

Brev til redaksjonen

Vedr. bruk av ultralydundersøkelse av genitalia interna som monitorering av effekten av behandling med GnRH-analog for pubertas precox hos jenter

I første nummer av *Pediatrik Endokrinologi* i fjor (volum 12, nr. 1) var det en artikkel om ultralydundersøkelse av jenter med pubertas precox. I artikkelen hevdes det at man kan bruke regelmessige ultralydundersøkelser for å monitorere behandling, mht. behandlingssvikt, og at man kan unnlate å gjøre rutinemessige LHRH-tester til fordel for ultralydus.

Det er jeg uenig i, på følgende grunnlag. Under ESPE – 98 i Firenze presenterte jeg et materiale på 47 pasienter, derav 41 jenter, som var behandlet med GnRH-analog Procrene Depot i flere år med ulike diagnoser som utgangspunkt for behandlingen. 38 hadde pubertas precox. Av disse var en del behandlet med veksthormon, delvis som ledd i vårt multi-senterprosjekt mht. precocious puberty og early puberty med lav beregnet sluthøyde. Noen fikk veksthormon i pubertetsalder, og fikk Procrene Depot for å kunne forlenge vekstperioden under hGH-behandlingen.

Alle 41 jentene fikk rutinemessig og regelmessig gjennomført ultralydus. av genitalia interna. 12 jenter fikk av ulike årsaker økt dosen Procrene ved at intervallet mellom dosene ble redusert til 2-3 uker, og av disse hadde 6 en relativ svikt i suppresjonen av FSH og LH bedømt ut fra LHRH-test. Ingen av disse hadde tegn til økning av størrelsen av uterus eller ovarier ved ultralydundersøkelsen på noe tidspunkt. Heller ikke de jentene som hadde klinisk årsak til doseøkningen alene, for eksempel ei jente med gjennombruddsblødning, hadde sikre tegn på økning i størrelsen av disse organene.

Å stole på ultralyd som monitorering av effekten av GnRH-analogbehandling vil jeg derfor advare sterkt mot. Vi kommer ikke utenom, og spesielt i en fase da behandlingen ennå

ikke er offisielt godkjent indikasjon for GnRH-analogene, å kjøre en sikker linje med å gjøre LHRH-tester årlig. Evt. minst hvert 1 _ år, for å monitorere behandlingen, fordi gjennomsnittlig behandlingstid før escape var så lang.

Ultralydundersøkelse er viktig å gjennomføre, og spesielt for å kontrollere at ikke jenter som får kombinasjonsbehandling med veksthormon, får utvikling av polycystiske ovarier. Brook et al. har for noen år siden presentert et materiale med bekymringsfullt stor prosentandel på kombinasjonsbehandling som fikk utviklet slike patologiske ovariefunn. Dette har jeg ikke sett hos noen av mine jenter med slik kombi-behandling, og jeg har heller ikke hørt at andre i Norge, Sverige eller Danmark har funnet det.

Svenskene, som gjennomførte en lignende studie med halvparten på kombi-behandling for pubertas precox, brukte en GnRH-analog som ga mye escape, Buserelin til daglig injeksjon, men heller ikke de fant patologiske ovarier på jentene som ble behandlet med veksthormon. Kombi-behandling synes derfor å være relativt safe mht. dette aspektet, men likevel er det viktig å følge de nøye inntil vi og andre har fått publisert tilstrekkelig data til at man har imøtegått Brook et al.'s data tilstrekkelig.

Håpet er å kunne bruke mine studier mht. bruk av GnRH-analog sammen med andre studier, til å kunne få pubertas precox som godkjent indikasjon for disse preparatene. Men inntil da er det viktig at vi kjører en linje som gir oss nok data til å kunne si sikkert at ikke LHRH-tester er viktige å gjennomføre regelmessig.

Bodø

Dag Veimo

R Bjerknes og D Aarskog svarer på vegne av forfatterne:

Vi takker for kommentarene til vår artikkel om ultralydundersøkelse av genitalia interna hos jenter med pubertas precox (1). Veimo er på basis av egne erfaringer uenig i at ultralydundersøkelse kan brukes til å monitorere behandlingseffekt ved bruk av GnRH-analog og argumenterer for rutinemessig bruk av LHRH-test i oppfølgingen av pasientene. Som vi skrev i artikkelen, er det viktigste i etterkontrollene en vurdering av anamnese, klinikk (vekst, vekt, vurdering av pubertetsstadium, etc), skjelettalder, samt status av gonadotropiner og østradiol. Ultralydundersøkelse og/eller LHRH-test kommer i tillegg til dette, og resultatene av disse undersøkelsene må alltid vurderes opp mot klinikken. Slik vi skrev i artikkelen, verken kan eller skal ultralydundersøkelse erstatte LHRH-test fullstendig (1). Vårt poeng er imidlertid at en god del LHRH-tester med fordel kan erstattes med ultralydundersøkelser som både er mindre smertefullt for barnet og betydelig mindre tidkrevende.

Nytten av ultralydundersøkelsen blir best dersom man har interessert og erfaren radiolog, prosedyren utføres standardisert og funnene relateres til etablerte normalområder for alder og pubertetsstadium (for eksempel normalmaterialene publisert i vår artikkel (1)). Det er også viktig at man bruker de mest følsomme parameterne for østrogenpåvirkning, dvs. vekst av uterus og påvisbart endometrielt ekko (2,3). I de fleste publiserte materialer finner man vekst av uterus hos 80-100% av jenter med reell pubertas precox (2,3). Veimo skriver ikke hvor mange av hans pasienter som hadde påvisbar modning av genitalia interna på diagnosetidspunktet, men det er påfallende at alle de som ble definert til å ha behandlingssvikt hadde normale prepubertale genitalia interna. Det er også meget uvanlig at hele 32% (12 av 38) av jentene som ble behandlet med månedlige injeksjoner av GnRH-analog for pubertas precox ble definert til å ha behandlingssvikt. Dette er betydelig høyere enn det vi har sett og andre har rapportert (4,5).

Vi er enige med Veimo i at LHRH-test brukt på rett måte trolig er en god test til å dokumentere behandlingssvikt. Det vil imidlertid alltid kunne diskuteres hvor grensen for residiv skal

settes. Er det nok at LH viser stigende tendens eller skal det kreves at LH for eksempel stiger til over 8-15 U/l etter stimulering? Veimo skriver videre at bare 50% (6 av 12) av pikene som han oppfattet til å ha behandlingssvikt hadde relativ svikt i suppresjonen av LH og FSH bedømt ved LHRH-test. Selv om vi hadde ventet at en klart høyere andel med utslag på LHRH-test ved sikkert klinisk residiv enn det Veimo finner, illustrerer det i alle fall at selv svaret på LHRH-testen må settes inn i en klinisk sammenheng og at heller ikke denne testen kan brukes alene.

Når det gjelder bruk av ultralydundersøkelse i monitoreringen av behandlingen av GnRH-analog, så bygger våre anbefalinger foruten våre egne erfaringer på to større publiserte studier (6,7). Disse viser begge at hos jenter med pubertas precox og påvist modning av genitalia interna på diagnosetidspunktet kunne kontroll ultralydundersøkelse dokumentere normalisering hos alle etter oppstart av behandling med GnRH-analog (6,7). I Bæk Jensen et al.'s studie fra Danmark ble det i tillegg demonstrert fullstendig samsvar mellom ultralydfunn og LHRH-test både før, under og etter behandling (7).

LHRH-test er en invasiv prosedyre som dermed er mer smertefull og tidkrevende enn det ultralydundersøkelse er. Bruk av ultralyd anses derfor av oss som en klar fordel både for barnet og for avdelingen. Vi mener at bruk av LHRH-test til monitorering av GnRH-behandling kun er nødvendig når det er normale ultralydfunn på diagnosetidspunktet eller det tegn til inkomplett suppresjon (for eksempel progresjon av kliniske funn eller progresjon/manglende tilbakegang av ultralydforandringene). Dersom ultralydundersøkelsene utføres i samsvar med anbefalingene vil rutinemessig LHRH-testing derfor etter vår mening være unødvendig i klinisk hverdag. Bruk av LHRH-testing som ledd i forskningsprosjekter er selvsagt en helt annen diskusjon.

Vi er ellers enige med Veimo i at Bridges et al.'s rapport fra 1995 om utvikling av polycystiske ovarier ved kombinasjonsbehandling med GnRH-analog og veksthormon gir grunn til bekymring (8). Dette betyr at selv om det fore-

løpig er svært få data som støtter denne observasjonen, er det all grunn til å være tilbakeholden med en slik behandling så lenge som effekten heller ikke er dokumentert gjennom større studier.

Bergen

R. Bjerknæs

D. Aarskog

Referanser

1. Bjerknæs R, Rosendahl K, Gjelland K, Njølstad PR, Aarskog D. Ultralydundersøkelse av genitalia interna ved pubertas precoxa hos jenter. *Pediatrisk Endokrinologi* 1998;12:20-8.
2. Griffin IJ, Cole TJ, Duncan KA, Hollman AS, Donaldson MDC. Pelvic ultrasound findings in different forms of sexual precocity. *Acta Paediatr* 1995;84:544-9.
3. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: Early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1995;154:182-6.
4. Carel JC, Lahlou N, Guazzarotti L, Joubert-Collin M, Roger M, Colle M, et al. Treatment of central precocious puberty with depot leuprorelin. French Leuprorelin Trial Group. *Eur J Endocrinol* 1995;132:699-704.
5. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, Rouwe C, et al. Final height in central precocious puberty after long term treatment with slow release GnRH agonist. *Arch Dis Child* 1996;75:292-7.
6. Ambrosio NB, Henranch-Schulman M, Genesier NB, Sklar CA, Fefferman NR, David R. Monitoring of girls undergoing medical therapy for isosexual precocious puberty. *J Ultrasound Med* 1994;13:501-8.
7. Bæk Jensen A-M, Brocks V, Holm K, Laursen EM, Müller J. Central precocious puberty in girls: Internal genitalia before, during, and after treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Pediatr* 1998;132:105-8.
8. Bridges NA, Cooke A, Healy JR, Hindmarsh PC, Brook CGD. Ovaries in sexual precocity. *Clin Endocrinol* 1995;42:135-40.