minimaal 10 bij 30 cm) of de binnenkant van beide dijen (aan elke kant de helft van de totale dosis over een gebied van minimaal 10 bij 15 cm).

### Voordelen Tostran:

- Kinderen met prikangst hebben de mogelijkheid transdermale toediening te verkiezen boven intramusculaire injectie

- Er is geen first-pass effect na transdermale toediening i.t.t. orale toediening. De dagelijkse dosering zal waarschijnlijk tot stabielere testosteronspiegels leiden. Dit lijkt meer fysiologisch dan de i.m. of orale toediening

#### Nadelen Tostran:

- Het doseren door 'het pompje' te gebruiken is niet erg precies. Dit kan tot te snelle virilisatie leiden op jonge leeftijd.
- Er zijn grote interindividuele verschillen in respons op dezelfde toegediende dosis. Soms geeft de laagste dosering teveel virilisatie voor de leeftijd en ontwikkeling en mogelijk een versnelde skeletrijping. Dit is meestal niet zo'n probleem bij jongens met een relatief grote lengte.
- Als de laagste dosis nog teveel virilisatie geeft is een lagere dosis niet mogelijk.
- Jongere kinderen en vrouwen zullen bij direct contact met transdermaal testosteron viriliserende verschijnselen kunnen krijgen. Het advies is om handschoenen te gebruiken als vrouwen de gel smeren bij de patient. Tostran heeft enige tijd nodig om te drogen voordat lichamelijk contact met een ander persoon mag plaatsvinden (waarschijnlijk ongeveer 2 uur)

Duur van behandeling en evaluatie na 3 en 6 maanden: zie Sustanon. Laat 2 weken na het starten van de transdermale therapie meer dan 2 uur na het smeren een testosteronspiegel bepalen en overweeg vanwege de grote interindividuele verschillen in response de jongen al na een paar weken terug te zien i.p.v. na een paar maanden (zie folder voor patient: **Bijlage 1**)

Medicatie: **Testim 50 mg (= 5 g gel)**. Volwassendosis 50 mg/d.

Doseringschema: 1dd 1/5 deel van de inhoud van een tube van 50 mg aanbrengen op huid zodat de inhoud van de tube na 5 dagen leeg is.

Toedieningswijze: eenmaal per dag aanbrengen, op ongeveer hetzelfde tijdstip, bij voorkeur 's ochtends als dunne laag, zonder wrijven, aanbrengen op een schone, droge en gezonde huid op beide schouders, of beide armen of op de buik.

Duur en evaluatie na 3 en 6 maanden: zie Sustanon

#### Nadelen Testim:

- De gel stinkt
- De tube maakt precies doseren moeilijk

#### Orale behandeling

I.v.m. mogelijk wisselende opname van Andriol heeft lage dosis Sustanon i.m. de voorkeur boven Andriol in lage dosis. Bij spuit/naald angst is Andriol behandeling wel een optie waarbij met name zeer goed gelet moet worden op te snel verlopende virilisatie.

Medicatie: **Andriol "Testocaps" 40 mg capsule** (undecanoaat in olie).

Doseringschema: 1dd 1 capsule innemen bij de maaltijd

#### Voordelen Andriol:

- Orale behandeling is relatief gemakkelijk

#### Nadelen Andriol:

- Wisselende absorptie en daardoor wisselende concentraties
- Mogelijk verhoogde leverenzymwaarden door first pass effect

### **Behandelingsschema late rijper Meisjes:**

Leeftijd start behandeling: is afhankelijk van de wens van de patient.

Voorkeur gaat uit naar (1) transdermale toediening van 17 $\beta$ -oestradiol, daarna (2) orale toediening van 17 $\beta$ -oestradiol, i.v.m. minder effect op stollingsfactoren, lipiden en bloeddruk dan bij synthetische oestrogenen en daarna (3) orale toediening van ethinyl oestradiol.

### **Transdermale oestrogeen toediening**

**Medicijn: System** (17 $\beta$ -oestradiol pleister) Janssen en Cilag

Pleister met gereguleerde afgifte '**50 microgram patch oppervlakte van 16 cm<sup>2</sup>**':

#### **Doseringschema:**

Aanbrengen vóór slapen volgende ochtend verwijderen:

- |           |                              |
|-----------|------------------------------|
| < 40 kg:  | 1/16 van pleister (= 3.1 ug) |
| 40-55 kg: | 1/12 van pleister (= 4.2 ug) |
| >55 kg:   | 1/8 van pleister (= 6.2 ug)  |

Gebruik System en niet een andere oestrogeenpleister omdat alleen System duidelijke markering heeft rondom de pleister die gebruikt kan worden bij het knippen. Voor de methode van het knippen van de pleister: **bijlage 2a en 2b**. Er is inmiddels aangetoond dat de geknipte stukjes pleister minimaal 5 dagen terug in de verpakking op kamertemperatuur bewaard kunnen worden zonder dat de concentratie oestradiol op de pleisterstukjes verandert (Ankargberg-Lindgren en Sas, poster ESPE 2014). Onderzoek naar langere houdbaarheid volgt. Tot die tijd lijkt het logisch dat mits kamertemperatuur gegarandeerd kan worden ook tot 16 dagen de pleisterstukjes bewaard kunnen worden in de verpakking. Bij twijfel zal er een nieuwe pleister gebruikt moeten worden.

Toedieningswijze: De pleister op een onbeschadigd deel van de huid plakken op een plaats die niet al te beweeglijk is (voorkeur: zijkant boven bil, anders buik, rug; niet op een borst!). Een nieuwe pleister moet op een ander huiddeel worden aangebracht.

Voordelen van System:

- Fysiologische oestrogeenspiegels worden met bovenstaande toediening goed nagebootst
- Er is geen first pass effect
- Waarschijnlijk lagere kans op negatieve bijwerkingen van oestrogenen op stolling en bloeddruk

Nadelen van System:

- Er is geen kant en klaar product, dus zal er altijd geknipt moeten worden zolang de volwassen dosis nog niet is bereikt.
- Sommige meisjes vergeten in de ochtend de pleister te verwijderen en krijgen daardoor een relatief wat hogere dosis.

### Orale behandeling

De voorkeur gaat uit naar het natuurlijke oestradiol 17 $\beta$ -oestradiol i.v.m. minder effect op stollingsfactoren, lipiden en bloeddruk dan bij synthetische oestrogenen (zoals Ethinyl oestradiol) .

Medicatie: **17- $\beta$ -oestradiol tabletten Cetura 0.5 mg.**

Noteer op het recept "artikel Z-index 15430049" zodat de apotheker de vergoeding kan regelen.

Er is geen bewustheidsverklaring nodig.

Doseringsschema: 5  $\mu$ g/kg/dag 1dd

Mocht Cetura tijdelijk niet verkrijgbaar zijn dan kan overwogen worden om de lokale apotheker 17- $\beta$ -oestradiol capsules te laten maken door het in stukken laten breken van tabletten van 2 mg Estrofem. Zumenon tabletten zijn hiervoor minder geschikt.

Medicatie: **Ethinyl oestradiol capsules**

Doseringsschema: 0,05  $\mu$ g EE/kg/dag

Voordelen Ethinyl oestradiol:

- Er is veel ervaring met Ethinyl oestradiol
- Het is mogelijk om eventueel nog lagere dosis te geven

Nadelen Ethinyl oestradiol:

- Groter risico op nadelige effecten op stollingsfactoren, lipiden en bloeddruk en daarom heeft Ethinyl oestradiol niet de voorkeur
-



Leeftijd start behandeling: In praktijk wordt er vaak gestart met behandeling vanaf de leeftijd van 13 – 14 jaar, o.a. afhankelijk van het moment van de diagnose, de wens van de patient, evt aanwezigheid van gynaecomastie en de lengteprognose. Gezien de gemiddelde start leeftijd van puberteit bij jongens 11.5 jaar in NL is, lijkt het logischer om vóór de leeftijd van 13 jaar te starten en evt langzamer op te hogen dan onderstaande schema's. Onderstaande schema's vormen een leidraad voor puberteitsinductie. Uiteraard zal de dosering en het tempo van ophogen van de dosering aangepast moeten worden aan het individu. Bij elke vorm van puberteitsinductie kan overwogen worden om vlak vóór een gift een testosteronspiegel te bepalen. In het algemeen zal de kliniek (virilisatie) bepalend zijn voor aanpassing van de dosis. Een testosteronspiegel kan echter ondersteunend zijn bij de beslissing om een dosis aan te passen.

#### Intramusculaire behandeling

Medicatie: **Sustanon 250 mg/ml**(= decanoaat)

Doseringsschema:

0 - 6	maand	25 mg/m <sup>2</sup> /3 weken i.m.
6 - 12	maand	50 mg/m <sup>2</sup> /3 weken i.m.
12 - 18	maand	75 mg/m <sup>2</sup> /3 weken i.m.
18 - 24	maand	100 mg/m <sup>2</sup> /3 weken i.m.
> 24 maand, nog niet uitgegroeid: Sustanon 250: 100 mg/m <sup>2</sup> /3 weken i.m.		
> 24 maand, indien uitgegroeid: Sustanon 250: 250 mg à 3 weken i.m.		

-> overweeg vervolgens een dal testosteronspiegel te bepalen, maar laat de kliniek leidend zijn in het besluit de dosis aan te passen.

#### Voordelen van Sustanon

- Er is veel ervaring met het toedienen van deze dosis Sustanon i.m.
- Er is geen twijfel over compliance.

#### Nadelen van Sustanon

- Gedurende de 3 weken zijn de testosteronspiegels in de eerste week vaak te hoog en aan het eind van de 3 weken te laag.
- Er is een reëel risico dat per abuis teveel (de hele flacon) wordt toegediend. Dus zowel op het recept, als aan een brief aan de huisarts als tegen de patient moet zelf heel duidelijk aangegeven worden dat NIET de hele flacon gegeven moet worden in de eerste jaren van puberteitsinductie.

#### Transdermale behandeling

I.v.m. wisselende opname van transdermale gels door de huid heeft lage dosis Sustanon i.m. de voorkeur boven transdermale gels in lage dosis. Bij hogere dosis op (bijna) volwassen leeftijd heeft transdermale behandeling waarschijnlijk de voorkeur. Bij spuit/naald angst is transdermale behandeling wel een optie waarbij met name zeer goed gelet moet worden op te snel verlopende virilisatie.

Medicatie: **Tostran Gel 20 mg/g**; flacon 60 g + doseerpomp Volwassen dosis 60 mg/dag

#### Doseringsschema:

0 - 6 maand:	1 dd een maal indrukken van de zuiger van de flacon = 10 mg
<u>6 - 18</u> maand:	1 dd twee maal indrukken van de zuiger van de flacon = 20 mg
18 - 24 maand:	1 dd drie maal indrukken van de zuiger van de flacon = 30 mg
> 24 mnd, nog niet uitgegroeid:	1 dd drie maal indrukken van de zuiger van de flacon = 30 mg
> 24 mnd, indien uitgegroeid:	1 dd zes maal indrukken van de zuiger van de flacon = 60 mg

#### Voordelen Tostran:

- Kinderen met prikangst hebben de mogelijkheid transdermale toediening te verkiezen boven intramusculaire injectie

- Er is geen first-pass effect na toediening. De dagelijkse dosering zal waarschijnlijk tot stabilere testosteronspiegels leiden. Dit lijkt meer fysiologisch dan de i.m. of orale toediening

Nadelen Tostran:

- Het doseren door 'het pompje' te gebruiken is niet erg precies. Dit kan tot te snelle virilisatie leiden op jonge leeftijd
- Er zijn grote interindividuele verschillen in respons op dezelfde toegediende dosis. Soms geeft de laagste dosering teveel virilisatie voor de leeftijd en ontwikkeling en mogelijk een versnelde skeletrijping. Dit is meestal niet zo'n probleem bij jongens met een relatief grote lengte.
- Als de laagste dosis nog teveel virilisatie geeft is een lagere dosis niet mogelijk; overweeg dan evt om om de dag te doseren.
- Jongere kinderen en vrouwen zullen bij direct contact met transdermaal testosteron viriliserende verschijnselen kunnen krijgen. Het advies is om handschoenen te gebruiken als vrouwen de gel smeren bij de patient. Tostran heeft enige tijd nodig om te drogen voordat lichamelijk contact met een ander persoon mag plaatsvinden (waarschijnlijk ongeveer 2 uur)

Laat 2 weken na het starten van de transdermale therapie meer dan 2 uur na het smeren een testosteronspiegel bepalen en overweeg vanwege de grote interindividuele verschillen in response de jongen al na een paar weken terug te zien i.p.v. na een paar maanden (zie folder voor patient **Bijlage 1**)

Medicatie: **Testim 50 mg (= 5 g gel)** Volwassendosis 50 mg/d.

Testim wordt minder frequent gebruikt omdat er niet precies gedoseerd kan worden met de tube. Bovendien vinden patiënten Testim vaak stinken.

Doseringschema:

0 - 6 maand: 1 dd 1/5 deel van de inhoud van een tube van 50 mg, dus 5 dagen met 1 tube.  
 6 - 12 maand: 1 dd 1/4 deel van de inhoud van een tube van 50 mg, dus 4 dagen met 1 tube.  
 12 - 18 maand: 1 dd 1/3 deel van de inhoud van een tube van 50 mg, dus 3 dagen met 1 tube.  
 18 - 24 maand: 1 dd 1/2 deel van de inhoud van een tube van 50 mg, dus 2 dagen met 1 tube.  
 > 24 mnd, nog niet uitgegroeid: 1 dd 1/2 deel vd inhoud v een tube van 50 mg, dus 2 dg met 1 tube.  
 > 24 mnd, indien uitgegroeid: 1 dd 50 mg

Medicatie: **Androgel Gel 10 mg/g; in sachet à 2,5 g, 5 g.**

Doseringschema:

Androgel sachet (25 mg of 50 mg per dag) kan overwogen worden na 18 mnd behandeling met ander testosteronpreparaat.

18 - 24 maand: 1 dd 1 sachet van 25 mg aanbrengen  
 > 24 mnd, nog niet uitgegroeid: 1 dd 1 sachet van 25 mg aanbrengen  
 > 24 mnd, indien uitgegroeid: 1 dd 1 sachet van 50 mg aanbrengen

Toedieningswijze transdermale preparaten : 1 x per dag aanbrengen, op ongeveer hetzelfde tijdstip, bij voorkeur 's ochtends. De Testim gel en Androgel moet als dunne laag, zonder wrijven, aangebracht worden op een schone, droge en gezonde huid op beide schouders, of beide armen of op de buik. De Tostran gel moet aangebracht worden op de intacte huid van afwisselend de buik (de gehele dosis over een gebied van minimaal 10 bij 30 cm) of de binnenkant van beide dijen (aan elke kant de helft van de totale dosis over een gebied van minimaal 10 bij 15 cm).

**Bijlage 3:** normaalwaarden voor testosteron: Carina Ankarberg-Lindgren and Ensio Norjavaara. Changes of diurnal rhythm and levels of total and free testosterone secretion from pre to late puberty in boys: testis size of 3 ml is a transition stage to puberty. European Journal of Endocrinology (2004) 151 747–757.

### Orale behandeling

I.v.m. mogelijk wisselende opname van Andriol heeft lage dosis Sustanon i.m. de voorkeur boven Andriol in lage dosis. Bij hogere dosis op (bijna) volwassen leeftijd heeft transdermale behandeling of Sustanon i.m. de voorkeur. Bij spuit/naald angst is Andriol behandeling wel een optie waarbij met name zeer goed gelet moet worden op te snel verlopende virilisatie.

Medicatie: **Andriol "Testocaps" 40 mg capsule** (undecanoaat in olie).

Doseringschema:

0 - 12 maand: 1 dd 1 capsule

12 – 24 maand: 2 dd 1 capsule

> 24 maand : ochtend 2 capsule, avond 1 capsule

innemen bij de maaltijd

Voordelen Andriol:

- Orale behandeling is relatief gemakkelijk

Nadelen Andriol:

- Wisselende absorptie en daardoor wisselende concentraties
- Verhoogde leverenzymwaarden door first pass effect.
- Andriol geeft relatief hoge DHT serumspiegels, waarvan de lange termijn effecten onbekend zijn.

### Subcutane behandeling met Pregnyl

Binnen de regio LUMC/ErasmusMC en omliggende algemene ziekenhuizen is er in tegenstelling tot sommige andere delen van Nederland weinig ervaring met Pregnyl.

Medicatie: **Pregnyl 1500 EH subcutaan**

Doseringschema:

In verschillende centra worden verschillende inductieschema's aangehouden. Er wordt gekozen voor het onderstaande schema om met name te snelle virilisatie tegen te gaan.

0 - 6 mnd: 2 x per week 500 EH subcutaan

6 - 12 mnd: 2 x per week 750 EH

12 - 24 mnd: 2 x per week 1000 EH

24 - 36 mnd: 2 x per week 1250 - 1500 EH

Overweeg vlak vóór de gift Pregnyl een serumtestosteron te bepalen, met name na ophoging van dosis. De dosis dient aangepast te worden aan de mate van virilisatie en evt de hoogte van de testosteronspiegel.

De testes groeien tot max. 8-10 ml.

Als er een kinderwens is moet naast de Pregnyl ook 2x per week FSH s.c. gespoten worden. Soms duurt het wel tot 2 jaar na het starten van FSH behandeling voordat de spermatogenese voldoende opgang is.

Voordelen Pregnyl:

- goede ervaring van artsen en patienten in andere centra met geleidelijke toename virilisatie
- fysiologisch gebruik van Leydig cellen

Nadelen Pregnyl:

- Hoge frequentie injecties
- Soms problemen met het leveren van medicatie vanuit apotheek.
- Mogelijk beïnvloedt de behandeling de ontwikkeling van de Sertoli cellen negatief. Het is echter niet duidelijk of dit bij Pregnyl anders is dan bij andere vormen van puberteitsinductie (behoudens de LHRH pomp).

## Puberteitsinductie schema

## Meisjes:

Leeftijd start behandeling: In praktijk wordt er vaak gestart met behandeling vanaf de (bot)leeftijd van 12 jaar, o.a. afhankelijk van het moment van de diagnose, de wens van de patient, en de lengteprognose. Gezien de gemiddelde start leeftijd van puberteit bij meisjes 10.7 jaar in NL is, lijkt het logischer om vóór de leeftijd van 12 jaar te starten, bv vanaf de leeftijd van 10 jaar en evt langzamer op te hogen dan onderstaande schema. Er zijn aanwijzingen dat een zeer lage dosis oestrogenen zelfs vanaf de leeftijd van 5-8 jaar een positief effect heeft op de volwassen lengte. Dit is echter nog onvoldoende bevestigd in ander onderzoek.

Onderstaande schema's vormen een leidraad voor puberteitsinductie. Uiteraard zal de dosering en het tempo van ophogen van de dosering aangepast moeten worden aan het individu.

### Transdermale behandeling:

#### **Medicijn: System** (17 $\beta$ -oestradiol pleister) Janssen en Cilag

Pleister met gereguleerde afgifte '**50 microgram patch oppervlakte van 16 cm<sup>2</sup>**':

Gebruik System en niet een andere oestrogeenpleister omdat alleen System duidelijke markering heeft rondom de pleister die gebruikt kan worden bij het knippen. Voor de methode van het knippen van de pleister: **bijlage 2a en 2b**. Er is inmiddels aangetoond dat de geknipte stukjes pleister minimaal 5 dagen terug in de verpakking op kamertemperatuur bewaard kunnen worden zonder dat de concentratie oestradiol op de pleisterstukjes verandert (Ankargberg-Lindgren en Sas, poster ESPE 2014). Onderzoek naar langere houdbaarheid volgt. Tot die tijd lijkt het logisch dat mits kamertemperatuur gegarandeerd kan worden ook tot 16 dagen de pleisterstukjes bewaard kunnen worden in de verpakking. Bij twijfel zal er een nieuwe pleister gebruikt moeten worden.

Voordelen van System:

- Oestrogeenspiegels worden met bovenstaande toediening goed nagebootst
- Er is geen first pass effect
- Waarschijnlijk lagere kans op negatieve bijwerkingen van oestrogenen op stolling en bloeddruk

Nadelen van System:

- Er is geen kant en klaar product, dus zal er altijd geknipt moeten worden zolang de volwassen dosis nog niet is bereikt.
- Sommige meisjes vergeten in de ochtend de pleister te verwijderen en krijgen daardoor een relatief wat hogere dosis.

#### **Doseringschema:**

- 0 - 12 maanden startdosis : aanbrengen vóór slapen volgende ochtend verwijderen:

< 40 kg:            1/16 van pleister (= 3.1 ug)

40-55 kg:           1/12 van pleister (= 4.2 ug)

>55 kg:             1/8 van pleister (= 6.2 ug)

Na 3 mnd: overweeg om oestradiol in serum te meten in de morgen vlak vóór het verwijderen van pleister; dus pleister laten zitten tot polibezoek voor bloedafname; moet in deze fase < 40 pmol/l (met een gevoelige assay) zijn.

- 12 – 18 maanden: aanbrengen vóór slapen volgende ochtend verwijderen
  - indien in 1<sup>e</sup> jaar gestart met 1/16                      dan overgaan op 1/12 patch (4.2 ug)
  - indien in 1<sup>e</sup> jaar gestart met 1/12                      dan overgaan op 1/8 patch (6.2 ug)
  - indien in 1<sup>e</sup> jaar gestart met 1/8                        dan overgaan op 1/4 patch (12.5 ug)

Na 3 mnd: overweeg om oestradiol in serum te meten in de morgen vlak vóór het verwijderen van pleister; dus pleister laten zitten tot polibezzoek voor bloedafname; moet in deze fase < 130 pmol/l zijn.

- 18 – 30 maanden:

indien 12-18 mnd 1/12	dan overgaan op 1/8 patch (6.2 ug)
indien 12-18 mnd 1/8	dan overgaan op 1/4 patch (12.5 ug)
indien 12-18 mnd 1/4	dan overgaan op 3/8 patch (18.8 ug)

N.B. in deze 18 -30 mnd fase: vóór slapen “de juiste dosis in 2 gelijke delen knippen” en beide delen aanbrengen volgende ochtend 1 deel verwijderen en 1 deel pas vóór slapen verwijderen.

- 30 - 36 maanden: vóór slapen de hele 50 ug patch in 2 gelijke delen knippen en beide delen aanbrengen volgende ochtend 1 deel verwijderen en 1 deel pas vóór slapen verwijderen

Voor de methode van het knippen van de pleister: **bijlage 2**.

- 36 mnd – verder:

2 x per week vóór slapen verwijderen en aanbrengen:	hele 50 ug patch
of 1x per week vóór slapen verwijderen en aanbrengen:	hele System 75-100 ug patch

Toedieningswijze: De pleister op een onbeschadigd deel van de huid plakken op een plaats die niet al te beweeglijk is (voorkeur: zijkant boven bil, anders buik, rug; niet op een borst!). Een nieuwe pleister moet op een ander huiddeel worden aangebracht.

2 jaar na het starten van de oestrogenbehandeling (of eerder als er 'spotting' optreedt) dydrogesteron (Duphaston<sup>R</sup>) 10 mg/dag (= 1 tablet) gedurende de eerste 14 dagen van de maand toevoegen.

### Orale behandeling

De voorkeur gaat uit naar het natuurlijke oestradiol 17 $\beta$ -oestradiol i.v.m. minder effect op stollingsfactoren, lipiden en bloeddruk dan bij synthetische oestrogenen (zoals Ethinyl oestradiol) .

Medicatie: **17- $\beta$ -oestradiol tabletten Cetura 0.5 mg.**

Noteer op het recept "artikel Z-index 15430049" zodat de apotheker de vergoeding kan regelen.

Er is geen bewustheidsverklaring nodig.

Doseringsschema:	jaar 1	5 $\mu$ g/kg/dag
	jaar 2	10 $\mu$ g/kg/dag
	jaar 3	15 $\mu$ g/kg/dag
	jaar 4	20 $\mu$ g/kg/dag
	volwassen dosis	1 - 2 mg/dag

Mocht Cetura tijdelijk niet verkrijgbaar zijn dan kan overwogen worden om de lokale apotheker 17- $\beta$ -oestradiol capsules te laten maken door het in stukken laten breken van tabletten van 2 mg Estrofem. Zumenon tabletten zijn hiervoor minder geschikt.

Medicatie: **Ethinyl oestradiol capsules**

Doseringsschema	jaar 1	0,05 $\mu$ g EE/kg/dag
	jaar 2	0,1 $\mu$ g EE/kg/dag
	jaar 3	0.15 $\mu$ g EE/kg/dag
	jaar 4	0,2 $\mu$ g EE/kg/dag
	volwassen dosis	20 $\mu$ g EE/dag

Voordelen van Ethinyl oestradiol:

- Er is veel ervaring met Ethinyl oestradiol
- Het is mogelijk om eventueel nog lagere dosis te geven

Nadelen van Ethinyl oestradiol:

- Groter risico op nadelige effecten op stollingsfactoren, lipiden en bloeddruk en daarom heeft Ethinyl oestradiol niet de voorkeur
- 

Bij extreem kleine lengte kan overwogen worden de dosis langzamer op te hogen en een stap van 7.5  $\mu$ g/kg/dag 17 $\beta$ -oestradiol of 0,075  $\mu$ g Ethinyl oestradiol na het eerste jaar tussen te voegen.

2 jaar na het starten van de oestrogeenbehandeling (of eerder als er 'spotting' optreedt) dydrogesteron (Duphaston<sup>®</sup>) 10 mg/dag (= 1 tablet) gedurende de eerste 14 dagen van de maand toevoegen.

### Intramusculaire behandeling:

Medicatie: Depot estradiol (estradiol cypionate; Depo-Estradiol) i.m. (Rosenfield)

Op dit moment is dit preparaat niet in Nederland verkrijgbaar en is er geen geschikte dosering mogelijk (verdunding nodig). Het is de verwachting dat de meeste meisjes en jonge vrouwen zullen kiezen voor een andere vorm van toediening zoals transdermale of orale toediening.

## Achtergrondinformatie pubertas tarda

### Oorzaken van vertraagde puberteit en puberteitsstoornissen

#### Vertraagde puberteit

- Primair
- Constitutioneel
  - Idiopathisch

Secundair t.g.v. chronische ziekte

- Astma
- Gastro-intestinale ziekte
- Leveraandoening
- Nierinsufficiëntie
- Endocriene ziekten
- Hematologische afwijkingen
- Collagenose
- Infecties
- Ondervoeding
- Oncologische ziekten
- Stress
- Medicijnen

#### Puberteitsstoornissen

##### Lage gonadotropinen (hypothalaam/hypofysair)

- **Congenitaal**
  - Kallmann syndroom
  - LH-deficiëntie
  - FSH-deficiëntie
  - Panhypopit.
  - Septo-optische dysplasie
  - Ontwikkelingsdefect van de hypofyse
  - Prader-Willi syndroom
  - Laurence-Moon-Biedl syndroom
  - IGSF1deficiëntie (TSH deficiëntie en grote testis)
- **Verworven**
  - Tumoren (cranio, etc.)
  - Histiocytose X
  - Effecten van radiotherapie
  - Effecten van operatie
  - Effecten van hersentrauma
  - Effecten van infectie

##### Verhoogde gonadotropinen

- **Congenitaal**
  - Mannen
    - Klinefelter syndroom (XYY)
    - Gonadale dysgenese (XO/XY of anders)
    - Androgeen synthese stoornis
    - Afwijkingen in androgeen receptor
    - Anorchidisme
  - Vrouwen
    - Turner syndroom (XO)
    - Gonadale dysgenese (XO/XY of anders)
    - Prematuur ovarieel falen
    - Androgeen ongevoeligheid
  - Beide geslachten



- Noonan syndroom
- Steiners myotone dystrofie

#### **PUBERTAS TARDA: oorzaken (vervolg)**

- **Verworven**
  - Mannen
    - Bilaterale orchitis
    - Chirurgische of traumatische castratie
    - Chemotherapie
  - Vrouwen
    - Chirurgische of traumatische castratie
    - Premature idiopathische ovariele dysfunctie
    - Chemotherapie
    - Auto-immuun

#### **DNA diagnostiek bij hypogonadotroop hypogonadisme:**

Bij geïsoleerde hypogonadotroop hypogonadisme:

Meest voorkomende genen: KAL 1 (bij jongens), FGFR1 (=KAL2), GnRHR,

Veel minder frequent en alleen in research setting te laten bepalen: GPR54, PROK2, FGF8, PROKR2, GNRHR, TAC3, TACR3, and KISS1R, CHD7

Evt via uw Klinische Geneticus -> genen pakket UMCN.

Bij multiple hypofyse hormoon deficiencies overweeg mn bij familiair voorkomen: LHX3, HESX1, PROP1

#### **Referenties**

- Harrington J, Palmert MR. Clinical review: Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):3056-67.
- The human chorionic gonadotropin test is more powerful than the gonadotropin-releasing hormone agonist test to discriminate male isolated hypogonadotropic hypogonadism from constitutional delayed puberty. Degros V, Cortet-Rudelli C, Soudan B, Dewailly D. *Eur J Endocrinol.* 2003 Jul;149(1):23-9.
- Use of the gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin in the diagnosis of delayed puberty in boys. Zamboni G, Antoniazzi F, Tatò L. *J Pediatr.* 1995 May;126(5 Pt 1):756-8.
- de Muinck Keizer-Schrama SM. Introduction and management of puberty in girls. *Horm Res.* 2007;68 Suppl 5:80-3.
- Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA, Norjavaara E. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul;86(7):3039-44
- Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E. Changes of diurnal rhythm and levels of total and free testosterone secretion from pre to late puberty in boys: testis size of 3 ml is a transition stage to puberty. *Eur J Endocrinol.* 2004 Dec;151(6):747-57
- MacGillivray MH. Induction of puberty in hypogonadal children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004 Sep;17 Suppl 4:1277-87.
- Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipilä I. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul;89(7):3241-7.
- Mayo A, Macintyre H, Wallace AM, Ahmed SF. Transdermal testosterone application: pharmacokinetics and effects on pubertal status, short-term growth, and bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):681-7.
- Delemarre-van de Waal HA. [Puberty induction using pulsatile LHRH administration] *Tijdschr Kindergeneeskd.* 1986 Dec;54(6):176-82.
- Stanhope R, Brook CG, Pringle PJ, Adams J, Jacobs HS. Induction of puberty by pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet.* 1987 Sep 5;2(8558):552-5.

- Illig R, DeCampo C, Lang-Muritano MR, Prader A, Torresani T, Werder EA, Willi U, Schenkel L. A physiological mode of puberty induction in hypogonadal girls by low dose transdermal 17 beta-oestradiol. *Eur J Pediatr.* 1990 Dec;150(2):86-91.
- Brook CG. Treatment of late puberty. *Horm Res.* 1999;51 Suppl 3:101-3.
- Kiess W, Conway G, Ritzen M, Rosenfield R, Bernasconi S, Juul A, van Pareren Y, de Muinck Keizer-Schrama SM, Bourguignon JP. Induction of puberty in the hypogonadal girl--practices and attitudes of pediatric endocrinologists in Europe. *Horm Res.* 2002;57(1-2):66-71.
- Delemarre-Van de Waal HA, Odink RJ. Pulsatile GnRH treatment in boys and girls with idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism. *Hum Reprod.* 1993 Nov;8 Suppl 2:180-3.
- Rubin K. Hypogonadism in adolescent females: new insights and rationale supporting the use of physiologic regimens to induce puberty. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005 Jun;2(4):645-52.
- Rosen DS, Foster C.
- Delayed puberty.
- Pediatr Rev.* 2001 Sep;22(9):309-15. Review. No abstract available.
- PMID: 11533380 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Pozo J, Argente J. Ascertainment and treatment of delayed puberty. *Horm Res.* 2003;60 Suppl 3:35-48.
- De Luca F, Argente J, Cavallo L, Crowne E, Delemarre-Van de Waal HA, De Sanctis C, Di Maio S, Norjavaara E, Oostdijk W, Severi F, Tonini G, Trifirò G, Voorhoeve PG, Wu F; International Workshop on Management of Puberty for Optimum Auxological Results. Management of puberty in constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001 Jul;14 Suppl 2:953-7.
- Root AW, Reiter EO. Evaluation and management of the child with delayed pubertal development. *Fertil Steril.* 1976 Jul;27(7):745-55.
- Reiter EO, Lee PA. Delayed puberty. *Adolesc Med.* 2002 Feb;13(1):101-18, vii. Review.
- Bhagavath B, Layman LC. The genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *Semin Reprod Med.* 2007 Jul;25(4):272-86.
- Ross JL, Quigley CA, Cao D, et al. Synergistic effect of GH and early low-dose estrogen (E) on adult height (AH) in Turner syndrome (TS): result of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Horm Res* 2007;68(suppl 1):27.