

## Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED)

AWMF-Register Nr. 174-022    Klasse: S1

# Pubertas tarda und Hypogonadismus

## Präambel

Eine Verzögerung der Pubertätsentwicklung ist Begleitsymptom vieler chronischer nichtendokriner und endokriner Erkrankungen. Sie ist führendes Symptom bei Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse, die mit einem Hypogonadismus einhergehen. Daher sollte bei Ausbleiben der Pubertätsentwicklung durch eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung das Vorliegen chronischer Erkrankungen ausgeschlossen und die Suche nach zugrundeliegenden endokrinen Störungen vorangetrieben werden.

## Definition und Basisinformation

Eine Pubertas tarda liegt vor, wenn beim sonst gesunden Mädchen (Jungen) jenseits eines chronologischen Alters von 13,5 (14) Jahren

- noch keine Pubertätszeichen vorhanden sind oder
- wenn der Zeitbedarf für das Durchlaufen der Pubertät von einem Stadium B2 bis zur Menarche (von den ersten Zeichen bis zum Erreichen eines Tanner-Stadiums P5 G5) mehr als 5,0 (5,5) Jahre beträgt oder
- wenn eine begonnene Pubertätsentwicklung länger als 18 Monate stillsteht.

Ein Hypogonadismus ist eine krankheitsbedingte Einschränkung der Gonadenfunktion, die zu einer Pubertas tarda führen kann.

## Leitsymptome

Ausbleiben der Pubertätsentwicklung (Brustentwicklung B1 beim Mädchen, Hodenvolumen < 3,5 ml (Prader-Orchidometer) und ausbleibendes Peniswachstum beim Jungen), Stehenbleiben einer begonnenen Pubertätsentwicklung, Ausbleiben der Menarche. Isolierte Entwicklung der Schambehaarung (Pubarche) ist nur dann ein Zeichen des Pubertätsbeginns, wenn sie von den obigen Zeichen des Pubertätsbeginns (Gonadarche) gefolgt ist. Eine isolierte Pubarche kann Hinweis auf adrenale Erkrankungen sein.

## Diagnostik

### Zielsetzung

Die Diagnostik dient der Beurteilung der Reifeentwicklung (Pubertätsstadien, Skelettalterbestimmung) und der Klärung der Ursache der Verzögerung der Pubertätsentwicklung.

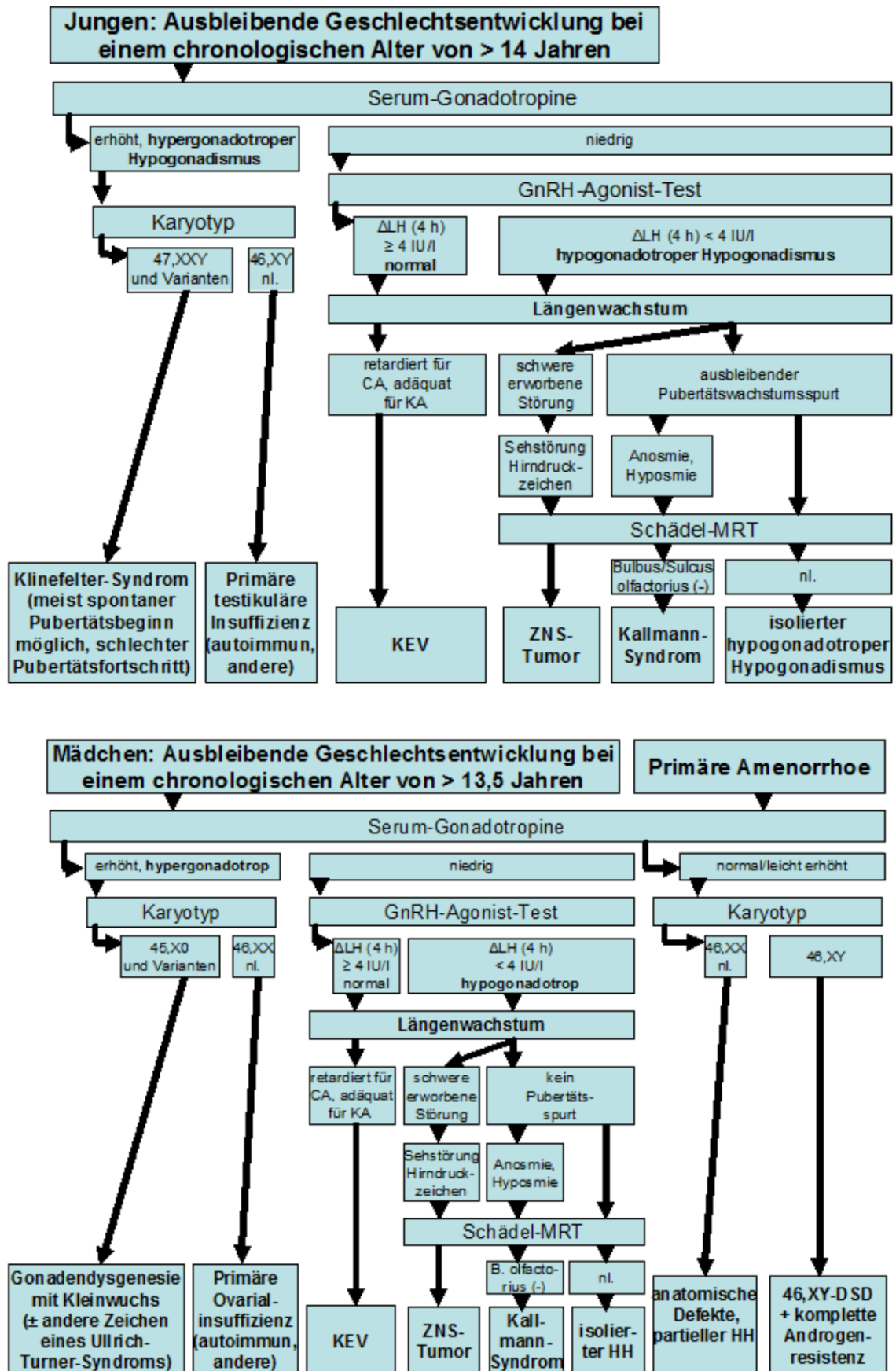
### Gebräuchliche Verfahren

- Röntgen der linken Hand, Sonographie der Gonaden und des Uterus, MRT
- BB, BSG, GOT, GPT,  $\gamma$ GT, AP, Kreatinin, Gesamt-Eiweiß, IgA, Zöliakie-Antikörper, Urinstatus
- TSH, fT4
- LH, FSH, Östradiol/Testosteron, Prolaktin

- GnRH-Agonist-Test, Inhibin B, AMH, hCG-Test (Jungen) [hCG/hMG-Test (Mädchen)] mit Steroidprofil
- Chromosomenanalyse
- molekulargenetische Zusatzuntersuchungen

## Bewertung

Abbildung 1



## Ausschlussdiagnostik

Klinische Untersuchung mit Nachweis von Pubertätszeichen, Fortschreiten der Pubertätsentwicklung bei Kontrolluntersuchungen in zeitlichem Abstand

## Nachweisdiagnostik

Östradiol/Testosteron, Prolaktin, GnRH-Agonist-Test (mit Buserelin® 10µg/kg KG s.c. und Bestimmung von LH basal und nach 4 h), Inhibin B, hCG- (hCG/hMG-) Test, Röntgen linkes Handskelett, Sonographie Uterus und Ovarien bzw. Testes, ggfs. MRT Schädel mit gesonderter Darstellung der Hypothalamus-Hypophysenregion

## Entbehrliche Diagnostik

Laparoskopie

## Durchführung der Diagnostik

Arzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatzweiterbildung „Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie“

## Therapie

### Medikamentöse Therapie

Bei nachgewiesenem Hypogonadismus:

- Mädchen: Östrogen-/Gestagenssubstitution (Schema 1; siehe Anlage).
- Jungen: Testosteronsubstitution (Schema 2; siehe Anlage)

Bei Jungen mit hypogonadotropem Hypogonadismus soll als erster Therapieschritt eine Therapie mit subkutanen Gaben von Gonadotropinen (Schema 3; siehe Anlage) oder eine pulsatile GnRH-Therapie (Ziel: Simultane Induktion von Pubertät, Hodenwachstum und Fertilität) besprochen werden.

Nach Erreichen eines adult männlichen Phänotyps, Abschluss des Hodenwachstums und Erreichen der Fertilität wird dann bis zum Auftreten von Kinderwunsch auf eine Testosteronsubstitution übergegangen.

Im Falle von postnatalen Hinweisen auf zentralen Hypogonadismus (Maldeszensus testis mit Mikropenis, fehlender physiologischer Anstieg der Gonadotropin- und Testosteronkonzentration im Serum in den ersten 3-5 Lebensmonaten (Minipubertät) kann zur Verbesserung der späteren fertilen Funktion, ggf. zur Induktion des Deszensus testis oder zur Verbesserung der Operationssituation für 6 Monate eine Induktion der „Minipubertät“ mit Gonadotropinen in Betracht gezogen werden.

Bei Verdacht auf konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV) und psychischer Belastung (Leidensdruck):

Bei Mädchen über 3-6 Monate 0,3 mg Östradiolvalerat/Tag p.o.;

bei Jungen 1.- 6. Monat 50-100 mg Testosteron-Enantat alle 4 Wochen i.m. oder (den physiologischen Tagesverlauf der Testosteron-Serumspiegel imitierend) transdermales Testosteron.

Danach 6 Monate Therapiepause, anschließend Reevaluation.

### Chirurgische Therapie

Gegebenenfalls Gonadektomie (siehe auch AWMF-Leitlinie 174-001 Varianten der Geschlechtsentwicklung).

## Therapiedurchführung

Die Pubertas tarda sollte durch den damit erfahrenen Arzt für Kinder- und Jugendmedizin in Kooperation mit einem Kinderendokrinologen versorgt werden. Ggf. zusätzlich Kinderchirurg, Urologe, Gynäkologe.

## Rehabilitation

Gegebenenfalls psychologische/psychotherapeutische Behandlung

## Anlage Therapieschemata

### Schema 1: Pubertätsinduktion bei Mädchen

Estrogen	Monatstag (Tag 1 - )	Gestagen	Monatstag (Tag 1 - )	Therapiedauer
Estradiolvalerat (mg/d)		Chlormadinonacetat *		
0,2	1 – 28	-	-	6 Monate
0,5	1 – 28	-	-	6. – 12. Mon.
1 – 1,5	1 – 28	2	1- 12	im 2. Jahr #
2	1 – 28	2	1- 12	ab 3. Jahr **

\* alternativ Dydrogesteron 10 mg oder mikronisiertes Progesteron 200 mg (abends)

# Tanner Stadium B3

\*\* ab 3. Jahr Gabe in fixer Kombination oral möglich;  
alternativ: transdermale Applikation der Estrogenkomponente

### Schema 2: Pubertätsinduktion bei Jungen

- |    |                                             |                          |
|----|---------------------------------------------|--------------------------|
| a) | hypogonadotroper Hypogonadismus             | Start 13.-14. Lebensjahr |
|    | kompletter hypergonadotroper Hypogonadismus | Start 12.-13. Lebensjahr |

Bei im frühen Kindesalter gesichertem komplettem Hypogonadismus (z.B. genetische Formen, Agonadismus) kann im Einzelfall auch früher mit der Substitution begonnen werden. Unter Berücksichtigung der diurnalen Variation des Testosterons im Serum sollte eine transdermale, ggf. individuell angefertigte Testosteronpräparation (OFF label!) primär erwogen werden. Ansonsten wird folgendes Schema empfohlen:

1.-6. Monat:	50 mg T-Enantat	alle 4 Wochen i.m.
7.-12. Monat:	100 mg T-Enantat	alle 4 Wochen i.m.
2. Jahr	150-200 mg T-Enantat	alle 4 Wochen i.m.
3. Jahr	250 mg T-Enantat	alle 3 Wochen i.m.

- b) partieller, bzw. dekompensierter hypergonadotroper Hypogonadismus (z.B. Klinefelter-Syndrom)

Start bei Absinken der morgendlichen Serum-Testosteronkonzentration unter die Altersnorm im pubertätsreifen Alter

125-250 mg Testosteron-Enantat i.m. alle 4 Wochen

Ab dem 18. Lebensjahr kann eine transdermale Testosteron-Substitution oder Testosteronundecanoat i.m. alle 12 Wochen eingesetzt werden.

## **Schema 3: Simultane Induktion von Pubertät, Hodenwachstum und Fertilität bei Jungen**

### **LH-Substitution durch hochgereinigtes extraktives hCG (Urin)**

Startdosis: (250-) 500 IE hCG montags und freitags s.c.

Ziel 1: mitt-pubertäre Testosteronspiegel (Serum-Testosteron  $\geq 1,5$  ng/ml, [5,2 nmol/l]) nach 6-12 Monaten hCG -Behandlung)

Dosissteigerung nach 6 Monaten: alle 6 Monate um 250 (-500) IE hCG je Injektion, bis adulte Serum-Testosteronspiegel erreicht sind (Dosismaximum: 3 x 2500 IE hCG /Woche s.c.)

Ziel 2: Testosteronspiegel im adulten Referenzbereich ( $>3,5$  ng/ml, [12 nmol/l]) nach einem Therapiejahr.

HCG-Dosis-Reduktion: Bei Neu-Auftreten einer Polyglobulie, arteriellen Hypertonie, einer ausgeprägten Gynäkomastie oder bei Entwicklung einer ausgeprägten Akne.

### **FSH-Substitution durch rekombinantes FSH**

Beginn, sobald durch die hCG -Therapie pubertäre Serumtestosteron-Spiegel erreicht sind (s.o.).

Eine FSH-Substitution **vor oder mit** Beginn der hCG-Substitution (OFF-label!) zur Steigerung der spermatogenetischen testikulären Effizienz kann diskutiert werden; die Effektivität ist aber nicht abschließend geklärt.

Startdosis: rFSH 3 x (75-)150 IE /Woche s.c (montags, mittwochs, freitags).

Ziel: Serum-FSH-Spiegel zwischen 1 und 7 U/l. Steigerung nach 6 Monaten (nur falls initial 3x 75 IE verwendet wurden) auf Zieldosis von (und Dosismaximum) 3 x 150 IE rFSH/ Woche s.c.

### **Monitoring**

3-monatlich: Anthropometrie: Körperhöhe (Wachstumskurve), Sitzhöhe, Armspannweite, Gewicht; Klinische Untersuchung: RR, Pulsfrequenz. Akne?, Gynäkomastie?, Tanner-Stadium mit Hodenvolumina (Orchiometer). Blutuntersuchungen: LH, FSH, Testosteron, Blutbild.

6-monatlich: Sonographie der Hoden mit Volumenbestimmung. Blutuntersuchung: Inhibin B, AMH

12-monatlich: Blutuntersuchungen: TSH, fT4, fT3, Prolaktin, IGF-1, IGFBP-3, Cortisol. Röntgen der linken Hand mit Knochenalterbestimmung.

### **Ejakulatuntersuchung**

Erste Spermien im Ejakulat sind ca. 5-17-24 Monate nach Beginn der rFSH-Substitution zu erwarten. Bei den meisten Jungen ist eine Ejakulatuntersuchung erstmals ca. 2 Jahre nach Beginn der hCG -Substitution möglich. Vor Gewinnung der Samenprobe sind 2-5 Tage sexuelle Karez einzuhalten

## **Voraussetzungen für eine Beendigung der Gonadotropin-Therapie/vor Umstellung auf eine Dauersubstitution mit Testosteron**

- 1) Tanner Stadium V mit abgeschlossenem Längenwachstum erreicht und
- 2) keine weitere Hodenvolumenzunahme und
- 3) kein weiterer Anstieg der Spermienkonzentration im Ejakulat in zwei hintereinanderliegenden Untersuchungen im Abstand von 3 Monaten (unter regelmäßiger Gonadotropin-Applikation) und
- 4) Aufklärung über die Möglichkeit der Kryokonservierung des Ejakulates und
- 5) Aufklärung über die Möglichkeit eines Auslassversuches der Hormonbehandlung über 6 Monate und
- 6) Aufklärung über die Möglichkeit einer mikrochirurgischen testikulären Spermienextraktion (mTESE) für den Fall einer persistierenden Azoospermie und
- 7) Aufklärung über die Notwendigkeit der Wiederaufnahme der Gonadotropin-Substitution bei Kinderwunsch erfolgt

**oder**

Wunsch des Patienten nach vorzeitiger Beendigung der Therapie.

## **Literatur**

1. Styne DM, Grumbach MM. Physiology, and Disorders of Puberty. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Saunders Elsevier, 13th ed. 2016: 1074-1218
2. Largo RH, Prader A. Pubertal development in Swiss girls. *Helv Paediatr Acta* 1983; 38:229-243.
3. Largo RH, Prader A. Pubertal development in Swiss boys. *Helv Paediatr Acta* 1983; 38:211-228
4. Kalantaridou SN, Chrousos GP. Clinical review 148: Monogenic disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(6):2481-2494.
5. 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; 97(9):3056-3077
6. Ranke MB, Dörr HG. Ersatztherapie mit Sexualsteroiden in der Adoleszenz bei Hypogonadismus. *Monatsschr Kinderheilkd* 2009; 157:260-266
7. Hauffa BP, Heger S. Störungen der Geschlechtsreife. In: Danne, Hiort, Wabitsch (Hrsg.) *Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters*, Springer 2018
8. Rohayem J, Hauffa BP, Zacharin M, Kliesch S, Zitzmann M, and the "German Adolescent Hypogonadotropic Hypogonadism Study Group". 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. *Clin Endocrinol* 2017;86:75-87

## **Verfahren zur Konsensbildung**

Siehe separaten Leitlinienreport:

### **Autoren:**

B.P. Hauffa, G. Simic-Schleicher, D. Schnabel

### **Leitliniensekretariat der DGKED:**