

C.-J. Partsch · M. Peter · W.G. Sippell · Deutsche Leuprorelin-Studiengruppe*
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Christian-Albrechts-Universität Kiel

Leuprorelindepot

zur Behandlung der progressiven Pubertas praecox vera

Zusammenfassung

Fragestellung: Die Suppression der hypophysären Gonadotropinsekretion und damit auch der gonadalen Sexualsteroiden ist das vordringliche Therapieziel bei der Behandlung von Kindern mit zentraler Pubertas praecox. Wir untersuchten in einer prospektiven, multizentrischen und nach den Richtlinien des "Good Clinical Practice" durchgeführten Studie die Wirksamkeit und die Verträglichkeit des subkutan injizierbaren LHRH-Agonisten Leuprorelindepot.

Patienten und Methode: 40 Mädchen mit progressiver zentraler Pubertas praecox wurden in die Studie aufgenommen. Alter 1,5–8,7 Jahre, Knochenalter 2,8–12,25 Jahre, Alter bei Thelarche 1,1–7,75 Jahre. Die Kinder zeigten ein für die Pubertät typisches Muster im LHRH-Test, das Tempo der Knochenreifung und das Wachstum waren beschleunigt.

Therapie durch subkutane Injektionen des LHRH-Agonisten Leuprorelindepot alle 30 ± 2 Tage in einer Dosis von zunächst $90 \mu\text{g}/\text{kg}$ KG, im Studienverlauf bei einem Gewicht < 20 kg mit 1/2 Ampulle (1,88 mg) und > 20 kg mit 1 Ampulle (3,75 mg).

Ergebnisse: Der Anteil der ausreichend supprimierten LHRH-Tests (stimuliertes LH < 5 IU/l) nahm im Therapieverlauf zu (86% nach 6 Monaten, 95% nach 1 Jahr) und erreichte 100% nach 2 Jahren. Klinisch kam es zu einem Stillstand oder zu einer Rückentwicklung der Brustentwicklung bei 37 von 40 Mädchen. Die Wachstumsgeschwindigkeit normalisierte sich deutlich (SDS $1,3 \pm 1,3$ im 2. Therapiejahr). Ebenso wurde die Knochenreifung signifikant verlangsamt: Δ Knochenalter: Δ chronologisches Alter $0,9 \pm 0,5$ im 1. Jahr und $0,6 \pm 0,4$ im 2. Jahr (jeweils $p < 0,05$ vs. vor Therapie). Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf. Bei 6 Mädchen (15%) kam es in der initialen Phase der Therapie zu Abbruchblutungen. Menstrua-

tionen traten im weiteren Therapieverlauf nicht mehr auf.

Schlussfolgerungen: Die Behandlung mit Leuprorelindepot ermöglicht auch bei der progressiven Pubertas praecox vera eine ausreichende und anhaltende Suppression der Gonadotropinsekretion und damit Stopp oder Regression der sekundären Geschlechtsmerkmale, Verhinderung von vorzeitigen Menstruationen, Normalisierung der Wachstumsdynamik und Bremsung der Knochenreifung.

Schlüsselwörter

Vorzeitige Pubertät · GnRH-Agonist · Wachstum · Knochenreifung · Gonadotropine

Die Pubertas praecox vera ist eine insgesamt eher seltene Erkrankung, deren Inzidenz auf 1:5000–1:10000 geschätzt wird. Das Geschlechterverhältnis zwischen Mädchen und Jungen beträgt etwa 23:1 [4]. Die progredient verlaufende und in der Regel behandlungsbedürftige Form der Pubertas praecox vera dürfte aber noch seltener sein. Diese Erkrankung ist nicht nur durch ein verfrühtes Auftreten der Pubertätsentwicklung, sondern auch durch einen beschleunigten Ablauf derselben gekennzeichnet [37]. Andere Formen der Pubertas praecox, wie langsam verlaufende [10], undulierende [15] oder transitorische Verläufe [28, 29, 36] sind wahrscheinlich bisher in ihrer Häufigkeit unterschätzt worden.

Die Behandlungsindikation ergibt sich bei den rasch verlaufenden Fällen aus der psychosozialen Problematik, in

die die Kinder und ihre Familien durch die vorzeitige Pubertätsentwicklung geraten [38], und aus der Entwicklung eines Kleinwuchses mit körperlicher Dysproportion [39, 42], die durch das verfrühte Ende des Längenwachstums der langen Röhrenknochen entstehen. Dementsprechend ist das wesentliche Behandlungsziel die Suppression der vorzeitig aktivierten Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. Als Folge der hormonellen Suppression erreicht man eine Verlängerung der präpubertären Wachstumsphase. Das Erreichen einer Erwachsenengröße im Zielgrößenbereich und normale Körperproportionen werden angestrebt.

In der Vergangenheit wurden Substanzen wie Danazol, Chlormadinonazetat, Medroxyprogesteronazetat oder Cyproteronazetat zur Therapie der zentralen Pubertas praecox eingesetzt [17, 39, 43]. Seit Beginn der 80er Jahre stehen LHRH-Agonisten zur Verfügung [7, 9]. Seit Mitte der 80er Jahre gibt es diese Substanzen auch als Depotpräparatio-

* Teilnehmer der Studiengruppe: I. Akkurt, Hamburg; R. Bachran/P. Beyer, Oberhausen; C. Brack, Bonn; J.H. Brämswig, Münster; M. Brand, Kiel; H.G. Dörr, Erlangen; B. Erxleben, Potsdam; J. Grulich-Henn, Heidelberg; B.P. Hauffa, Essen; R. Hecker, Stuttgart; P. Heidemann, Augsburg; U. Heinrich, Heidelberg; U. Irle, Bremen; H.S. Kim-Berger, Marburg; E. Korsch, Köln; M. Mix, Rostock; K. Mohr, Magdeburg; R. Mühlenberg, Krefeld; D. Schnabel, Berlin; E. Schönau, Köln; W. Sörgo, Ulm; B. Tittel, Dresden; C. Vogel, Chemnitz; J. Wiebel, Hamburg; T. Wygold, Münster; R. Zeller, Aschaffenburg

Dr. C.-J. Partsch
Klinik für Allgemeine Pädiatrie,
Christian-Albrechts-Universität Kiel,
Schwanenweg 20, D-24105 Kiel

C.-J. Partsch · M. Peter · W.G. Sippell
and the German Leuporelin Study Group

Treatment of progressive central precocious puberty with leuporelin depot

Summary

Background: The suppression of the pituitary secretion of gonadotropins and subsequently the suppression of gonadal sex steroid production is the main therapeutic goal in the treatment of children with central precocious puberty. We investigated the efficacy of a depot formulation of the GnRH agonist leuporelin for subcutaneous injection in a prospective multicentric study according to the guidelines of Good Clinical Practice.

Patients and methods: Forty girls with progressive central precocious puberty aged between 1.5 and 8.7 years were included in the study. Bone age ranged between 2.8 and 12.25 years. Age at thelarche was 1.1 to 7.75 years. All girls showed a pubertal response to GnRH. Bone age was accelerated and bone maturation was progressively increased. Growth was accelerated for age. All hormonal analyses and bone age determination were performed centrally. Initially treatment was done by subcutaneous injection of leuporelin Depot every 30 ± 2 days in a dose of $90 \mu\text{g}/\text{kg}$ and later in a dose of 1/2 ampoule (1.88 mg) or 1 ampoule (3.75 mg) at a body weight of below 20 kg or equal to or above 20 kg, respectively.

Results: The percentage of adequately suppressed GnRH tests (stimulated LH < 5 IU/l) increased with treatment duration (86% after 6 months, 95% after 1 year) and reached 100% after 2 years of treatment. Breast development was arrested or showed regression in 37 of 40 patients. Growth was normalized in the majority of girls (growth rate SDS 1.3 ± 1.3 in the 2nd year of treatment). Furthermore, bone maturation was significantly slower during than before treatment: Δ bone age/ Δ chronological age 0.9 ± 0.5 and 0.6 ± 0.4 during year 1 and 2, respectively (both $p < 0.05$ vs pretreatment). Severe side effects were not encountered. Withdrawal bleedings were seen in six patients (15%) in the initial phase of therapy. Menstruations did not occur with further treatment.

Conclusions: Treatment with subcutaneous leuporelin depot leads to a sufficient suppression of pituitary gonadotropin secretion in girls with progressive central precocious puberty. With this treatment regimen it is possible to stop pubertal development,

avoid precocious menstruations, normalize growth rate, and decrease the rate of bone maturation. The profile of unwanted side effects is favorable.

Key words

Precocious puberty · GnRH agonist · Growth · Bone maturation · Gonadotropins

nen [22, 34]. Letztere haben den Vorteil, daß sie nur 1mal pro Monat injiziert werden müssen. Das Problem jeder Langzeittherapie, die Compliance, wurde mit diesen Depotpräparaten gelöst. Mit dem LHRH-Agonisten Leuporelin steht seit einiger Zeit ein in die Trägersubstanz Poly(Glykolsäure-Milchsäure) eingebettetes und mikroverkapseltes Präparat mit geringem Injektionsvolumen (1 ml) zur subkutanen Injektion mit einer sehr dünnen Kanüle zur Verfügung. Aufgrund der guten Erfahrungen in den Indikationen Uterus myomatosus, Endometriose, Mamma- und Prostatakarzinom entschlossen wir uns, die Wirksamkeit und Verträglichkeit

von Leuporelindepot im Rahmen einer multizentrischen Studie bei Mädchen mit Pubertas praecox vera zu untersuchen.

Patienten

52 Mädchen wurden für die Studie angemeldet. Von diesen wurden 10 Kinder nicht in die Studie aufgenommen. Je 5 Kinder erfüllten entweder das Einlußkriterium des LH-FSH-Quotienten nach LHRH-Stimulation von $> 1,0$ oder das der progressiven Knochenreifung mit einem Quotienten aus Δ Knochenalter/ Δ chronologisches Alter $> 1,20$ nicht. 2 Kinder schieden vor Therapiebeginn aus der Studie aus. In 1 Fall zogen die Eltern ihr Einverständnis zur Studienteilnahme zurück und im anderen Fall kam die Progredienz der Erkrankung spontan zum Stillstand. Damit wurden in dieser Studie insgesamt 40 Patientinnen behandelt. Die wichtigsten Daten der Patientinnen sind in Tabelle 1 zusammengestellt. 30 Mädchen wiesen bereits einen fortgeschrittenen Reifestatus von B3 oder B4 (B: Brustentwicklungsstadium [41]) auf (Tabelle 2). Der stimulierte LH-Spiegel war bei 39 von 40 Patientinnen über $11,0$ IU/l erhöht.

Tabelle 1
Klinische, auxologische und hormonelle Daten der Patientinnen mit zentraler Pubertas praecox ($n=40$) vor Therapiebeginn

Parameter	Mittelwert \pm SD
Alter [Jahre]	6,0 \pm 2,03
Knochenalter [Jahre]	9,1 \pm 2,47
Brustentwicklung (B)	3,1 \pm 0,65
Schambehaarung (P)	2,1 \pm 0,87
Körperhöhe (SDS für chronologisches Alter)	1,79 \pm 1,43
Körperhöhe (SDS für Knochenalter)	-2,18 \pm 1,21
Wachstumsrate [cm/Jahr]	13,0 \pm 4,75
Wachstumsrate (SDS für chronologisches Alter)	8,1 \pm 5,10
Body-mass-index (BMI)	17,7 \pm 1,93
Knochenalter/chronologisches Alter	1,6 \pm 0,37
Δ Knochenalter/ Δ chronologisches Alter	2,48 \pm 1,48
Prospektive Endlänge [cm]	155,3 \pm 9,33 ($n=30$)
Zielgröße [cm]	164,6 \pm 4,5 ($n=35$)
LH basal [mIU/ml]	2,2 \pm 3,92
LH stimuliert [mIU/ml]	26,3 \pm 13,9
FSH basal [mIU/ml]	5,9 \pm 4,24
FSH stimuliert [mIU/ml]	12,9 \pm 5,45
LH/FSH-Quotient nach LHRH-Gabe	2,15 \pm 1,17
Östradiol [pg/ml]	13,5 \pm 10,9
Menarche eingetreten (n)	6

SD Standardabweichung; SDS Standardabweichungs-Score

Tabelle 2

Vergleich der Brustentwicklung [41] vor Behandlung mit Leuprorelindepot und nach 2 Jahren Therapie (n=39). In den fett umrandeten Feldern sind die Patientinnen aufgeführt, deren Brustentwicklungsstadium sich in 2 Jahren Therapie nicht veränderte (n=20). Hell unterlegte Felder Zahl der Mädchen mit fortschreitender Brustentwicklung (n=3), übrige Felder Mädchen mit einer Regression der Brustentwicklung (n=16)

		Nach 2 Jahren Therapie (Patientenzahl)				
		B1	B2	B3	B4	B5
Vor Therapie (Patientenzahl)	B1					
	B2		5	1		
	B3	4	8	9	1	
	B4	1	1	2	6	1
	B5					

Bei 15 Patientinnen lag er auch oberhalb des Normbereichs für den jeweiligen Reifestatus [27]. Der LH-FSH-Quotient nach LHRH lag zwischen 1,13 und 5,82 mit 2 Ausreißern nach unten (0,44 und 0,98). Die mittlere Knochenalterakzeleration betrug mehr als 3 Jahre. Entsprechend dem pathologisch erniedrigten SDS für die Körperhöhe bezogen auf das Knochenalter lag die mittlere prospektive Endlänge um fast 10 cm unterhalb der Zielgröße. Die Altersverteilung der Patientinnen ist in Abb. 1 dargestellt. Die überwiegende Mehrzahl der Kinder wies eine idiopathische zentrale Pubertas praecox auf (64%). Bei 21% wurde ein Hamartom des Hypothalamus nachgewiesen. 2 Patientinnen hatten Arachnoidalzysten als Ursache der Pubertas praecox. Bei 1 Kind entstand die Pubertas praecox posttraumatisch.

Studienprotokoll

Transitorische, undulierende oder langsam progrediente Verlaufsformen der zentralen Pubertas praecox sollten bewusst nicht Gegenstand dieser Studie sein. Deshalb wurden folgende Einchlusskriterien festgelegt:

- 1. Auftreten sekundärer Geschlechtsmerkmale vor dem 8. Geburtstag und/oder der Menarche vor dem 9. Geburtstag;

- 2. erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit über der 75. Perzentile für das chronologische Alter;
- 3. pubertärer Anstieg von LH im LHRH-Test (stimuliertes LH >11,0) mit einem stimulierten LH-FSH-Quotienten >1,0 [26];
- 4. progrediente Knochenalterakzeleration: Δ Knochenalter/ Δ chronologisches Alter vor Therapie >1,20;

- 5. pubertär erhöhter Östradiolspiegel im Plasma (>15 pg/ml; fakultatives Kriterium);
- 6. prätherapeutische Beobachtungsphase von 6 Monaten (bei sehr raschem Verlauf Verkürzung auf minimal 2 Monate);
- 7. Anmeldung aller Patientinnen mit Datenblatt, Röntgenbildern und zentral bestimmten Hormonparametern an die Studienleitung zur zentralen Beurteilung zwecks Aufnahme in die Studie.

Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Bestandteile der Studienmedikation, ein chronologisches Alter >9,0 Jahre bei Therapiebeginn, eine Vorbehandlung mit Medroxyprogesteronazetat oder Cyproteronazetat oder einem anderen LHRH-Agonisten, das Vorliegen einer Pseudopubertas praecox, ein Knochenalter >12 Jahre und eine zusätzliche Erkrankung oder Therapie mit Einfluß auf Wachstum und Entwicklung.

Die Behandlung erfolgte mit subkutan injizierbarem Leuprorelindepot in mikroverkapselter Form (Enantone®-Monats-Depot, Takeda Pharma, Aachen). Die Substanz Leuprorelin befindet sich in diesem Präparat eingebettet in eine Matrix aus Poly(Glykol-

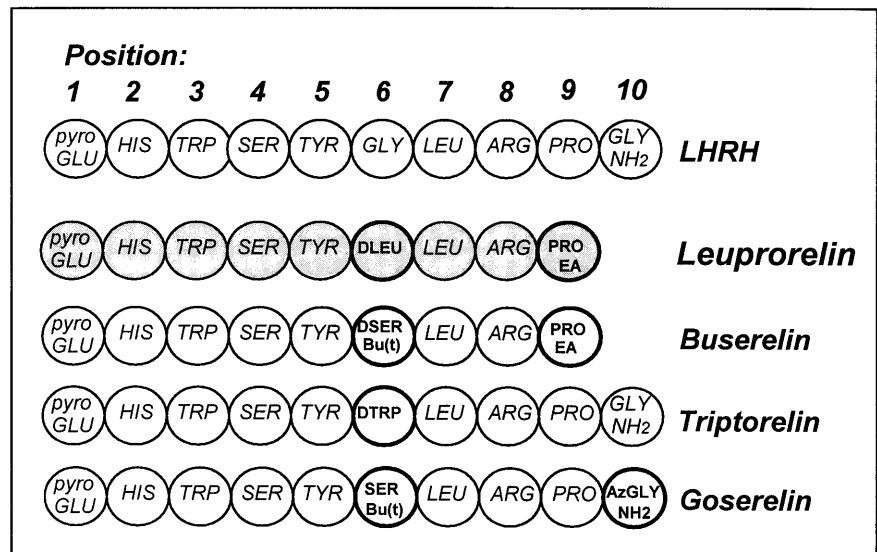


Abb. 1 ▲ Aminosäuresequenz von Leuprorelin im Vergleich zu nativem LHRH und anderen in Deutschland gebräuchlichen LHRH-Agonisten. Beachte die Substitutionen in Position 6 des LHRH-Moleküls durch D-Aminosäuren und die Modifikationen am C-terminalen Ende des Moleküls. Diese Veränderungen führen zu einer erhöhten Affinität zum LHRH-Rezeptor, zu einer erhöhten Wirkstärke und zu einer größeren Resistenz gegenüber enzymatischem Abbau

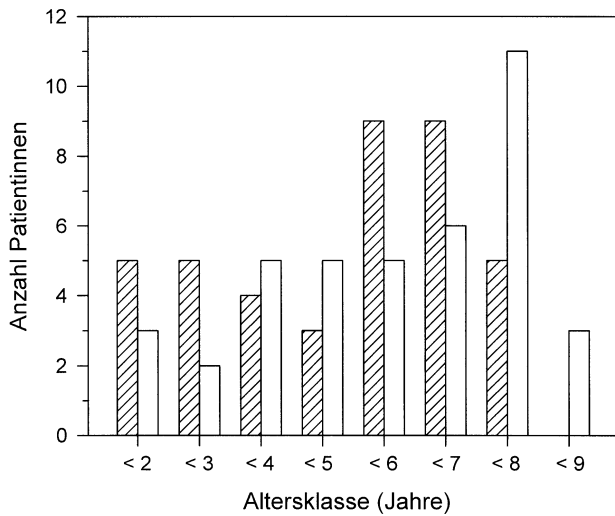


Abb. 2 ▲ Altersverteilung der Patientinnen mit zentraler Pubertas praecox ($n=40$) bei Thelarche (linke Säulen, schraffiert) und bei Therapiebeginn mit Leuprorelindepot (rechte Säulen, offen)

säure-Milchsäure) in einem Verhältnis von 1:3. Leuprorelin ist ein LHRH-Agonist, bei dem sich im Vergleich zu nativem LHRH an Position 6 des Moleküls statt eines Glycins ein D-Leucin befindet. Leuprorelin ist ein Nonapeptid und weist am N-terminalen Molekülende die auch vom Buserelin bekannte Ethylamidkonfiguration auf. Abb. 2 zeigt die Aminosäuresequenz von Leuprorelin im Vergleich zu LHRH und einigen anderen in Deutschland gebräuchlichen LHRH-Agonisten.

Zu Beginn der Studie wurde in einer Dosis von 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht behandelt [40]. Im Studienverlauf erfolgte in Anlehnung an eine französische Multizenterstudie [5] eine Umstellung auf ein vereinfachtes Dosierungsregime. Kinder mit einem Gewicht <20 kg erhielten 1,88 mg (1/2 Ampulle), Kinder mit einem Gewicht >20 kg erhielten 3,75 mg (1 Ampulle) monatlich. Gleichzeitig mit dieser Änderung entfiel auch die zunächst durchgeführte 2. Injektion nach 14 Tagen. Das Injektionsintervall sollte 30 ± 2 Tage betragen.

Dieses Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität Kiel sowie allen von den einzelnen Prüfzentren befragten Ethikkommissionen genehmigt. Das schriftliche Einverständnis der Eltern wurde vor Studienbeginn eingeholt.

Methode

Körpergröße und Reifestadien [41] wurden vierteljährlich bestimmt. Das Knochenalter wurde auf halbjährlicher Basis von einem Untersucher (C.-J.P.) zentral nach Greulich u. Pyle [11] bestimmt. Die Berechnung der prospektiven Endlänge erfolgte nach Bayley u. Pinneau [1]. Die Körpergröße und die Wachstumsgeschwindigkeit wurden auch in Form des SDS (standard deviation score: Abweichung des gemessenen Werts von der Altersnorm, ausgedrückt in Standardabweichungen) dargestellt. Größe und Wachstumsgeschwindigkeit wurden auf Deutsche longitudinale Wachstumsstandards [2, 32, 33] bezogen. Alle Hormonbestimmun-

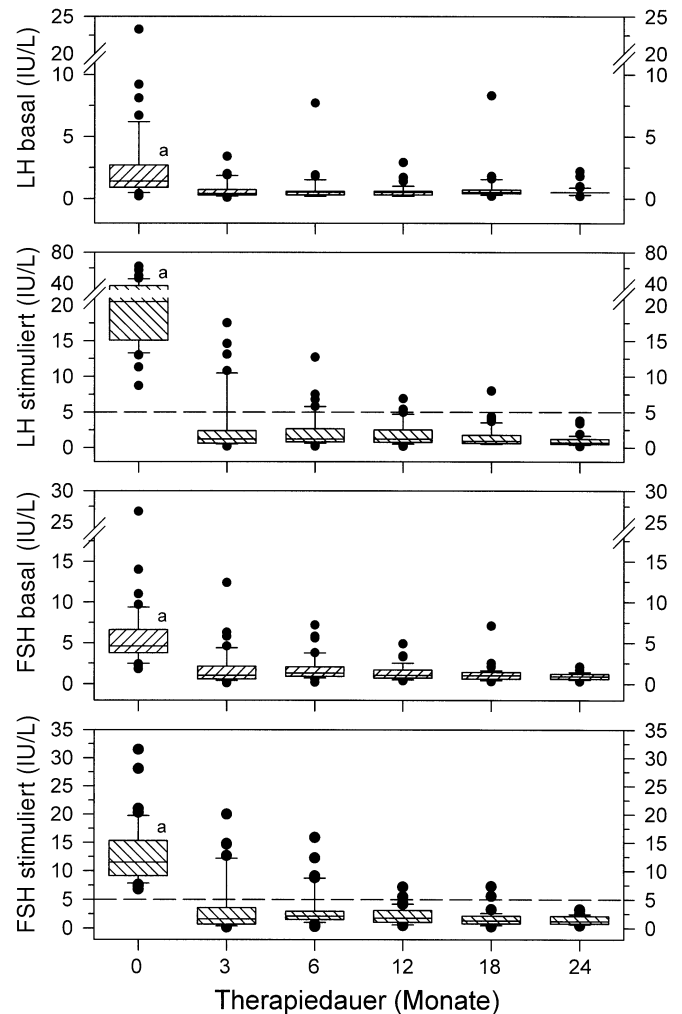


Abb. 3 ▲ Basale und LHRH-stimulierte LH- und FSH-Spiegel vor Therapie und über 2 Jahre Behandlung mit Leuprorelindepot bei Mädchen mit zentraler Pubertas praecox ($n=40$). Die Boxplots zeigen die 25. und 75. Perzentile (Kasten) mit dem Median und die 10. und 90. Perzentile (Abweichung). Die Einzelwerte außerhalb der 10. und 90. Perzentile sind als Punkte dargestellt. a: $p < 0,05$ Therapiebeginn vs. alle anderen Therapiezeitpunkte

gen erfolgten zentral im Endokrinologischen Labor der Universitäts-Kinderklinik Kiel.

LH und FSH wurden mit einem enzymimmunometrischen Assay (Serozyme®, Serono Diagnostika, Freiburg) auf dem Analysesystem SR-1 bestimmt. Die Qualitätskriterien dieses Assay-Systems entsprechen weitgehend denen der verwandten IRMA desselben Herstellers [27]. Die Sensitivität lag für beide Gonadotropine bei 0,3 mIU/ml. Der Assay ist für LH gegen den WHO-Standard 1. IRP 68/40 und für FSH gegen die 2. IRP 78/549 kalibriert. Die Intra-Assay-Variabilität lag in unserem Labor für LH bei 4,0% (bei 2,1 mIU/ml) und 2,3% (bei 19,8 mIU/ml) und für FSH bei 2,0% (bei 3,3 mIU/ml) und 2,1% (bei 6,5 mIU/ml). Der Variationskoeffizient zwischen unterschiedlichen Assay-Läufen lag für LH bei 8,9% bei einer Konzentration von 2,8 mIU/ml und für FSH bei 8,0% bei 6,7 mIU/ml. Östradiol und DHAS wurden mit kommerziellen RIA gemessen (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles). Die Intra- und Inter-Assay-Variabilität beider Assays lagen in unserem Labor <10%.

Die hämatologischen und klinisch-chemischen Untersuchungen wurden dezentral im jeweiligen Zentrum durchgeführt. Der Studienverlauf wurde regelmäßig durch Monitore der Fa. IFNS GmbH, Köln, überwacht. Während der Studie wurden in regelmäßigen Abständen gemäß GCP Audits, d.h. Überprüfungen der Studiendurchführung durch externe Qualitätskontrollen, durchgeführt.

Statistik

Bei Vorliegen der Voraussetzungen wurde zum statistischen Vergleich der Daten vor der Therapie und im Therapieverlauf (1 Jahr und 2 Jahre Therapie) die Varianzanalyse für Wiederholungsmessungen verwendet (SigmaStat Version 2.0, Jandel Scientific, Erkrath). Bei fehlenden Voraussetzungen für die ANOVA wurde die Rangvarianzanalyse nach Friedman benutzt. Der Student-Newman-Keuls-Test wurde als Posthoc-Test verwendet. Um einen besseren Überblick über die Daten zu ermöglichen, erfolgte die graphische Darstellung als Boxplot mit Angabe des Medians und z.T. auch des Mittelwerts, der 25. und 75. Perzentile, der 10. und 90. Perzentile so-

wie der Einzelwerte außerhalb dieses Bereichs. Die tabellarische Darstellung der Daten des Studienkollektivs erfolgte als Mittelwert und Standardabweichung. $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Ergebnisse

Studienkollektiv

Bei 21 Patientinnen wurde der Verlauf der Pubertas praecox als rasch progressiv eingestuft. Daher wurde die Vorbeobachtungsperiode bei diesen Patientinnen verkürzt. Die Patientinnen dieser Studie wiesen eine hormonell stark ausgeprägte zentrale Pubertas praecox auf. Der LH-Anstieg im LHRH-Test entsprach im Mittel einem Reifestatus von B4. Bei 15 der Mädchen war der LH-Anstieg für den jeweiligen Reifestatus pathologisch erhöht (Abb. 3). Auch auxologisch lag eine deutliche Progression der Erkrankung vor. Die Geschwindigkeit der Knochenreife war vor der Therapie auf über das Doppelte der Norm beschleunigt (Δ Knochenalter/ Δ chronologisches Alter $2,48 \pm 1,48$; Tabelle 1). Die mittlere prospektive Endlänge lag im Mittel um mehr als 9 cm unterhalb der Zielgröße. Auch der SDS der Körperhöhe für das Knochenalter war mit $-2,18 \pm 1,21$ stark erniedrigt. Diese Auswahl von Patientinnen mit progressiver und ausgeprägter Puber-

tas praecox ist für die Interpretation der Therapieergebnisse von besonderer Bedeutung. Die klinischen, auxologischen und hormonellen Daten der Patientinnen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Studienverlauf

Im 2jährigen Therapiezeitraum erfolgte bei 1 Patientin (2,5%) ein vorzeitiger Studienabbruch nach 5 Monaten. Dieser war durch die Ablehnung der Studie durch die Eltern bedingt. Eine Therapieänderung (Verdopplung der Leuprorelinosis nach Protokoll) erfolgte bei 9 Patientinnen (nach 4–20 Monaten Therapie). Diese Therapieänderung war bei 6 Kindern in einer unzureichenden Suppression des LHRH-Tests (stimuliertes LH > 5 IU/l) und bei 3 Kindern durch den klinischen Eindruck einer unvollständigen Suppression begründet. Ein erhöhtes Plasmaöstradiol wurde zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung oder kurz vorher jedoch bei keiner dieser 9 Patientinnen beobachtet. Nach der Dosiserhöhung waren alle nachfolgenden LHRH-Tests dieser Kinder ausreichend supprimiert.

Pubertätsentwicklung

Die Thelarche trat bei den Studienpatientinnen im Alter von $4,8 \pm 2,1$ Jahren

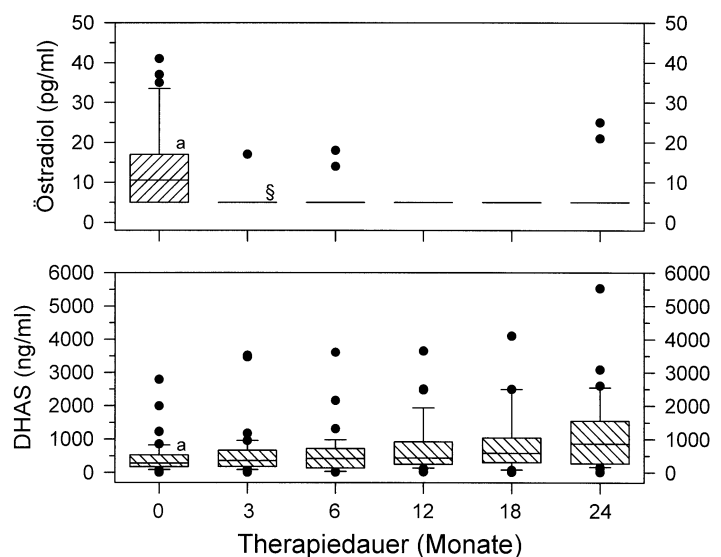


Abb. 4 ▲ Plasmaspiegel von Östradiol (obere Hälfte) und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHAS, untere Hälfte) bei Mädchen mit zentraler Pubertas praecox ($n=40$) im Therapieverlauf über 2 Jahre. $a: p < 0,05$ Therapiebeginn vs. alle anderen Therapiezeitpunkte. § Östradiolspiegel unterhalb der Nachweisgrenze des Assays. Für die Erklärung der Boxplots s. Abb. 3

Tabelle 3
Vergleich der Pubesentwicklung (nach Tanner) vor der Behandlung mit Leuprorelindepot und nach 2 Jahren Therapie (n=39).
Für die Bedeutung der Feldereinteilung s. Tabelle 2

		Nach 2 Jahren Therapie (Patientenzahl)				
		P1	P2	P3	P4	P5
Vor Therapie (Patientenzahl)	P1	7	5		1	
	P2	6	5			
	P3	1		11	1	1
	P4				1	
	P5					

Tabelle 4
Häufigste und wichtigste unerwünschte Ereignisse bei Mädchen mit zentraler Pubertas praecox unter Therapie mit Leuprorelindepot über 2 Jahre

Unerwünschtes Ereignis	Anzahl Patientinnen	[%]
Menstruation	6 ^a	15
Fluor vaginalis	3	7,5
Ovarialzyste	1	2,5
Lokalreaktion an der Injektionsstelle	4	10
Induration an der Injektionsstelle	3	7,5
Abszeß an der Injektionsstelle	1	2,5
Rachitis	1	2,5
Kopfschmerzen	3	7,5
Bauchschmerzen	1	2,5
Kreislaufstabilität	2	5
Haarausfall	1	2,5
Akne	1	2,5

^a Entzugsblutung jeweils zu Therapiebeginn, keine Menstruationen im weiteren Therapieverlauf

Tabelle 5
Prozentualer Anteil von ausreichend supprimierten LHRH-Tests (stimuliertes LH <5 IU/l) und vollständig supprimierten Östradiolspiegeln (Östradiol <15 pg/ml) unter Behandlung mit Leuprorelindepot über 2 Jahre

Therapiedauer	Prozent supprimierter LHRH-Tests (stimuliertes LH <5 IU/l)	Prozent supprimierter Östradiolspiegel (<15 pg/ml)
Vor Therapie	0	56
3 Monate	79	97
6 Monate	86	97
9 Monate	90	100
12 Monate	95	100
18 Monate	97	100
24 Monate	100	94

(Spannweite 1,1–7,8 Jahre) ein. Die Pubarche wurde mit $5,2 \pm 2,2$ Jahren beobachtet (Spannweite 1,1–8,2 Jahre). Alle Patientinnen wiesen zu Therapiebeginn eine Brustentwicklung auf. Es dominierten die Brustentwicklungsstadien B3 und B4 (Tabelle 2). Die Mehrzahl der Patientinnen wies nach 2 Jahren Therapie einen Stillstand oder eine Rückbildung der Brustentwicklung auf (36 von 39). Bei 20 Mädchen war ein gleichbleibendes Tanner-Stadium der Brustentwicklung zu verzeichnen, während 3 Kinder eine Weiterentwicklung um 1 Stadium zeigten (Tabelle 2). Die fortschreitende Brustentwicklung dieser 3 Patientinnen ging *nicht* mit einer unzureichenden Suppression des LHRH-Tests einher.

Die Pubarche war bei 26 Patientinnen vor Therapiebeginn eingetreten (Tabelle 3). Unter Therapie zeigten 8 Kinder eine Weiterentwicklung der Pubes, 7 dagegen eine Rückentwicklung und 22 keine Veränderung. In den Fällen, in denen es zu einer Zunahme der Schambehaarung kam, zeigten sich zur gleichen Zeit ansteigende Plasmaspiegel von DHAS als Zeichen der auch hormonell einsetzenden Adrenarche (Abb. 4).

Die Menarche war prätherapeutisch bei 6 Mädchen eingetreten (Tabelle 1). Der mittlere Östradiolspiegel dieser Patientinnen lag bei $22,6 \pm 13,5$ pg/ml und damit deutlich höher als im Gesamtkollektiv ($13,5 \pm 10,9$ pg/ml). 3 dieser Mädchen hatten vor der Behandlung bereits 2 Menstruationen. Im Therapieverlauf kam es bei 6 Patientinnen zu einer Regelblutung, bei der es sich in allen 6 Fällen um eine Entzugsblutung kurz nach Therapiebeginn handelte (Tabelle 4). Nur 2 dieser Mädchen gehörten zu denen mit Menarche vor der Therapie. Nach der 3. Injektion von Leuprorelinazetatdepot traten im weiteren Therapieverlauf keine Menstruationen mehr auf.

Hormonelle Effekte

Die Behandlung führte bereits nach 3–4 Injektionen zu einer Suppression der Gonadotropine auf präpubertäres Niveau (Abb. 3). Mit zunehmender Therapiedauer erhöhte sich der prozentuale Anteil der Kinder mit guter Suppression im LHRH-Test, d.h. stimuliertes LH <5 IU/l (Tabelle 5). Nach 3 Monaten Be-

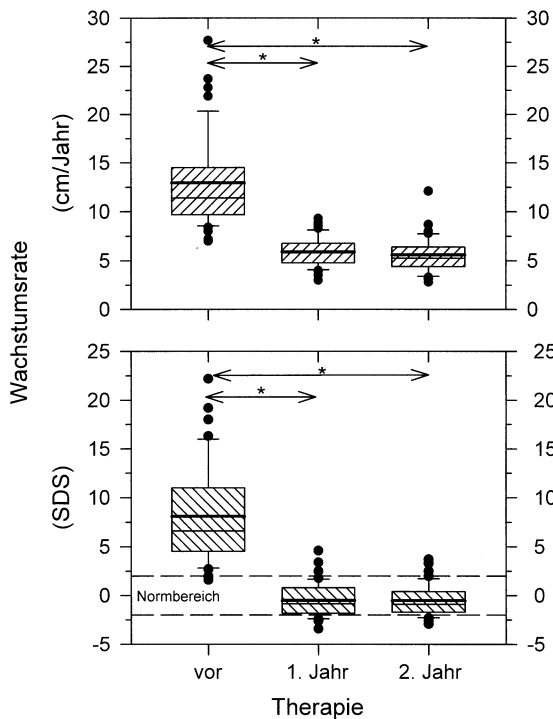


Abb. 5 ◀ **Wachstumsgeschwindigkeit in cm/Jahr (obere Hälfte) und als Standardabweichungs-Score (SDS) für chronologisches Alter (untere Hälfte) vor Therapie und im Verlauf der 2jährigen Behandlung bei Mädchen mit zentraler Pubertas praecox (n=40). * p<0,05. Für die Erklärung der Boxplots s. Abb. 3. Die Mittelwerte sind als fette Linien dargestellt**

handlung waren 79% der Kinder ausreichend supprimiert. Von insgesamt 209 LHRH-Tests waren 21 (10,05%) nicht ausreichend supprimiert. Allerdings lagen nur 5 der 21 stimulierten LH-Spiegel >11,0 IU/l und damit im eindeutig pubertären Bereich. Lediglich 6 Mädchen zeigten zu 2 oder mehr Zeitpunkten unter Behandlung einen stimulierten LH-Spiegel >5 IU/l. Bei 3 dieser Kinder konnten eine oder mehrere, z.T. massive Überschreitungen des empfohlenen Injektionsintervalls (bis zu 55 Tagen) als Ursache der unzureichenden Suppression verantwortlich gemacht werden. Nach Einhaltung des vorgeschriebenen Injektionsintervalls konnten alle diese Kinder voll supprimiert werden.

Der prätherapeutische Östradiolspiegel betrug im Mittel 13,5±10,9 pg/ml (n=39). Nachweisbare Spiegel ≥5 pg/ml fanden sich bei 56% der Patientinnen. Pubertär erhöhte Östradiolspiegel >15 pg/ml konnten bei 13 Mädchen nachgewiesen werden (33,3%). Die Behandlung supprimierte das Östradiol im Plasma ab dem 3. Therapiemonat für den gesamten Studienverlauf in nahezu allen Fällen unter die Nachweisgrenze des Assays (Abb. 4). 2 der erhöhten Östradiolspiegel waren mit einem nicht ausreichend supprimierten LHRH-Test assoziiert. Bei den übrigen leicht erhöhten

Östradiolspiegeln fand sich kein weiterer Hinweis auf eine unzureichende Suppression. Alle Patientinnen mit einem initial erhöhten Östradiolspiegel zeigten unter Therapie eine effektive Suppression auf Werte <5 pg/ml.

Die Plasmaspiegel des adrenalen Androgens Dehydroepiandrosteronsulfat (DHAS) lagen vor der Therapie im Mittel bei 454±537 ng/ml und stiegen

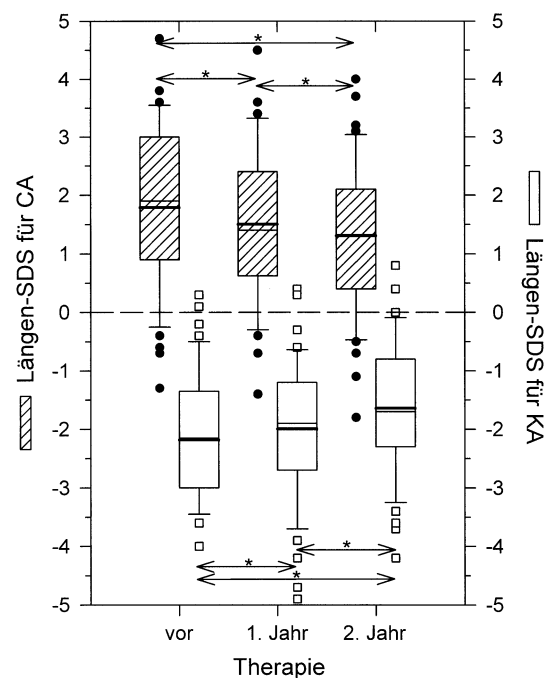
im Therapieverlauf kontinuierlich an (Abb. 4). Zu Therapiebeginn war bei 15 Patientinnen die Adrenarche hormonell bereits eingetreten (DHAS>350 ng/ml), und 28 Patientinnen (70%) wiesen bezogen auf das chronologische Alter erhöhte DHAS-Spiegel auf. In 2 Jahren Therapie konnte bei 17 weiteren Mädchen die Adrenarche hormonell festgestellt werden. Bei 2 Mädchen wurden im Studienverlauf je 2mal pathologisch über den Erwachsenenbereich hinaus erhöhte DHAS-Spiegel gemessen. Es bestand vor und unter der Therapie keine signifikante Korrelation zwischen dem DHAS-Spiegel im Plasma und dem Tempo der Knochenreifung (DHAS vs. ΔKnochenalter/Δchronologisches Alter vor Therapie: r=-0,104, n.s.; nach 1 Jahr Therapie: r=-0,057, n.s.; nach 2 Jahren Therapie: r=-0,102, n.s.).

Wachstum und Knochenreifung

Die Körpergröße der Patientinnen war vor der Therapie bezogen auf das chronologische Alter erhöht, bezogen auf das Knochenalter aber erniedrigt (Tabelle 1, Abb. 6). Die Suppressionstherapie führte zu einem signifikanten Abfall des Längen-SDS für chronologisches Alter und parallel dazu zu einem signifikanten Anstieg des Längen-SDS für Knochenalter (Abb. 6).

Die Wachstumsgeschwindigkeit lag vor Behandlungsbeginn bei 13,0±4,8 cm/

Abb. 6 ▶ **Körperlänge ausgedrückt als Standard-Abweichungs-Score (SDS) für chronologisches Alter (CA; schraffierte Säulen und schwarze Punkte) und für Knochenalter (KA; offene Säulen und offene Quadrate) vor Therapie und im Verlauf der 2jährigen Behandlung bei Mädchen mit zentraler Pubertas praecox (n=40). * p<0,05. Für die Erklärung der Boxplots s. Abb. 3 und 5**



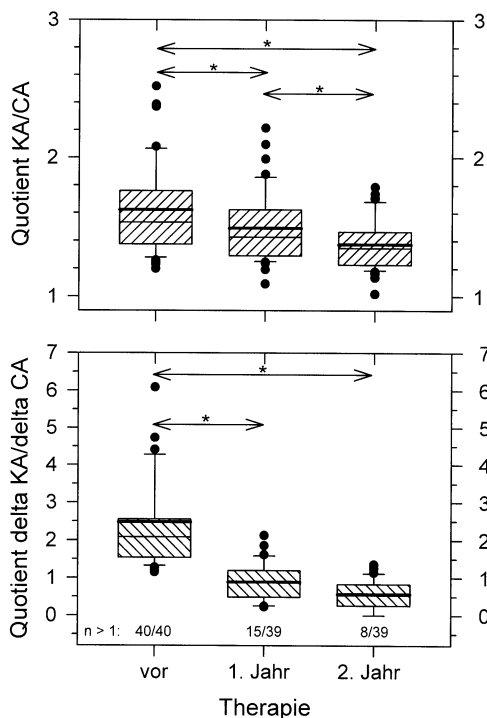


Abb.7 ◀ **Knochenalter und Knochenreifeung bei Mädchen mit zentraler Pubertas praecox (n=40) vor Therapie und im Verlauf der 2jährigen Behandlung. Dargestellt sind der Quotient aus Knochenalter und chronologischem Alter (KA/CA; obere Hälfte) und das Tempo der Knochenreifeung (Δ KA/ Δ CA; untere Hälfte). * $p < 0,05$. Für die Erklärung der Boxplots s. Abb. 3 und 5**

Jahr, entsprechend einem SDS für chronologisches Alter von $8,1 \pm 5,1$ (Tabelle 1). Bei der Mehrzahl der Patientinnen lag die Wachstumsgeschwindigkeit oberhalb der 97. Perzentile. Unter Therapie fiel die Wachstumsrate signifikant auf normale Werte ab (Abb. 5, $p < 0,05$ nach 1 und 2 Jahren Therapie vs. vor Therapie).

Die Geschwindigkeit der Knochenreifeung, ausgedrückt als Quotient aus dem Fortschritt des Knochenalters und der verstrichenen Zeit zwischen 2 Knochenalterbestimmungen (Δ Knochenalter/ Δ chronologisches Alter), war vor der Behandlung massiv beschleunigt: Δ Knochenalter/ Δ chronologisches Alter = $2,48 \pm 1,48$ (normal wäre 1,0). Ferner war das Knochenalter im Gesamtkollektiv deutlich akzeleriert: Knochenalter/chronologisches Alter = $1,6 \pm 0,37$ (normal wäre ein Quotient um 1,0). Unter Therapie kam es zu einer deutlichen und signifikanten Verlangsamung des Knochenreifeungstempos (Abb. 7). Nach 1 Jahr lag der Quotient Δ Knochenalter/ Δ chronologisches Alter bereits unter 1,0 bei $0,89 \pm 0,49$ ($p < 0,05$ vs. vor Therapie) und nach 2 Jahren bei $0,57 \pm 0,4$ ($p < 0,05$ vs. vor Therapie). Entsprechend sank der Quotient Knochenalter/chronologisches Alter von Untersuchung zu Untersuchung signifikant in Richtung auf 1,0 ab. Nach 2 Jahren Behandlung lag er bei $1,37 \pm 0,18$ (Abb. 7). Nach 12 Mona-

ten Behandlung war die Knochenreifeung bereits bei 24 von 39 Mädchen (61,5%) wirksam verlangsamt (Δ Knochenalter/ Δ chronologisches Alter $< 1,0$). Im 2. Therapiejahr war dies bei 30 von 39 Patientinnen der Fall (76,9%).

Leuprorelin Spiegel und Leuprorelinantikörper

Die mittleren Leuprorelin Spiegel im Serum lagen am Ende des Injektionsintervalls zwischen 109 und 209 pg/ml.

Leuprorelinantikörper konnten bei keiner Patientin vor Studienbeginn nachgewiesen werden. Ein Verdacht auf ein Versagen der Therapie, das eine Bestimmung von Antikörpern notwendig gemacht hätte, bestand zu keinem Zeitpunkt der Studie.

Verträglichkeitsprofil

Es bestand insgesamt eine gute Verträglichkeit von Leuprorelindepot. Klinisch relevante Veränderungen von hämatologischen oder klinisch-chemischen Parametern traten nicht auf. Ein Kind litt bereits prätherapeutisch unter einer Vitamin-D-Mangelrachitis (Tabelle 4). Bei 14 von 40 Patientinnen (35%) traten unter der Therapie unerwünschte Ereignisse auf. Bei jeweils 1 bis maximal 4 Patientinnen kam es zu vorübergehen-

den Lokalreaktionen (Rötung, Quaddelbildung, Juckreiz) an der Injektionsstelle, Übelkeit, Fluor vaginalis, Hormonentzugsblutung, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Kreislaufabfall, Haarausfall oder Akne. Auch Indurationen an der Injektionsstelle und ein infizierter Spritzenabszeß wurden beobachtet (Tabelle 4). Dagegen traten sterile Abszesse nicht auf. Lokalreaktionen an der Injektionsstelle traten bei 30 von 965 Injektionen, d.h. in einer Häufigkeit von 3,1% auf.

Die Lokalreaktionen beeinträchtigten die Wirksamkeit der Therapie nicht und führten nicht zum Therapieabbruch bei den betroffenen Kindern.

Diskussion

Die Auswahl der Patientinnen dieser Studie erfolgte nach strengeren Einschlusskriterien als dies in anderen Studien zur Therapie der zentralen Pubertas praecox mit Leuprorelin und mit Depotleuprorelin der Fall war [5, 8, 12–14, 18, 19–21, 23, 24]. So wurden zusätzlich zu den sonst üblichen Einschlusskriterien v.a. eine erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit, eine progrediente Knochenalterakzeleration mit erhöhter Knochenreifeungsgeschwindigkeit und ein dominanter LH-Anstieg im LHRH-Test [26, 30, 31] gefordert. Zusätzlich wurden im Gegensatz zu allen oben genannten Therapiestudien durch die vorgeschriebene Beobachtungsphase vor Behandlungsbeginn transitorische [3, 28, 36], undulierende [15] oder langsam progrediente Formen der zentralen Pubertas praecox [10] ausgeschlossen. Damit erfolgte bewußt eine Auswahl von Patientinnen mit rasch und schwer verlaufender zentraler Pubertas praecox, die weitgehend auch die strengen Kriterien erfüllten, die in den letzten Jahren entwickelt wurden, um eine zu liberale Anwendung von LHRH-Agonisten bei Kindern zu verhindern [16, 35]. Unsere Patientinnen waren zusätzlich mit $6,0 \pm 2,03$ Jahren bei Therapiebeginn jünger als diejenigen vieler anderer Studien [5, 6, 8, 14, 23, 24, 44] und wiesen eine ausgeprägtere Knochenalterakzeleration von im Mittel 3,1 Jahren auf [6, 20, 21, 23]. Insgesamt waren 10 Mädchen (25%) mit einem Alter < 4 Jahre in unserer Studie vertreten.

Zunächst erfolgte eine streng gewichtsbezogene Dosierung von Leup-

rorelin mit 90 µg/kg Körpergewicht pro Monat, die auf der Empfehlung von Tanaka et al. [40] basierte. Die Umstellung der Dosierung auf 1/2 oder 1 Ampulle (1,88 bzw. 3,75 mg) bei einem Körpergewicht von unter oder über 20 kg [5] erwies sich auch in der vorliegenden Studie als praktikabel und effektiv. Dieses Dosierungsregime steht im Gegensatz zu dem in den USA üblichen Vorgehen. Üblicherweise wird dort die Therapie mit einer höheren Dosis von 0,3 mg/kg Körpergewicht [13] oder einer fixen Dosis von 7,5 mg pro Monat begonnen [6, 8, 21, 23]. Die Gesamtergebnisse zeigen aber keine wesentlichen Unterschiede zwischen den amerikanischen und den europäischen Studien (Carel et al. [5] und die vorliegende Studie), so daß es nicht notwendig erscheint, als Initial- und Standarddosis mehr als 3,75 mg (1 Ampulle) pro Monat zu verwenden.

Die hormonelle Suppression war bereits nach 3 Monaten Therapie bei der Mehrzahl der Patientinnen nachweisbar. Der Anteil ausreichend supprimierter LHRH-Tests und Östradiolspiegel lag nach 12 Monaten Behandlung bei über 90% bzw. bei 100%. Damit war der hormonelle Therapieerfolg praktisch identisch mit dem der französischen Studie mit Leuprorelindepot [5] und vergleichbar mit dem Ergebnis, das wir mit einem anderen LHRH-Depot-Agonisten erzielt hatten [22, 25]. Durch eine strikte Einhaltung der Injektionsintervalle wird sich der Anteil vollständig supprimierter Patientinnen sicher noch erhöhen lassen und früher im Therapieverlauf annähernd 100% erreichen.

Nach wie vor gilt der LHRH-Test als das wichtigste Instrument, um die Güte der Suppression nachzuweisen [6, 18, 44]. Selbst mit den neuen ultrasensitiven Assays liegen die diagnostische Sensitivität und Spezifität der Gonadotropinbestimmung im Urin zu niedrig, um den LHRH-Test ersetzen zu können [44]. Als Kriterium für eine ausreichende Suppression hat sich die Grenze von 5 IU/l als maximale LH-Antwort im LHRH-Test bewährt. Dies entspricht der oberen Normgrenze für präpubertäre Mädchen [26]. Die wesentlich niedrigeren Grenze von 1,75 IU/l, wie sie von Lee [18] gefordert wird, erscheint angesichts vergleichbarer Ergebnisse hinsichtlich der Rückbildung der Pubertätszeichen, der Verhinderung von Menstruationen und

der Bremsung der Knochenreifungsgeschwindigkeit zu streng und sowohl in Anbetracht der höheren Nebenwirkungsrate als auch aus Kostengründen nicht gerechtfertigt zu sein.

Die Verträglichkeit von subkutan injiziertem Leuprorelindepot bei Kindern war sehr gut. Im Gegensatz zu Erfahrungen in anderen Studien [5, 21] wurde ein Therapieabbruch wegen Lokalreaktionen an der Injektionsstelle in unserer Studie nicht notwendig. Allerdings ist bei bis zu 10% der Patientinnen mit Frühreaktionen an der Injektionsstelle zu rechnen. In seltenen Fällen können, insbesondere bei der in den USA gebräuchlichen Dosierung [21], auch sterile Abszesse auftreten [5]. Die übrigen unerwünschten Ereignisse sind in der Regel auf den Hormonentzug zurückzuführen und stellen keine Nebenwirkung im eigentlichen Sinn dar. Vor allem die subkutane Applikationsform und das geringe Injektionsvolumen von nur 1 ml stellen für Kinder im Vergleich zu den früheren Therapieformen mit täglicher subkutaner Injektion [12, 19] oder monatlicher intramuskulärer Injektion [8, 13, 21, 22, 34] einen wesentlichen Fortschritt und eine Erleichterung der Therapie dar. Die Compliance hat sich durch diese einfache und wenig belastende Form der Behandlung gegenüber früher deutlich verbessert. So war die Ausfallrate in unserer Studie mit nur 1 Patientin (2,5%) innerhalb von 2 Jahren Behandlung im Vergleich mit der Literatur (Carel et al. [5]: 4,1%, Neely et al [21]: 15%) sehr niedrig.

Zusammenfassend stellt die Behandlung mit LHRH-Agonisten in Depotform gegenwärtig die Therapie der Wahl für die zentrale Pubertas praecox dar. Seit Januar 1998 ist Leuprorelindepot auch in Deutschland für die Indikation Pubertas praecox vera zugelassen. Die hier dargestellte Deutsche Multizenterstudie konnte nachweisen, daß die Therapie bei einem hohen Prozentsatz der Kinder gut wirksam, praktikabel und gut verträglich ist. Voraussetzung für einen guten Therapieerfolg ist allerdings die wirksame hormonelle Suppression der Hypophysen-Gonaden-Achse, die nur mit exakter Einhaltung der empfohlenen Injektionsintervalle sichergestellt werden kann. Aufgrund des Wirkmechanismus der LHRH-Agonisten führt eine Verlängerung des Injektionsintervalls nicht nur zu einer unzu-

reichenden Suppression, sondern mit der zu spät erfolgenden nächsten Injektion zu einer erneuten massiven Stimulationsphase („Flare-up“) und damit zum Gegenteil des erwünschten Therapieeffekts: Das „Feuer der Pubertät“ wird somit zusätzlich angefacht, anstatt ausgeblasen zu werden. Insofern wäre keine Therapie besser als eine inkonsequent durchgeführte Behandlung. Dieser prinzipielle Nachteil der LHRH-Agonisten bei unsachgemäßer Anwendung ließe sich durch die Verwendung von LHRH-Antagonisten in Zukunft vermeiden. Ob diese Eingang in die Therapie von Kindern mit Pubertas praecox vera finden werden, kann jedoch erst nach Abschluß der klinischen Studien bei Erwachsenen, nach der noch ausstehenden Entwicklung von Depotpräparaten und entsprechenden klinischen Studien an Kindern beurteilt werden.

Die Autoren danken Frau Dr. D. Kienle und Herrn Dr. G. Lübbers (Takeda Pharma, Aachen) für die hervorragende Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Studie. Dank gebührt Birte Ehmssen, Irmgard Grellmann, Gila Hohmann, Stefanie Kasch, Annette Kleefeld, Susanne Olin, Sabine Stein, Silke Struve, Tabea Voerste und Mareike Witt (Endokrinologisches Labor der Universitäts-Kinderklinik Kiel) für die zuverlässige Durchführung der Hormonbestimmungen.

Literatur

1. Bayley N, Pinneau S (1952) **Tables for predicting adult height from skeletal age.** J Pediatr 40:423–441
2. Brandt I, Reinken L (1980) **Die Wachstumsgeschwindigkeit gesunder Kinder in den ersten 16 Lebensjahren: Longitudinale Entwicklungsstudie Bonn-Dortmund.** Klin Padiatr 200:451–456
3. Brauner R, Thibaud E, Rappaport R (1987) **Pubertés précoces centrales spontanément régressives chez la fille.** Ann Pediatr 34:70–74
4. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CGD (1994) **Sexual precocity: sex incidence and etiology.** Arch Dis Child 70:116–118
5. Carel J-C, Lahlou N, Guazarotti L, Joubert-Collin M, Roger M, Colle M, and The French Leuprorelin Trial Group, and Chaussain JL (1995) **Treatment of central precocious puberty with depot leuprorelin.** Eur J Endocrinol 132:699–704

6. Clemons R, Kappy MS, Stuart TE, Perelman AH, Hoekstra FT (1993) **Long-term effectiveness of depot gonadotropin-releasing hormone analogue in the treatment of children with central precocious puberty.** *Am J Dis Child* 147:653–657
7. Comite F, Cutler Jr GB, Rivier J, Vale WW, Loriaux DL, Crowley Jr WF (1981) **Short-term treatment of idiopathic precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone.** *N Engl J Med* 305:1546–1550
8. Cook JS, Doty KL, Conn PM, Hansen JR (1992) **Assessment of depot leuprolide acetate dose-adequacy for central precocious puberty.** *J Clin Endocrinol Metab* 74:1206–1209
9. Crowley Jr WF, Comite F, Vale WW, Rivier J, Loriaux DL, Cutler Jr GB (1981) **Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting LHRH agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty.** *J Clin Endocrinol Metab* 52:370–372
10. Fontoura M, Brauner B, Prevot C, Rappaport R (1989) **Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant.** *Arch Dis Child* 64:1170–1176
11. Greulich WW, Pyle SI (1959) **Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist.** Stanford University Press, Stanford
12. Kappy M, Stuart T, Perelman A (1988) **Efficacy of leuprolide therapy in children with central precocious puberty.** *Am J Dis Child* 142:1061–1064
13. Kappy M, Stuart T, Perelman A, Clemons R (1989) **Suppression of gonadotropin secretion by a long-acting gonadotropin-releasing hormone analog (leuprolide acetate, Lupron Depot) in children with precocious puberty.** *J Clin Endocrinol Metab* 69:1087–1089
14. Kobayashi Y, Murata A, Yasuda T, Minagawa M, Wataki K, Ohnishi H, Niimi H (1994) **Suppression of sex steroids by a gonadotropin-releasing hormone agonist increases serum growth hormone-binding protein activity in girls with central precocious puberty.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 40:351–355
15. Kolmer M, Schulz U, Herkner K, Frisch H, Waldhauser F (1991) **Undulierender Verlauf einer Pubertas praecox.** *Padiatr Padol* 26:271–274
16. Kreiter ML, Cara JF, Rosenfield RL (1993) **Modifying the outcome of complete precocious puberty. To treat or not to treat.** In: Grave GD, Cutler Jr GB (eds) *Sexual precocity: etiology, diagnosis, and management.* Raven Press, New York, pp 109–120
17. Lee PA (1981) **Medroxyprogesterone therapy for sexual precocity in girls.** *Am J Dis Child* 135:443–445
18. Lee PA (1993) **Treatment of central precocious puberty with Depot Lupron.** In: Grave GD, Cutler Jr GB (eds) *Sexual precocity: etiology, diagnosis, and management.* Raven Press, New York, pp 139–150
19. Lee PA, Page JG, and the Leuprolide Study Group (1989) **Effects of leuprolide in the treatment of central precocious puberty.** *J Pediatr* 114:321–324
20. Neely EK (1995) **A multicenter trial of depot leuprolide for central precocious puberty.** In: Plant TM, Lee PA (eds) *the neurobiology of puberty.* Journal of Endocrinology Ltd, Bristol, pp 313–318
21. Neely EK, Hintz RL, Parker B, Bachrach LK, Cohen P, Olney R, Wilson DM (1992) **Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty.** *J Pediatr* 121:634–640
22. Oostdijk W, Hümmelink R, Odink RJH, Partsch C-J, Drop SLS, Lorenzen F, Sippell WG, Velde EA van der, Schultheiss H on behalf of the Dutch-German Precocious Puberty Study Group (1990) **Treatment of children with central precocious puberty by a slow-release GnRH agonist.** *Eur J Pediatr* 149:308–313
23. Parker KL, Lee PA (1989) **Depot leuprolide acetate for treatment of precocious puberty.** *J Clin Endocrinol Metab* 69:689–691
24. Parker KL, Baens-Bailon RG, Lee PA (1991) **Depot leuprolide acetate dosage for sexual precocity.** *J Clin Endocrinol Metab* 73:50–52
25. Partsch C-J, Hümmelink R, Sippell WG, Oostdijk W, Odink RJH, Drop SLS (1987) **Use of decapeptyl-depot in girls with central precocious puberty.** In: Massi GB, Bruni V (eds) *Pediatric and adolescent gynecology.* CIC Edizioni Internazionali, Rom, pp 417–422
26. Partsch C-J, Hümmelink R, Lorenzen F, Sippell WG and die Deutsche Decapeptyl-Depot Studien-gruppe (1989) **Bedeutung und Charakteristika des LHRH-Testes in der Diagnostik der vorzeitigen Pubertätsentwicklung bei Mädchen: Der stimulierte LH/FSH-Quotient differenziert zwischen zentraler Pubertas praecox und prämatürer Thelarche.** *Monatsschr Kinderheilkd* 137:284–288
27. Partsch C-J, Hümmelink R, Sippell WG (1990) **Reference ranges of lutropin and follitropin in the luliberin test in prepubertal and pubertal children using a monoclonal immunoradiometric assay.** *J Clin Chem Clin Biochem* 28:49–52
28. Partsch C-J, Peter M, Heger S, Sippell WG (1998) **Transitorische Pubertas praecox vera.** *Monatsschr Kinderheilkd* 146:678–682
29. Pasquino AM, Cives C, Maciocci M, Tebaldi L, Musleh M, Boscherini B (1989) **Transient true precocious puberty. A report of five cases.** *Eur J Pediatr* 148:735–736
30. Pelzer V, Ditfurth M von, Wendel U (1990) **Differentialdiagnostische Abgrenzung der Pubertas praecox gegen die prämatüre Thelarche mit Hilfe der Ultrasonographie und dem stimulierten LH/FSH-Quotienten.** *Geburtshilfe Frauenheilkd* 50:964–968
31. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler Jr GB (1988) **Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone.** *J Clin Endocrinol Metab* 67:474–479
32. Reinken L, Oost G van (1992) **Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kinder von 0 bis 18 Jahren.** *Klin Padiatr* 204:129–133
33. Reinken L, Stolley H, Droese W, Oost G van (1980) **Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kinder. II. Größe, Gewicht, Hautfettfalten von Kindern im Alter von 1,5 bis 16 Jahren.** *Klin Padiatr* 192:25–33
34. Roger M, Chaussain J-L, Berlier P, Bost M, Canlorbe P, Colle M, Francois R, Garandeau P, Lahlou N, Morel Y (1986) **Long term treatment of male and female precocious puberty by periodic administration of a long-acting preparation of D-Trp-6-LHRH microcapsules.** *J Clin Endocrinol Metab* 62:670–677
35. Rosenfield RL (1994) **Selection of children with precocious puberty for treatment with gonadotropin releasing hormone analogs.** *J Pediatr* 124:989–991
36. Schwarz HP, Tschaeppler H, Zuppinger K (1990) **Case report: unsustained central sexual precocity in four girls.** *Am J Med Sci* 299:260–264
37. Schroor EJ, Weissenbruch MM van, Delemarre-van de Waal HA (1995) **Pathophysiology of central precocious puberty.** In: Plant TM, Lee PA (eds) *The neurobiology of puberty.* Journal of Endocrinology Ltd, Bristol, pp 199–208
38. Sonis WA, Comite F, Blue J, Pescovitz OH, Rahn CW, Hench KD, Cutler GB Jr, Loriaux DL, Klein RP (1985) **Behavior problems and social competence in girls with true precocious puberty.** *J Pediatr* 106:156–160
39. Sorgo W, Kiraly E, Homoki J, Heinze E, Teller WM, Bierich JR, Moeller H, Ranke MB, Butenandt O, Knorr D (1987) **The effects of cyproterone acetate on statural growth in children with precocious puberty.** *Acta Endocrinol* 115:44–56
40. Tanaka T, Hibi I, Kato K, Saito S, Shimizu N, Suwa S, Nakajima H (1991) **A dose finding study of a super long-acting luteinizing hormone-releasing hormone analog (leuprorelin acetate depot, TAP-144-SR) in the treatment of central precocious puberty.** *Endocr J* 38:369–376
41. Tanner JM (1962) **Growth at adolescence.** 2nd edn. Blackwell, Oxford
42. Thamdrup E (1961) **Precocious sexual development. A clinical study of 100 children.** Munksgaard, Copenhagen
43. Werder EA, Mürset G, Zachmann M, Brook CGD, Prader A (1974) **Treatment of precocious puberty with cyproterone acetate.** *Pediatr Res* 8:248–256
44. Witchel SF, Baens-Bailon RG, Lee PA (1996) **Treatment of central precocious puberty: comparison of urinary gonadotropin excretion and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) stimulation tests in monitoring GnRH analog therapy.** *J Clin Endocrinol Metab* 81:1353–1356