

## **Behandeling van mannen met gonadotrofines, in het licht van leveringsproblemen van humaan hCG**

### **Notitie van het netwerk Gonadale endocrinologie van de NVE**

Pim de Ronde et al., december 2022

#### **Pregnyl uit de handel**

Door het uit de handel gaan van Pregnyl (humaan chorionic gonadotrophine) is dit jaar een acuut probleem ontstaan bij de behandeling van mannen met hypogonadotroop hypogonadisme. Voor behoud of stimuleren van de spermatogenese is hCG een essentiële behandeling. Pregnyl is in Nederland tot voor kort het meeste toegepaste product voor deze indicatie. Het werd geleverd als gevriesdroogd poeder voor subcutane toediening en was beschikbaar in de sterktes 500 IU, 1500 IU en 5000 IU. De gangbare dosis voor inductie van spermatogenese en/of de stimulatie van de endogene testosteronsynthese bij mannen is 1000–2000 IE i.m. of s.c. 2–3x/week.

#### **Wat zijn de alternatieven?**

Pregnyl is een product dat wordt gewonnen door zuivering van de urine van zwangere vrouwen en gedraagt zich als een LH agonist. Pregnyl is landelijk uit het assortiment genomen. Er zijn soortgelijke producten op de markt onder een andere merknaam, zoals Brevactid en Gonasi. Er zijn ook producten op de markt die zijn verkregen met behulp van recombinant DNA technologie, zoals Ovitrelle.

**Brevactid** kan met een artsenverklaring worden geïmporteerd vanuit het buitenland, echter, na het van de markt halen van Pregnyl in Nederland zijn er acuut tekorten ontstaan van Brevactid. Het is nog in beperkte mate leverbaar.

**Gonasi** (Goodlife) is recent beschikbaar gekomen op de Nederlandse markt maar wordt slechts geleverd in ampullen van 5000 IU. Aangezien de ampullen in principe voor eenmalig gebruik zijn is dit relatief kostbaar en inefficiënt. Er zijn klinische aanwijzingen dat een dosis van 1 x per week 5000 IU ook effectief zou kunnen zijn, echter de onderbouwing daarvoor is onvoldoende om dit te kunnen adviseren.

**Ovitrelle** is recombinant HCG en is ontwikkeld voor de behandeling van vrouwen met kindwens. Het wordt geleverd in een voorgevulde pen en bevat 250 mcgr (overeenkomend met 6500 IU). Er is bij vrouwen geen verschil gebleken in farmacokinetiek en effectiviteit tussen recombinant hCG en humaan hCG. De behandeling van mannen met Ovitrelle kent een aantal bezwaren:

#### *-ontbreken registratie*

Ovitrelle is op beperkte schaal bestudeerd in mannen maar er is voor de behandeling van mannen geen registratie aangevraagd. Om die reden kan Ovitrelle aan hen alleen off label worden voorgeschreven. Voor het off label voorschrijven van een geneesmiddel geldt een aantal regels:

De arts informeert de patiënt dat hij een off-label geneesmiddel krijgt voorgeschreven. De patiënt verleent daarvoor zijn toestemming (informed consent). Het is aan te raden dit zorgvuldig te documenteren

De arts moet nagaan of een acceptabele andere behandeling met een voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel beschikbaar is. NB voor het induceren van spermatogenese is dit alternatief er op dit moment niet, voor het stimuleren van alleen de endogene testosteronproductie is dat alternatief er ook niet. Wel kan testosteron als substitutie worden gegeven.

Er wordt voor de onderbouwing verwezen naar een leidraad van de beroepsgroep, zoals deze.

#### *-toedieningsvorm en dosis*

Alhoewel het toedienings gemak van de voorgevulde pen aanzienlijk beter is in vergelijking met Pregnyl, is de dosis in de pen te hoog voor toediening aan mannen. De pen kan, conform een insulinepen, met afzonderlijke “klikken” worden opgedraaid tot een dosis van 62.5 mcg (1625 IU = 6 “klikken”) waardoor uit 1 pen 4 afzonderlijke giften van 1625 IU kunnen worden toegediend,

verdeeld over 2 weken. Let op; het uitleesvenster van de pen geeft deze dosis niet aan, het tellen van de “klikken” is dus essentieel. De fabrikant adviseert de pen eenmalig te gebruiken in een dosis van 250 mcgr. Er is geen onderzoek waaruit de veiligheid en werkzaamheid van herhaalde toediening van een lagere dosis uit dezelfde pen is gebleken. Op basis van de houdbaarheid en de produktkarakteristieken is er geen reden om aan veiligheid en werkzaamheid te twijfelen. Er wordt geadviseerd om de (aangebroken) pen in de koelkast te bewaren. De beperkte klinische ervaring met deze toedieningswijze is goed.

*-extra naaldjes*

De pen wordt geleverd met 1 naaldje voor subcutane toediening. Bij herhaald gebruik moeten extra naaldjes worden bijgeleverd door de voorschrijver (bijvoorbeeld een 5 mm insulinaaldje).

### **Gebruik voor de hCG test bij kinderen**

De hCG test kan gebruikt worden om de testosteronsynthese te evalueren bij kinderen, bijvoorbeeld bij het vermoeden van een aandoening van de geslachtsontwikkeling. Er is geringe ervaring met het gebruik van recombinant hCG (Ovitrelle) voor deze test waarbij een dosering is gebruikt van 250 mcg s.c. (de Oliveira et al. 2016; de Oliveira et al. 2022). Er werd gesuggereerd om een oploop van testosteron > 3.1 nmol/L, bepaald met LC-MS/MS, 7 dagen na toedienen van rhCG als normaal te beschouwen. Het is echter belangrijk daarbij ook de leeftijd van het kind in ogenschouw te nemen.

### **Kosten**

Pregnyl was een relatief goedkoop product (4.14 euro per ampul van 1500 IU). De alternatieven zijn allen duurder. Een ampul Gonasi 5000 IU kost 26.16 euro, een pen Ovitrelle 250 mcgr (6500 IU) kost 37.33 euro (bron Farmacotherapeutisch Kompas). De middelen vallen onder de regeling “dure geneesmiddelen” en de vergoeding vindt derhalve plaats vanuit het door de zorgverzekeraar aan het ziekenhuis toegekende budget. De middelen kunnen om die reden alleen verstrekt worden door de (poliklinische) ziekenhuisapotheek.

### **Aanbeveling van de het netwerk Gonadale endocrinologie van de NVE**

Gonadotrofinen zijn alleen zinvol voor de behandeling van mannen met *hypogonadotroop* hypogonadisme. Bij kinderwens is een behandeling met gonadotrofinen essentieel. Nu Pregnyl landelijk niet meer beschikbaar is en komt, zijn Gonasi of Brevactid de alternatieven van voorkeur. Als deze beide middelen ook niet beschikbaar zijn, dan adviseert het netwerk het gebruik van Recombinant humaan choriongonadotrofine (r-hCG) ofwel choriongonadotrofine- $\alpha$  (Ovitrelle®) 62.5 mcgr (6 klikken) 2 x per week. Vanuit kostenoverweging is het meermaals gebruik van de pen te verdedigen, maar de veiligheid en werkzaamheid is hiervan niet onderzocht. Ook kan vanuit kostenoverweging worden overwogen om Ovitrelle alleen voor te schrijven bij actuele kinderwens (rekening houdend met een tijd tot bereiken van voldoende spermatogenese van maximaal 2-3 jaar na start therapie en zinvolle combinatie met Humaan menopauzaal gonadotrofine (hMG)).

### **Referenties**

Oliveira LR, Homma TK, Woloszynek RR, Brito VN, Longui CA. Gonadal response after a single-dose stimulation test with recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) in patients with isolated prepubertal cryptorchidism. *Basic Clin Androl.* 2016 Oct 28;26:13. doi: 10.1186/s12610-016-0039-2. PMID: 27800162; PMCID: PMC5084384.

de Oliveira LR, Longui CA, Guaragna-Filho G, da Costa JL, Lanaro R, Chiamolera MI, de Mello MP, Morcillo AM, Maciel-Guerra AT, Guerra-Junior G. Suggested Cutoff Point for Testosterone by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) after Stimulation with Recombinant Human Chorionic Gonadotropin. *Sex Dev.* 2022;16(4):266-269. doi: 10.1159/000519422. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34903701.

