

Pubertetsinduksjon med transdermalt østrogen hos jenter med Turner syndrom

Robert Bjerknes^{1,2,3}, Pétur B. Júlíusson^{1,2}, Lars Hagenäs⁴

¹Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Bergen; ²Barneklubben, Haukeland Universitetssykehus, Bergen, Norge; og ⁴Barnendokrinologiska Enheten, Astrid Lindgrens Barnklinik, Karolinska Sjukhuset, Stockholm, Sverige

Innledning

Det er nå snart 20 år siden de første rapporter om bruk av transdermalt østrogen til bruk ved pubertetsinduksjon ble publisert (1,2), men på tross av dette er det rapportert at bruken av østradiolplaster fortsatt er relativt lite utbredt (3). Det er likevel vår følelse at transdermalt østrogen er i ferd med å bli den vanligste formen for pubertetsinduksjon ved mange sentra.

Målet med induksjon av pubertet hos jenter med Turner syndrom og hypogonadisme er å etterligne det som skjer under en normal spontan pubertet. Selv om mye er kjent rundt hvordan hormonnivåene endres gjennom puberteten, foreligger det flere ulike protokoller for hvordan pubertetsinduksjonen kan gjennomføres (1-12). Dette innebærer at flere typer østrogen har vært brukt, og at både applikasjonsformer, doser og opptrappingstider har variert. I USA synes det som om konjugerte østrogen brukes mest og at fokus for protokollene i stor grad er influert at hensynet til optimal slutt høyde (9). I Europa har det

først og fremst vært tradisjon for å bruke per oralt etinylostradiol eller østradiol, og her synes fokus å være mer rettet mot optimal kroppsmodning og feminisering (7). Fra et fysiologisk synspunkt er transdermalt eller parenteralt østradiol å foretrekke framfor peroralt, da disse administrasjonsformene ikke er forbundet med uønskede levereffekter og muligens også kan være gunstig for lengdeveksten (11). Et annet aktuelt prinsipp er å starte med meget lave østradioldoser med den hensikt å kunne starte pubertetsinduksjon ved mer normal alder. Samtidig er det blitt hevdet at ultralave doser østrogen faktisk skulle kunne virke stimulerende på lengdetilveksten og sluttlengden, til og med i doser som ikke gir brystutvikling. Bl.a. har Rosenfield et al. gitt depotinjeksjoner av østradiolcypionat i meget lave doser og rapportert gunstige effekter på lengdetilveksten (11).

Vi har tidligere i Pediatrisk Endokrinologi presentert en protokoll for pubertetsinduksjon hos jenter med Turner syndrom ved bruk av peroralt østradiol (5), og hensikten med denne korte oversikten er å gi en veiledning for hvordan pubertetsinduksjon kan gjennomføres ved bruk av østradiolplaster.

³: Korrespondanse til:

Professor Robert Bjerknes

Barneklubben

Haukeland Universitetssykehus

5021 Bergen

Tlf. 55975287

E-post: robert.bjerknes@pedi.uib.no

Prinsipper

Når østrogenterapi er nødvendig for å indusere pubertet hos jenter med Turner syndrom, vil man i dag i de fleste tilfeller starte opp ved kronologisk alder på 12-13 år og skjelettalder på minst 11 år (10). Det er nå flere studier som viser at det ikke er indisert å utsette oppstart til 14-15 års alder slik man tidligere anbefalte for å optimalisere veksten, og at østradioltilskudd kan startes tidligere uten at det kompromitterer slutt lengden (11). Ved uttalt kortvoksthet kan det likevel være aktuelt å vente noe lenger med å starte pubertetsinduksjon, og i alle tilfeller må pubertetsinduksjon koordineres med oppstart og gjennomføring av veksthormontterapi og avstemmes med jentens og familiens ønsker.

Oppstartsdosen av transdermalt østradiol har variert en del mellom protokoller, men angis vanligvis til 1/10-1/8 av voksen dose østradiol, dvs. rundt 5-10 µg/24t (3). Det er imidlertid trolig at en slik dose kan være i høyeste laget for en del jenter, og at det kan være nyttig både å legge seg noe lavere i startdose og å justere dosen etter vekt slik som anført nedenfor (6).

I de fleste protokoller for pubertetsinduksjon inngår en opptrappingstid for østrogen til voksen dose på 3-4 år (3,10), mens ved sen diagnose der vekst ikke er et hovedpoeng og der ønsket om rask brystutvikling er sterkt, kan både høyere startdose og kortere opptrappingstid bli aktuelt. Etter rundt to år med østradioltilskudd, eller ved gjennombruddsblødning, introduseres gestagener (3,6,10).

Praktisk gjennomføring

Når utredningen har vist at pubertetsinduksjon er nødvendig, informeres jenten og foreldrene grundig om årsak, hensikt og, praktisk gjennomføring.

Oppstart: Det benyttes østradiolplaster (for eksempel Evorel® eller Estradot®) med styrke 25 µg/24t. Plasteret deles i biter som tilpasses kroppsvekt (Tabell 1). Den tilklippede plasterbiten appliseres på huden glutealt ved sengetid og fjernes neste morgen. Denne initiale dosen opprettholdes i rundt 9 måneder. Hos mange jenter, men ikke alle, ses i denne perioden utvikling fra B1 til B2. Det er vist at det er noe variasjon i serumnivåer av østradiol mellom jenter på samme oppstartsdose, og det er viktig at østradioldosen i denne fasen ikke blir for høy. I det daglige er det vanskelig å styre behandlingen ut fra serumverdier, først og fremst fordi man ikke rutinemessig har tilgang til høysensitive analysemetoder for østradiol. Klinikken må derfor følges, men som en tommelfingerregel er det anført i litteraturen at en morgenverdi av østradiol rett etter at plasteret er fjernet på 40 pmol/L eller mer anses som sikkert for høy (6).

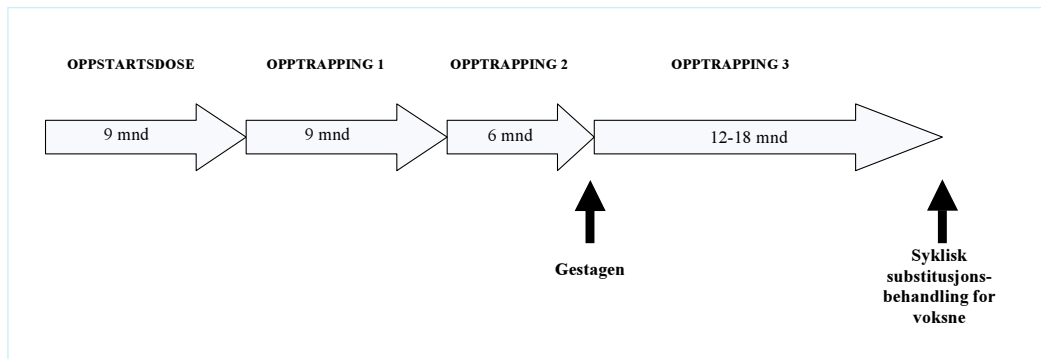
Opptrapping 1: Første opptrapping skjer ved at den nattlige dosen østradiol økes slik som anført i Tabell 1. Den opptrappede dosen opprettholdes i rundt 9 måneder. Som anført over er det trolig viktig at ikke østradiolverdiene stiger for raskt, og det kan derfor være nyttig med en kontroll for å forsikre seg om at morgenverdien av østradiol ligger under 75 pmol/L (6).

Tabell 1

Praktisk prosedyre for pubertetsinduksjon med østradiolplaster (plasterstyrke 25 µg/24t)¹.

Kroppsvekt	Oppstartsdose	Opptrapping 1	Opptrapping 2		Introduksjon av gestagener	Opptrapping 3 → Syklisk behandling hos voksne
			Nattdose	Dagdose		
< 40 kg	3,1 µg / 1/8 plaster	4,2 µg / 1/6 plaster	6,3 µg / 1/4 plaster	½ nattdose	Medroksy-progesteronacetat 5 mg (evt. 10mg)/d i 10-14 dager i begynnelsen av hver måned	Gradvis opptrapping voksen dose transdermalt østradiol på 100-200 µg/24t
40 – 60 kg	4,2 µg / 1/6 plaster	6,3 µg / 1/4 plaster	12,5 µg / 1/2 plaster	½ nattdose		
> 60 kg	6,3 µg / 1/4 plaster	12,5 µg / 1/2 plaster	18,8 µg / 3/4 plaster	½ nattdose		

¹: Hovedprinsipper i tråd med ref (6).



Figur 1

Tidsintervaller for opptrapping av dosen transdermalt østradiol ved pubertetsinduksjon.

Opptrapping 2: Andre opptrapping skjer ved at østradiol også introduseres om dagen slik anført i Tabell 1. Målsetningen er at man nå, ca. 18 mnd etter oppstart, skal ha nådd B3 til B4, dvs. midtpubertet. Rent praktisk klippes plasteret med nattdosen i to like deler som appliseres ved sengetid. Så fjernes den ene plasterbiten når jenten står opp om morgenen slik at dagdosen blir rundt halvparten av nattdosen (Tabell 1). Ved måling av serum-østradiol rett etter fjerning av halve nattdosen bør verdien i denne fasen ligge mellom 75 og 130 pmol/L (6).

Introduksjon av gestagener: Rundt 6 måneder senere, dvs. etter ca. 2 år med østrogen-substitusjon, eller tidligere dersom jenten får gjennombruddsblødning, introduseres gestagener. Dette kan for eksempel gis som medroksyprogesteronacetat (for eksempel Provera® eller Perlutex®) 5 mg/dag i 10-14 dager i begynnelsen av hver måned.

Opptrapping 3 og syklisk substitusjonsbehandling hos voksne: Etter introduksjon av gestagener kan østrogenplaster fortsatt benyttes, og østrogendosen økes da i løpet av 1-1,5 år gradvis videre til voksen dose som ligger rundt 100-200 µg/24t. Mange vil likevel når man nærmer seg voksendoser foretrekke å gå over til tabletter, enten i form av sekvenspreparater (for eksempel Trisekvens® eller Novofem®) eller p-piller, siden det å ta en enkelt tablett om dagen anses mer praktisk og lettere å huske på.

Modifikasjoner

Både erfarne klinikere og nylig publiserte anbefalinger har imidlertid stilt spørsmål om berettigelsen av de laveste startdosene for pubertetsinduksjon og de postulerte positive effektene av de lengste opptrappingstidene. I tråd med dette bruker noen å starte opp med ¼ plaster om natten (plasterstyrke 25 g), for så å vurdere pubertetsutviklingen allerede etter 3 måneder og øke dosen til ½ plaster hos de som på dette tidspunkt ikke har fått brystvekst. Det skal også nevnes at Davenport i sin nylig publiserte anbefaling skisserer en prosedyre der dosen ikke korrigeres for kroppsvekt, der østradiol introduseres på dagtid allerede etter 6 måneder og der opptrappingen skjer slavisk med 6 måneders intervall (12). Total opptrappingstid med dette opplegget er 4 år (12).

Oppsummering

Induksjon av pubertet hos jenter med Turner syndrom og hypogonadisme bør startes ved 12-13 års alder, med mindre vekst og sluttlengde ser ut til å bli svært kompromittert. I dag synes østradiolplaster med oppstart av svært lave doser som gradvis trappes opp til voksen dose i løpet av vel 3-3,5 år å være den behandlingsform som flere mener best etterligner de pubertale hormonsvingningene, selv om det fortsatt foreligger svært få studier som kan underbygge at dette gir bedre tilvekst og sluttlengde, brystutvikling, uterusmodning eller mer fysiologiske hormonnivåer. Ved sen diagnose der vekst ikke er et hovedpoeng og

der ønsket om rask brystutvikling er sterk, kan både høyere startdose og kortere opptrappingstid bli aktuelt. Klipping av plastrene gir mulighet for tilpasning av dosen til kroppsvekt. Det er i tillegg lite lokalreaksjoner, og kun nattlig applikasjon den første tiden gjør at behandlingen også kosmetisk er akseptabel.

Hovedprinsippene for pubertetsinduksjon og hormonsubstitusjonsterapi som er presenterte her vil også kunne gjelde for andre jenter med gonadesvikt, dog med det forbehold at man hos disse oftest ikke vil ha Turnerjentenes skjelettdysplasi og påvirkning av vekstpotensialet å måtte ta hensyn til (13).

Det er imidlertid forbausende hvor lite systematisk kunnskap som foreligger om hva som er den beste prosedyre for både pubertetsinduksjon og hormonsubstitusjon hos jenter, spesielt når det gjelder andre effekter enn vekst og pubertetsutvikling, for eksempel effekter på bein, sentralnervesystemet og det kardiovaskulære system. Slik sett er det et stort behov for nye studier.

Referanser

1. Illig R, DeCampo C, Lang-Muritano MR, et al. A physiological mode of puberty induction in hypogonadal girls by low dose transdermal 17 β -oestradiol. *Eur J Pediatr* 1990;150:86-91.
2. Cistero M, Nahoul K, Bozzola M, et al. Transdermal estradiol substitution therapy for the induction of puberty in female hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 1991;14:481-8.
3. de Muinck Keizer-Schrama, SMPF. Introduction and management of puberty in girls. *Hormone Res* 2007;68(Suppl 5):80-3.
4. Rosenfeld RL, Perovic N, Devine N, et al. Optimizing estrogen replacement in Turner syndrome. *Pediatrics* 1998;102:486-8.
5. Aarskog D, Bjerknes R. Turner syndrom 1999. *Pediatrisk Endokrinologi* 1999;13:5-15. Erratum i: *Pediatrisk Endokrinologi* 1999;13:82.
6. Ankarberg-Lindgren C, Elvfang M, Albertsson Wikland K, 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;86:3039-44.
7. Kiess W, Conway G, Ritzén M, et al. Induction of puberty in the hypogonadal girl – Practices and attitudes of pediatric endocrinologists in Europe. *Hormone Res* 2002;57:66-71.
8. Pippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipila I. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3241-7.
9. Drobac S, Rubin K, Rogol AD, Rosenfeld RL. A workshop on pubertal hormone replacement options in the United States. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:55-64.
10. Bondy CA, Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10-25.
11. Rosenfeld RL, Devine N, Hunold JJ, et al. Salutary effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6424-30.
12. Davenport M. Moving toward an understanding of hormone replacement therapy in adolescent girls. *Ann NY Acad Sci* 2008;1135:126-37.
13. DiVasta AD, Gordon CM. Hormone replacement therapy for the adolescent patient. *Ann NY Acad Sci* 2008;1135:204-11.