



## **1. Indicatie voor medische en psychologische behandeling van pubertas tarda of uitblijvende puberteit**

**Indicaties voor medische behandeling:** (Alle medicatie bij pubertas tarda wordt off-label gebruikt).

### **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 "behandelingschema 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 testosteron of gonadotrofinen bij jongens.

→ zie "puberteitsinductie schema"

Bij een jongen met hypogonadotroop hypogonadisme kan gekozen worden voor subcutane toediening van (recombinant) hCG en recombinant FSH. Het voordeel van deze behandeling is dat onder invloed van deze factoren de testes groeien in volume. Mogelijk heeft dit ook een positieve invloed op het psychische welzijn van jongens [Rohayem et al. *Clinical Endocrinology* (2017) 86, 75–87]. Vaak wordt na deze initiële behandeling de behandeling voortgezet met testosteron. De duur van fertiliteitsbehandeling op volwassen leeftijd is na voorbehandeling met hCG en FSH in de puberteit aanzienlijk korter dan bij mannen die niet in de puberteit deze behandeling hebben ondergaan. Het is onduidelijk of deze behandeling in de puberteit tot een hogere kans op fertiliteit leidt dan testosteronbehandeling. Voor puberteitsinductie bij meisjes is de behandeling met hCG en FSH niet nodig. Er is onvoldoende ervaring met een LHRH pomp als behandeling voor puberteitsinductie.

### **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.

## 2. Behandelingsschema late rijper - jongens

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

### A. Intramusculaire behandeling

**Medicatie:** **Sustanon 250 mg/ml**

Doseringschema: 50 mg per 3 (of 4) weken i.m. (dus NIET per m2)

- evt. subcutaan

Hoewel de fabrikant slechts i.m. beschrijft is er bewijs dat het s.c. vergelijkbaar werkt (JCEM 2022 Figueiredo).

- 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 patiënt 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 voortzetten Sustanon volgen het puberteitsinductieschema

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 patiënt moet zelf heel duidelijk aangegeven worden dat NIET de hele flacon maar slechts 50 mg gegeven moet worden. De rest van de flacon kan niet worden bewaard voor een volgende gift en dient weggegooid te worden.

**Medicatie:** **Nebido 1000 mg/4ml**

Nebido is een langwerkend testosteron undecanoaat dat elke 3 mnd toegediend dient te worden. Hoewel theoretisch Nebido in lagere dosis (dus minder ml) gebruikt zou kunnen worden voor puberteit inductie, wordt dit niet gebruikt hiervoor, omdat er geen ervaring is met lage dosis bij relatief jonge jongens.

## **B. Transdermale behandeling**

- I.v.m. interindividuele verschillen in opname van transdermale gels door de huid is het aan te raden om na de start goed op te letten of de lage dosis al snel virilisatie geeft.

- Geef aan patiënt en ouders aan: De apotheek dient exact het middel te leveren dat is voorgeschreven omdat de instructie wat betreft de dosering afhangt van het merk. Indien dit middel niet beschikbaar is, dient de apotheek contact op te nemen met de voorschrijver.

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

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

Duur behandeling: 3 - 6 maanden

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. Er kan overwogen worden om dan om de dag te smeren
- 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 patiënt. 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. Overweeg vanwege de grote interindividuele verschillen in response de jongen na de start van een lage dosis 1 x al na een paar weken terug te zien i.p.v. voor het eerst na een paar maanden (zie folder voor patiënt: **Bijlage 1**)

**Medicatie:** **Androgel gel 16,2 mg/g**

Doseringschema: om de dag: 1 dd 1 maal indrukken van de zuiger van de flacon = 20,25 mg testosteron

Bij niet-beschikbaar zijn van Tostran kan voor Androgel gel toediening om de dag gekozen worden.

Het merk Testavan heeft een hogere dosis per pompje en is daardoor een minder goed alternatief voor Tostran in deze lage dosis.



### **3. Behandelingsschema late rijper - Meisjes:**

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

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.

#### **A. Transdermale oestrogeen toediening**

**Medicatie:** **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)

Duur behandeling: 3 - 6 maanden

Gebruik bij voorkeur System en niet een andere oestrogeenpleister omdat alleen System duidelijke markering heeft rondom de pleister die gebruikt kan worden bij het knippen. Bovendien is voor System (Evorel in het buitenland) de houdbaarheid tot 1 maand na het knippen onderzocht bij omgevingstemperatuur 21 en 35 graden Celsius (Carina Ankarberg-Lindgren Endocr Connect 2019). Voor de methode van het knippen van de pleister: **biilage 2a en 2b**. Bij tijdelijk niet beschikbaar zijn van System kan gekozen worden voor een andere estradiol pleister van 50 microgram / 24 uur. De vorm van die pleister is anders dan die van System en deze zal dus op een iets andere manier geknipt dienen te 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.

**Medicatie:** **Oestrogel** Eén pompdoserings = 1,25 g gel = 0,75 mg estradiol.

**Medicatie:** **Lenzetto spray** 1,53 mg oestrogeen /dosis.

Beide producten zijn niet goed te gebruiken voor lage doses oestradiol behandeling

## **B. 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.**

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

Duur behandeling: 3 - 6 maanden

- Cetura tabletten zijn in 2-en te delen door middel van het gebruik van de breukstreep.
- 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.
  
- Meestal is voor deze kortdurende behandeling in het kader van late rijping niet een precieze dosering nodig dan 0.25 mg of 0.5 mg en zal meestal uit voorzichtigheid gekozen worden om de dosis naar beneden af te ronden.

**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.
-

#### **4. Puberteitsinductie schema - Jongens**

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 patiënt, 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 eventueel 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.

Indien puberteit wel gestart maar onvoldoende spontane voorzetting dan overweeg wat verder in het puberteitsinductie schema te starten.

Transdermale testosteron behandeling komt het meest overeen met de fysiologische testosteronafgifte en heeft om deze reden de voorkeur boven intramusculaire / subcutane of orale testosteron behandeling.

---

#### **A. Transdermale behandeling**

I.v.m. interindividuele verschillen in opname van transdermale gels door de huid is het aan te raden om na de start goed op te letten of de lage dosis al snel virilisatie geeft

**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
6 - 18 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 stabielere testosteronspiegels leiden. Dit lijkt meer fysiologisch dan de i.m. of orale toediening
- i.t.t. andere transdermale testosteronpreparaten is het geven van de laagste dosering van 1dd 10 mg mogelijk.

Nadelen Tostran:

- Het doseren door 'het pompje' te gebruiken is niet erg precies. Dit zou theoretisch tot wisselende testosteron spiegels en eventueel te snelle virilisatie kunnen leiden op jonge leeftijd. In praktijk valt dit mee.
- 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 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 patiënt. Tostran heeft enige tijd nodig om te drogen voordat lichamelijk contact met een ander persoon mag plaatsvinden (waarschijnlijk ongeveer 2 uur)

Overweeg 2 weken na het starten van de transdermale therapie meer dan 2 uur na het smeren een testosteronspiegel te bepalen en / of 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 patiënt Bijlage 1).





## **B. Intramusculaire behandeling**

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

evt. subcutaan

Hoewel de fabrikant slechts i.m. beschrijft is er bewijs dat het s.c . vergelijkbaar werkt

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. Waarschijnlijk leidt de piek van het serum testosteron tot een verhoogd hematocriet.
- 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 patiënt moet zelf heel duidelijk aangegeven worden dat NIET de hele flacon gegeven moet worden in de eerste jaren van puberteitsinductie.

**Medicatie:** **Nebido 1000 mg/4ml** = undecanoaat) i.m.

Doseringsschema: > 24 maand, indien uitgegroeid: Nebido 1x per 10-14 weken zeer langzaam en diep in de gluteale spier.

Voordelen van Nebido:

- Toediening slechts 1x 3 maanden
- Waarschijnlijk minder stijging van hematocriet door stabielere testosteronwaarden i.v.m. Sustanon

Nadelen van Nebido:

- Nebido is een langwerkend testosteron undecanoaat dat elke 3 mnd toegediend dient te worden. Hoewel theoretisch Nebido in lagere dosis (dus minder ml) gebruikt zou kunnen worden voor puberteit inductie, wordt dit niet gebruikt hiervoor, omdat er geen ervaring is met lage dosis bij relatief jonge jongens.

### **Volwassen dosis intramusculaire testosteron behandeling**

Vanwege het risico op een hoog hematocriet onder een volwassen dosis Sustanon is het advies om bij het bereiken van de volwassen dosis over te gaan op transdermale behandeling of intramusculaire Nebido. Voor de meeste mannen is de volwassen dosis Nebido voldoende om een testosteron serum waarde te bereiken binnen de referentiewaarden. De internist of androloog kan bij klinische aanwijzingen voor onderdosering overwegen om de dosis verder aan te passen.

### **C. 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). Innemen bij de maaltijd

Doseringsschema:

0 - 12 maand:    1 dd 1 capsule

12 – 24 maand:  2 dd 1 capsule

> 24 maand :    ochtend 2 capsule, avond 1 capsule

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.

#### D. Subcutane behandeling met (recombinant) Choriongonadotrofine hCG en rFSH

Deze medicatie is relatief duur in vergelijking met testosteron behandeling en valt onder de ziekenhuis-verplaatste zorg. Er is soms een machtiging naar de verzekering nodig voor vergoeding..

**Medicatie:** **Gonasi** Flacon met poeder 5000 IE en oplosmiddel 1 ml  
Apotheek van ziekenhuis kan hier kleinere dosis van maken: b.v. 250 E

**Medicatie:** **Ovitrelle (recombinant hCG) 1 klik = 260 IE = 10 microgram**  
Hele ampul = 250 microgram hCG alfa ~ 6500 IE hCG

**Medicatie:** **Brevactid 1500 ie** (import vanuit buitenland)

#### **Dosering\***

0-6 maanden: 500 IU hCG s.c. 2x per week  
6-12 maanden: 750 IU hCG s.c. 2x per week  
12-18 maanden: 1000 IU hCG s.c. 2x per week  
18-24 maanden: 2000 IU 2 x per week tot 2500 IU hCG s.c. 3 x per week<sup>&</sup>

\*Er zijn verschillende doseerschema's in gebruik. In sommige centra wordt geen opbouw in dosering gehanteerd, maar wordt gedoseerd op geleide van de testosteron spiegel

\* Overweeg vlak vóór de gift hCG 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

<sup>&</sup>Er is onvoldoende bewijs wat de goede volwassen dosis is na het eerste deel van puberteitsinductie. Er kan gekozen worden voor de laagste dosis waarbij je een serum testosteron in het midden van het referentie interval meet.

De testes groeien tot max. 8-10 ml, als er geen recombinant FSH vervolgens wordt toegediend.

Voordelen hCG of recombinant hCG:

- Fysiologische stimulatie van Leydig cellen
- Groei van testes
- Kortere periode behandeling nodig bij fertiliteit traject op volwassen leeftijd

Nadelen hCG of recombinant hCG:

- Hoge frequentie injecties
- Soms problemen met het leveren van medicatie vanuit apotheek.
- Kant en klare lage dosis preparaten zijn niet (altijd) beschikbaar.

- De houdbaarheid van pennen die langer bewaard worden na opening (dan bij gebruik door volwassenen) is niet goed onderzocht maar mogelijk geen probleem

<b>Medicatie:</b>	<b>recombinant FSH</b>	<b>follitropin alpha</b>
	<b>Bemfola 600 IE/ml</b>	pen 0,125 ml = 75 IE, 0,25 ml = 150 IE
	<b>Gonal-F 600 IE/ml</b>	pen 0,25 ml = 150 IE
	<b>Gonal-F Poeder 75 E voor injectievloeistof 1ml</b>	

r-FSH kan tegelijkertijd gestart worden met hCG of toe te voegen na 3 maanden behandeling met hCG.

Dosering: 3 x (75-)150 IU s.c/week 3x per week  
 streven naar een fysiologische serum FSH tussen 1–7 U/l

Uit praktische overweging wordt soms gekozen om dit 2x per week te geven op dezelfde dagen als de hCG

## **5. 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 patiënt, 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.

- Transdermale oestradiol behandeling komt het meest overeen met de fysiologische oestradiol afgifte en heeft om deze reden de voorkeur boven orale behandeling.
- 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.
- Indien puberteit wel gestart maar onvoldoende spontane voorzetting dan overweeg wat verder in het puberteitsinductie schema te starten.
- Bij galactosemie en hypogonadisme wordt geadviseerd om transdermaal oestradiol te geven.

### **A. Transdermale behandeling**

**Medicatie:**      **System** (17β-oestradiol pleister) Janssen en Cilag

Pleister met gereguleerde afgifte '**50 microgram patch oppervlakte van 16 cm<sup>2</sup>**': 50 ug/24 u

Gebruik bij voorkeur System en niet een andere oestrogeenpleister omdat alleen System duidelijke markering heeft rondom de pleister die gebruikt kan worden bij het knippen. Bovendien is voor System (Evorel in het buitenland) de houdbaarheid tot 1 maand na het knippen onderzocht bij omgevingstemperatuur 21 en 35 graden Celsius (Carina Ankarberg-Lindgren Endocr Connect 2019). Voor de methode van het knippen van de pleister: **biilage 2a en 2b**. Bij tijdelijk niet beschikbaar zijn van System kan gekozen worden voor een andere estradiol pleister van 50 microgram / 24 uur. De vorm van die pleister is anders dan die van System en deze zal dus op een iets andere manier geknipt dienen te 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
- Bij transdermale behandeling wordt het lichaam i.t.t. oestradiol tabletten niet blootgesteld aan lactose. Hierdoor is transdermale behandeling geschikt voor meisjes met galactosemie

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.
- Bij veel transpireren of zwemmen kan de pleister sneller loslaten. Dit loslaten kan voorkomen worden door het af te dekken met tape. Als het toch loslaat kan er direct een nieuw stukje pleister weer opgeplakt worden.

Doseringsschema:

- 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)

- 12 – 24 maanden: aanbrengen vóór slapen volgende ochtend verwijderen

< 40 kg: 1/8 van pleister (= 6.2 ug)

40-55 kg: 1/6 van pleister (= 8.3 ug)

>55 kg: 1/4 van pleister (= 12.5 ug)

- 24 – 36 maanden:

< 50 kg: 1/3 van pleister (= 16.7 ug)

50-65 kg: 3/8 van pleister (= 18.8 ug)

>65 kg: 1/2 van pleister (= 25 ug)

N.B. in deze 24-36 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 (Ankarberg 2001). Dit advies wordt gegeven om zo fysiologisch mogelijk de oestrogeenspiegels na te bootsen.

Uiteraard is aan het aan de behandelend arts om te overwegen het schema te vereenvoudigen nadat het duidelijk is dat dit schema als te complex wordt ervaren door de patiënt en haar ouders.

- 36 mnd – verder:

2 x per week vóór slapen verwijderen en aanbrengen: hele 50 ug patch  
of 2x per week vóór slapen verwijderen en aanbrengen: hele System 75-100 ug patch  
meestal 1 microgram/kg/24 uur

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

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.

**Medicatie: Oestrogel Eén pompdosering = 1,25 g gel = 0,75 mg estradiol.**

Doseringsschema : 1–2 pompdoseringen (= 0,75–1,5 mg estradiol) 1x/dag,

Deze gel is niet geschikt voor het toedienen van lage dosis oestradiol in het begin van de puberteitsinductie.

De spray aanbrengen op de droge en intacte huid van de binnenzijde van de onderarm of de binnenzijde van de dij. Bij een dosering van 2 of 3 verstuivingen per dag, deze aanbrengen op aangrenzende, niet-overlappende gebieden van 20 cm<sup>2</sup>. De toedieningsplek ca. 2 minuten laten drogen en daarna bedekken met kleding.

Gedurende 1 uur na het aanbrengen de toedieningsplek niet wassen of aan laten raken door anderen. Ook gedurende 1 uur geen zonnebrandcrème aanbrengen.

**Medicatie: Lenzetto spray 1,53 mg oestrogeen /dosis.**

Doseringsschema : begin dosering 1 verstuiving (= 1,53 mg estradiol) 1x/dag. ophogen tot max. 3 verstuivingen (= 4,59 mg estradiol) 1x/dag.

Deze spray is niet geschikt voor het toedienen van lage dosis oestradiol in het begin van de puberteitsinductie.

**Volwassen dosis**

Voor de meeste jong volwassen vrouwen is een patch 50 microgram/kg/24 uur voldoende. Het is aan de gynaecoloog om afhankelijk van klachten, klachten van onttrekkingsbloedingen of doorbraakbloedingen, grootte van uterus en/of botdichtheid om deze dosis nog verder op te hogen.



## **B. 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.**

Doseringsschema:

0-12 maanden	jaar 1	5 $\mu$ g/kg/dag
12-24	jaar 2	7.5 $\mu$ g/kg/dag
24-30	jaar 3	10 $\mu$ g/kg/dag
30-36	jaar 3	15 $\mu$ g/kg/dag
36- volwassen dosis		1 - 2 mg/dag

- Cetura tabletten zijn in 2-en te delen door middel van het gebruik van de breukstreep.
- Als een nog lagere dosis van oestradiol nodig is, dan zou een bereidingsapotheek capsules kunnen bereiden. Het RadboudUMC heeft een protocol voor de apotheker hiervoor. Er moeten dan wel duidelijke afspraken over eventuele extra kosten voor de patiënt worden gemaakt.
- 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.

### **Volwassen dosis**

Voor de meeste jong volwassen vrouwen is Femoston 2/10 mg per dag voldoende; 1 mg is dat waarschijnlijk niet. Het is aan de gynaecoloog om afhankelijk van klachten, klachten van onttrekkingsbloedingen of doorbraakbloedingen, grootte van uterus en/of botdichtheid om deze dosis nog verder op te hogen.

Het continue preparaat van Femoston is 1/5 mg per dag. Waarschijnlijk is toevoegen van Progynova 1 mg noodzakelijk om voldoende ochtend oestradiol spiegel te verkrijgen tussen 150–450 pmol/L.

### **C. Progesteron behandeling**

- Indien het meisje een uterus heeft is het noodzakelijk dat na een paar jaar behandeling met oestradiol een progestativum wordt toegevoegd aan de behandeling om de kans op doorbraakbloedingen en baarmoederkanker te verkleinen.
- In het algemeen wordt het progestativum gestart na 2 jaar oestrogenbehandeling of eerder als er 'spotting' optreedt. Nog eerder starten met een progestageen heeft mogelijk een negatief effect op de borstontwikkeling en de groei van de uterus. Hier zijn echter zeer weinig data van beschikbaar.
- Overweeg door de kinder-adolescenten-gynaecoloog de grootte van de baarmoeder en m.n. de endometriumdikte te laten op het moment van start van het progestativum. Bij weinig endometrium kan overwogen worden nog langer te wachten met het toevoegen van een progestageen. Bij forse endometriumopbouw kan overwogen worden om langer te onttrekken (meer dagen progestageen) dan de standaard behandeling.
- De jonge vrouw kan overwegen om slechts een paar maal per jaar een periode een progestativum te gebruiken. Waarschijnlijk is dat voldoende om het risico op baarmoeder kanker te verlagen. De kans op doorbraakbloedingen blijft wel aanwezig.
- De jonge vrouw kan overwegen om na het bereiken van de volwassen dosis oestradiol continu een lage dosis progestativum te gebruiken. Waarschijnlijk lukt dat qua risico op toch doorbraakbloedingen beter als dat gestart wordt na een paar cycli met niet-continue progestativum.

#### **Medicatie: Utrogestan (Progesteron) 100 mg tablet**

- o 10 dagen lang 1dd 200 mg vóór het slapen innemen, bv 1<sup>e</sup> 10 dg van de maand

De onttrekkingsbloeding wordt aan het eind van de 10 dagen of net erna verwacht

- o Continu 100 mg vóór het slapen innemen

#### Voordelen:

- Utrogestan bevat geen lactose en kan daardoor zonder problemen voorgeschreven worden bij galactosemie
- Utrogestan is identiek aan het natuurlijke progestageen, waardoor de kans op bijwerkingen lager zouden zijn

#### Nadelen:

- Utrogestan geeft bij sommige individuen vlak na inname duizeligheidsklachten. Dit wordt nauwelijks ervaren als dit vlak vóór het slapen wordt ingenomen.

#### **Medicatie: Duphaston (Dydrogesteron) 10 mg tablet**

- o 10 dagen lang 1dd 10 mg innemen, bv 1e 10 dg van de maand

De onttrekkingsbloeding wordt aan het eind van de 10 dagen of net erna verwacht

#### Voordelen:

- Duphaston wordt al jaren gebruikt en er worden relatief weinig bijwerkingen gemeld

Bij orale behandeling met oestradiol kan gekozen worden om bij het bereiken van 1 mg per dag van Cetura over te gaan op Femoston 1/10 mg (cyclisch, dus niet het continue 1/5 mg preparaat) en daarna naar Femoston 2/10 mg of continue Femoston 1/5 mg plus Progynova 1 mg.

#### **D. Oestrogeen behandeling en anticonceptie**

Oestrogeen behandeling met/zonder progestativum heeft geen anticonceptieve werking. Ook indien de kans op een spontane zwangerschap als zeer laag wordt ingeschat, dient aanvullende anticonceptie gebruikt te worden. Indien er wens is tot amenorroe, kan oestrogeen behandeling gecombineerd worden met een hormoonspiraal (Levonorgestrel bevattende intra-uteriene device, zoals Kyleena, Levosert of Mirena) of een ander progestageen bevattende depotpreparaat.

De orale anticonceptie pil (OAC) is niet geschikt voor puberteitsinductie. Wanneer de volwassen dosis oestradiol bereikt is voor de puberteitsinductie kan overwogen worden (tijdelijk) de OAC voor te schrijven op verzoek van de inmiddels jong volwassen vrouw. Sommige jonge vrouwen hebben de voorkeur om de orale anticonceptiepil te gebruiken als hormonale substitutie (betere aansluiting bij vriendinnen). Voorafgaand aan start dient het tromboserisico ingeschat te worden. Geadviseerd wordt om de pil continu (zonder stopweek) te gebruiken, dan wel met zo weinig mogelijk stopweken i.v.m. het hypogonadisme. De frequentie van stopweken en gebruik van oestrogeen substitutie tijdens stopweken dient individueel afgestemd te worden. Er zijn geen (lange-termijn) nadelige effecten beschreven van continu gebruik van orale anticonceptiva.

## Referenties

- 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.
- Brook CG. Treatment of late puberty. *Horm Res.* 1999;51 Suppl 3:101-3.
- Degros V, Cortet-Rudelli C, Soudan B, Dewailly D. 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. *Eur J Endocrinol.* 2003 Jul;149(1):23-9.
- Cristin-Maitre S. Use of Hormone Replacement in Females with Endocrine Disorders. *Horm Res Paediatr* 2017; 87: 215-223.
- Delemarre-van de Waal HA. [Puberty induction using pulsatile LHRH administration] *Tijdschr Kindergeneeskd.* 1986 Dec;54(6):176-82.
- Delemarre-Van de Waal HA, Odink RJ. Pulsatile GnRH treatment in boys and girls with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Hum Reprod.* 1993 Nov;8 Suppl 2:180-3.
- Donaldson M, Kriström B, Ankarberg-Lindgren C, Verlinde S, van Alfen-van der Velden J, Gawlik A, van Gelder MMHJ, Sas T; Optimal Pubertal Induction in Girls with Turner Syndrome Using Either Oral or Transdermal Estradiol: A Proposed Modern Strategy. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(3):153-163. doi: 10.1159/000500050. Epub 2019 Jun 5.
- Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S, Davis SM, Duijnhouwer A, Gawlik A, Maciel-Guerra AT, Gutmark-Little I, Fleischer K, Hong D, Klein KO, Prakash SK, Shankar RK, Sandberg DE, Sas TCJ, Skakkebaek A, Stochholm K, van der Velden JA; International Turner Syndrome Consensus Group; Backeljauw PF. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2024 Jun 5;190(6):G53-G151. doi: 10.1093/ejendo/lvae050.
- 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.
- 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.
- 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.
- Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, Gawlik AM, Backeljauw PF, Gravholt CH, Sas TCJ, Mauras N. Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 May 1;103(5):1790-1803. doi: 10.1210/jc.2017-02183.
- 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.
- MacGillivray MH. Induction of puberty in hypogonadal children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004 Sep;17 Suppl 4:1277-87.
- MacGregor EA, Guillebaud, J. The 7-day contraceptive hormone-free interval should be consigned to history *BMJ Sex Reprod Health* 2018; 44: 214-220.
- 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. - de Muinck Keizer-Schrama SM. Introduction and management of puberty in girls. *Horm Res.* 2007;68 Suppl 5:80-3.
- Nordenström A, Ahmed SF, van den Akker E, Blair J, Bonomi M, Brachet C, Broersen LHA, Claahsen-van der Grinten HL, Dessens AB, Gawlik A, Gravholt CH, Juul A, Krausz C, Raivio T, Smyth A, Touraine P, Vitali D, Dekkers OM. Pubertal induction and transition to adult sex hormone replacement in patients with congenital pituitary or gonadal reproductive hormone deficiency: an Endo-ERN clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol.* 2022 Apr 21;186(6):G9-G49. doi: 10.1530/EJE-22-0073.
- Ochsner H, Saner FAM, Flück CE, Atlas G, Wueest A, Zacharin M, Saner C. Sex Hormone Treatment for Female Children and young Adults with Disorders Affecting Hypothalamic Pituitary and Ovarian Function. *Horm Res Paediatr* 2024 Jun 7:1-12 (online ahead of print), DOI: 10.1159/000539697
- 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.- Pozo J, Argente J. Ascertainment and treatment of delayed puberty. *Horm Res.* 2003;60 Suppl 3:35-48.
- Reiter EO, Lee PA. Delayed puberty. *Adolesc Med.* 2002 Feb;13(1):101-18, vii. Review.
- Root AW, Reiter EO. Evaluation and management of the child with delayed pubertal development. *Fertil Steril.* 1976 Jul;27(7):745-55.

- Rosen DS, Foster C. Delayed puberty. *Pediatr Rev.* 2001 Sep;22(9):309-15. Review. No abstract available
- 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.
- Rohayem J, Hauffa BP, Zacharin M, et al. Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? -a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence- *Clinical Endocrinology* (2017) 86, 75–87.
- Rohayem J, Alexander EC, Heger S, Nordenström A, Howard SR. Mini-Puberty, Physiological and Disordered: Consequences, and Potential for Therapeutic Replacement. *Endocr Rev.* 2024 Jul 12;45(4):460-492. doi: 10.1210/endrev/bnae003.
- 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.
- 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.
- Zamboni G, Antoniazzi F, Tatò L. Use of the gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin in the diagnosis of delayed puberty in boys. *J Pediatr.* 1995 May;126(5 Pt 1):756-8.