

Vruchtbaarheid na hoge doses geslachtshormonen ter groeiremming

Drs. A.E.J. Hendriks, Prof. J.S.E. Laven, Drs. W.P.A. Boellaard, Dr. A.M. Boot en Prof. S.L.S. Drop.

Met deze nieuwsbrief willen wij onze resultaten en conclusies delen van het medisch wetenschappelijk onderzoek naar de langetermijneffecten van de behandeling met hoge doses geslachtshormonen ter groeiremming van lange jongens en meisjes tijdens de puberteit. Wij hebben de vruchtbaarheid en de werking van de eierstokken of de zaadballen onderzocht van lange vrouwen en mannen die op de kinderleeftijd deze behandeling hebben ondergaan. Ter vergelijking hebben wij lange vrouwen en mannen onderzocht die in dezelfde periode als kind onze klinieken hadden bezocht maar die geen behandeling hebben gehad. Redenen om niet voor behandeling te kiezen waren o.a. tevredenheid met de voorspelde eindlengte of zorgen over mogelijke bijwerkingen. Wij hebben deze studie zowel in het Erasmus Medisch Centrum als het Universitair Medisch Centrum Groningen opgezet. Het onderzoek naar de werking van de eierstokken of zaadballen hebben wij uitsluitend in het Erasmus MC uitgevoerd terwijl de nadruk in het UMCG lag op het bestuderen of de langetermijneffecten dosis afhankelijk waren. Wij bespreken hier de uitkomsten, eerst geven wij een kort overzicht van onze conclusies en de daaruit voortvloeiende adviezen, daarna volgt de inleiding op ons onderzoek en de uitgebreide beschrijving van de onderzoeksresultaten.

Samenvatting

In dit onderzoek hebben wij de vruchtbaarheid en de werking van de eierstokken of de zaadballen onderzocht van lange vrouwen en mannen die op de kinderleeftijd de behandeling met hoge doses geslachtshormonen ter groeiremming hadden ondergaan. De uitkomsten werden vergeleken met lange vrouwen en mannen die in het verleden niet waren behandeld.

Samengevat geeft groeiremming met hoge doses geslachtshormonen op de lange termijn een verhoogd risico op vruchtbaarheidsstoornissen bij vrouwen. De maandelijkse vruchtbaarheid neemt significant af en de kans op zwangerschap daarom ook. Als gevolg hebben behandelde vrouwen een hoger risico op ongewenste kinderloosheid. Dit effect is dosisafhankelijk waarbij vrouwen behandeld met een lagere dosis ethinylestradiol minder vruchtbaarheidsstoornissen hebben. Tevens hebben vrouwen die behandeld zijn met geslachtshormonen, een hoger risico op tekenen van versnelde veroudering van de eierstokken en uitputting van de eicelvoorraad. Mogelijk is dit de reden van de verminderde vruchtbaarheid; verder onderzoek is noodzakelijk



om dit op te helderen. Tot slot zagen wij tekenen van versnelde veroudering van de eierstokken bij 2.5% van de niet-behandelde vrouwen. Dit lijkt hoger dan het achtergrondrisico van ongeveer 1% in de algemene bevolking. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen in hoeverre de grote lichaamslengte op zichzelf een bijdrage heeft geleverd aan de verminderde vruchtbaarheid.

De vruchtbaarheid en de zaadcelkwaliteit van mannen die behandeld zijn met geslachtshormonen lijken niet aangedaan. De testosteronproductie is echter significant lager bij deze mannen. Aangezien de testosteronproductie verder afneemt met de leeftijd, is het mogelijk dat deze mannen op latere leeftijd toch klachten krijgen van te lage testosteronspiegels en dan testosteronbehandeling behoeven.

Adviezen

Wij verwachten dat voor veel meisjes de voordelen van lengtereductie niet zullen opwegen tegen het risico op verminderde vruchtbaarheid. Op basis van onze resultaten raden wij daarom het verder voortzetten van de behandeling van lange meisjes met hoge doses geslachtshormonen af.

Vrouwen behandeld in het verleden willen wij bewust maken van het risico op verminderde vruchtbaarheid en adviseren om een zwangerschap niet onnodig uit te stellen. Bij het uitblijven van de zwangerschap na 1 jaar van onbeschermded gemeenschap adviseren wij om een gynaecoloog te bezoeken voor nadere diagnostiek naar onder andere de eicelvoorraad. Bij behandelde vrouwen die nog niet toe zijn aan vervulling van de kindereens zou ook de eicelvoorraad door een gy-

naecoloog in kaart gebracht kunnen worden. Bij normale waardes zou deze meting na 2 tot 3 jaar herhaald kunnen worden om te controleren of de voorraad niet sterker dan gemiddeld terugloopt.

Bij jongens lijkt de behandeling vooralsnog veilig met de kanttekening dat lage testosteronspiegels op latere leeftijd tot klachten zouden kunnen leiden. Controle van de testosteronspiegels op latere leeftijd, bijvoorbeeld op 50-jarige leeftijd eenmalig via de huisarts lijkt dan ook wenselijk.

Inleiding

Sinds de jaren 50 van de vorige eeuw worden lange jongens en meisjes, met name in Noord-Europa en Australië, behandeld met hoge doses geslachtshormonen ter groei-remming. De laatste jaren is de vraag naar deze behandeling afgenomen, mogelijk door bredere maatschappelijke acceptatie van bovengemiddelde lengte. De behandeling met geslachtshormoon komt voort uit de kennis dat blootstelling aan geslachtshormonen gedurende de puberteitsontwikkeling leidt tot sluiten van de groeischijven in de pijpbeenderen. De verwachte eindlengte wordt meestal in kaart gebracht rond de leeftijd van 11-15 jaar en indien deze meer dan 2 standaarddeviaties boven het gemiddelde ligt, spreekt men van grote lengte. Op dit moment liggen de grenzen in ons land op 184 cm voor meisjes en op 198 cm voor jongens.

De indicatie voor behandeling van lange jongens en meisjes met hoge doses geslachtshormonen ter groei-remming is gebaseerd op psychosociale gronden. In onze samenleving wordt lang zijn over het algemeen positief gewaardeerd; toch zijn er lange kinderen die

Tabel 1 Kenmerken van de studiepopulatie in een onderzoek naar langetermijneffecten van remming van de lengtegroei met geslachtshormonen

Kenmerk	Erasmus MC				UMCG			
	vrouwen		mannen		vrouwen		mannen	
	behandeld n = 239	niet-behandeld n = 174	behandeld n = 60	niet-behandeld n = 56	behandeld 100 n = 52	niet-behandeld 200 n = 43	behandeld n = 44	niet-behandeld n = 50
leeftijd in jaren (SD)	36,1 (6,9)	36,5 (6,2)	35,3 (5,5)	35,7 (6,8)	29,2 (2,6)	31,8 (4,1)**	33,1 (3,3)	32,1 (5,1)
lengte in cm (SD)	182,2 (3,8)	180,9 (4,3)*	198,2 (3,9)	195,9 (5,5)*	183,6 (3,3)	183,7 (3,2)	200,9 (3,7)*	197,1 (4,9)
gewicht in kg (SD)	78,6 (13)	80,0 (15)	100,8 (15)	101,2 (16)	78,3 (15,2)	79,6 (11,6)	103,8 (13,6)	102,4 (15,9)
body mass index (SD)	23,7 (3,8)	24,4 (4,5)	25,6 (3,6)	26,3 (3,7)	23,2 (4,4)	23,6 (3,5)	25,7 (3,4)	26,4 (4,2)
burgerlijke staat; aantal								
alleenstaand	53 (22%)	28 (17%)	10 (17%)	13 (23%)	10 (20%)	9 (21%)	11 (25%)	10 (20%)
samenwonend / getrouwd	176 (75%)	139 (81%)	47 (78%)	43 (77%)	41 (80%)	34 (79%)	33 (75%)	38 (78%)
gescheiden / weduw(e)(naar)	7 (3%)	4 (2%)	3 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
opleidingsniveau; aantal								
laag	22 (9%)	16 (9%)	8 (13%)	5 (9%)	3 (6%)	2 (5%)	3 (7%)	0 (0%)
gemiddeld	90 (39%)	51 (30%)	20 (34%)	28 (51%)	15 (29%)	17 (39%)	15 (34%)	18 (37%)
hoog	121 (52%)	103 (61%)	32 (53%)	22 (40%)	34 (65%)	24 (56%)	26 (59%)	31 (63%)
details behandeling								
leeftijd aanvang in jaren (SD)	12,7 (1,5)	-	14,2 (1,3)	-	12,9 (1,2)	12,8 (1,2)	14,4 (1,5)	-
duur in maanden (SD)	22,2 (9,3)	-	15,6 (5,7)	-	23,6 (7,8)	24,1 (6,3)	16,5 (6,0)	-
follow-up in jaren (SD)	23,4 (6,9)	-	21,2 (5,2)	-	15,9 (1,9)	19,0 (3,8)**	18,7 (2,9)	-

* significant verschil tussen behandeld en niet-behandeld. ** significant verschil tussen behandeld 200 en behandeld 100. afkortingen: n = aantal; SD = standaard deviatie.

hinder ondervinden van hun lengte. Zij voelen zich erg zichtbaar of worden gepest. Sommigen ontwikkelen lichamelijke klachten als voorovergebogen lopen om de lengte te maskeren of trekken zich terug uit sociale contacten. Praktische problemen, zoals het vinden van geschikte kleding of zorgen over de toekomstige partnerkeuze, spelen vaak ook een rol. Er zijn in feite geen medische redenen voor behandeling van extreme lengte.

De meest gebruikte behandeling voor meisjes is hoge doses synthetische oestrogenen (ethinylestradiol 100 of 200 microgram/dag) in combinatie met cyclische progestagenen, en voor jongens een intramusculair preparaat van gemengde testosteronesters (250 mg/week). De behandeling duurt gemiddeld 1,5-2 jaar. Studies naar het effect van de behandeling met geslachtshormonen op psychosociaal gebied laten over het algemeen geen grote verschillen in uitkomsten zien. Studies gericht op de lengtereductie relateren het effect van de behandeling aan de eindlengtevoorspelling en zijn daarmee afhankelijk van de betrouwbaarheid van de gebruikte voorspellingsmethode. Wanneer men rekening houdt met de voorspellingsfout, blijkt het effect van behandeling in de orde van 2 tot 7 cm; dit effect is groter wanneer bij een lagere botleeftijd begonnen wordt met behandelen.

Bijwerkingen van behandeling met geslachtshormonen op de korte termijn zijn over het algemeen gering en geen reden om van behandeling af te zien, zij bestaan onder andere uit gewichtstoename, acne, onregelmatige menstruatie en spierkrampen. Over de langetermijneffecten was tot voor kort nog weinig bekend. Een studie uit 1995 liet 10 jaar na behandeling zien dat de menstruele

cyclus en de vruchtbaarheid gelijk waren tussen behandelde en niet-behandelde vrouwen. Een Australische studie uit 2004 toonde aan dat behandelde vrouwen een verminderde kans op bevruchting en een toegenomen risico op verminderde vruchtbaarheid hadden.

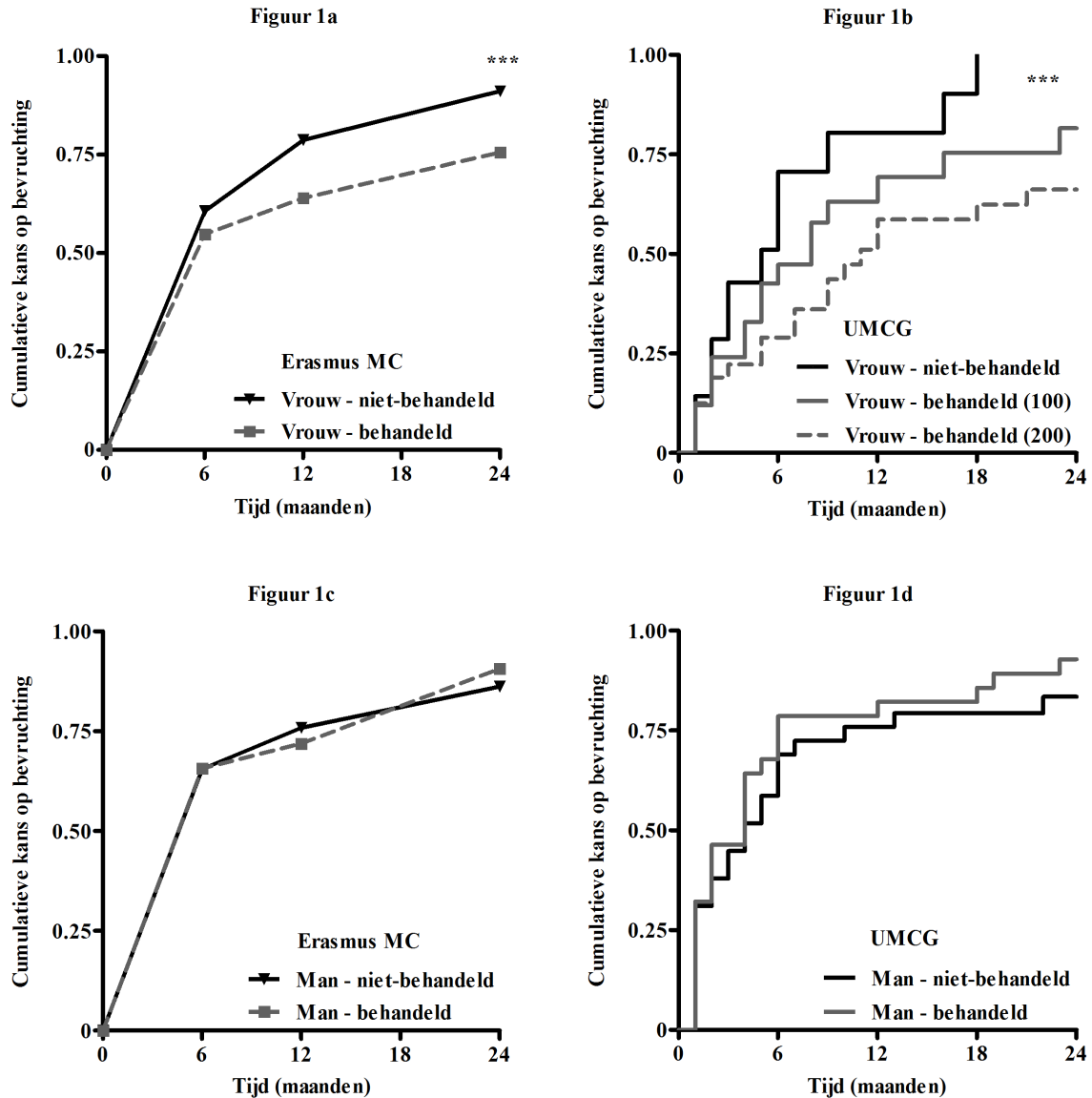
Resultaten

Vrouwen

Erasmus Medisch Centrum

Voor deelname aan de studie in het Erasmus MC werden 585 vrouwen uitgenodigd; van deze groep stemden 413 vrouwen (71%) toe, waarvan er 239 behandeld en 174 niet-behandeld waren. In tabel 1 zijn een aantal algemene kenmerken van de beide groepen vrouwen weergegeven, zij waren vergelijkbaar wat betreft leeftijd, opleiding en huwelijks staat. Behandelde vrouwen waren gemiddeld langer dan niet-behandelde vrouwen, dat is geen weerspiegeling van de effectiviteit van behandeling maar is te verklaren door het verschil in voorspelde eindlengte. Bij de behandelde vrouwen was de behandeling gemiddeld gestart op de leeftijd van 12,7 jaar, was de gemiddelde duur van de behandeling 22,2 maanden en was ten tijde van het onderzoek de gemiddelde follow-up na staken van de behandeling 23,4 jaar.

In figuur 1a en tabel 2 zijn de resultaten van het onderzoek naar vruchtbaarheid weergegeven; 285 vrouwen hadden geprobeerd zwanger te worden. Van de niet-behandelde vrouwen slaagde 79% erin binnen 1 jaar zwanger te worden, dat is vergelijkbaar met de algemene populatie waar 85% in het eerste jaar zwanger wordt. Bij de behandelde vrouwen was dit beduidend lager met slechts 56% van



Figuur 1: Cumulatieve kans op zwangerschap voor **a:** niet-behandelde en behandelde vrouwen uit het Erasmus MC cohort, *** het verschil tussen niet-behandelde en behandelde vrouwen is statistisch significant; **b:** niet-behandelde en behandelde vrouwen met 100 en 200 µg EE uit het UMCG cohort, *** de trend van een toenemend verschil tussen niet-behandelde en behandelde vrouwen met 100 en 200 µg EE is statistisch significant; **c:** niet-behandelde en behandelde mannen uit het Erasmus MC cohort, er is geen statistisch significant verschil; **d:** niet-behandelde en behandelde mannen uit het UMCG cohort, er is geen statistisch significant verschil.

de vrouwen met een geslaagde zwangerschap binnen 1 jaar. Behandelde vrouwen hadden daardoor in het algemeen een lagere kans om zwanger te worden in vergelijking met niet-behandelde vrouwen. Er was geen verschil in het aantal miskramen tussen behandelde

en niet-behandelde vrouwen. Behandelde vrouwen zochten vaker medische hulp voor vruchtbaarheidsstoornissen (43%), en kregen vaker vruchtbaarheidsbevorderende behandelingen (28%). Bij de vrouwen die hulp zochten werd bij 60% een diagnose gesteld,

echter geen van deze diagnoses kwamen relatief vaker voor bij behandelde vrouwen ten opzichte van niet-behandelde vrouwen. Tot slot hadden behandelde vrouwen een significant lagere kans op het krijgen van ten minste één kind. Ten tijde van het onderzoek was 30% van de behandelde vrouwen met actieve kinderwens nog niet zwanger geworden en waren zij gemiddeld 40 maanden ongewenst kinderloos. Hiermee lijkt bij behandelde vrouwen de vruchtbaarheid toch in het geding te zijn, omdat zij mogelijk minder kinderen kunnen krijgen dan dat zij zelf wensen.

Bij evaluatie van de werking van de eierstokken bleek dat behandelde vrouwen een driemaal hoger risico hadden dan niet-behandelde vrouwen op beginnende veroudering van de eierstokken, bovendien was dit risico duidelijk hoger dan het achtergrondrisico van ongeveer 1% in de algemene bevolking. Deze vrouwen hadden zowel verhoogde bloedspiegels van het follikelstimulerend hormoon (FSH) als verlaagde bloedspiegels van het anti-müller-hormoon (AMH). Het aantal ontwikkelende eiblaasjes per eierstok zichtbaar bij echografie was eveneens verlaagd. FSH in het bloed stijgt normaliter vanaf het 40e levensjaar als meer stimulerend hormoon nodig is om de verouderende eierstok en de dalende eicelvoorraad voldoende te kunnen blijven stimuleren. AMH in het bloed is een betrouwbare marker voor het aantal rustende eicellen. Het lijkt daarom dat behandelde vrouwen een substantieel risico lopen op versnelde uitputting van de eicelvoorraad. Het is daarbij mogelijk dat deze vrouwen eerder in de overgang komen.

Het is de vraag in hoeverre de grote lengte op zichzelf ook een bijdrage heeft geleverd

aan de verminderde vruchtbaarheid, aangezien met 2.5% het vóórkomen van beginnende veroudering van de eierstokken ook in de groep van niet-behandelde vrouwen hoger lijkt dan het achtergrondrisico van ongeveer 1% in de algemene bevolking. Verder onderzoek zal hierop een antwoord moeten geven.

Universitair Medisch Centrum Groningen

Voor deelname aan de studie in het UMCG werden 219 vrouwen uitgenodigd; van deze groep stemden 125 vrouwen (57%) toe, hiervan waren er 52 behandeld met ethinylestradiol 100 microgram per dag, 43 behandeld met ethinylestradiol 200 microgram per dag en 30 niet-behandeld. In tabel 1 zijn wederom een aantal algemene kenmerken van de beide groepen vrouwen weergegeven, zij waren vergelijkbaar wat betreft leeftijd, opleiding en huwelijks staat. In tabel 1 zijn ook de behandeldetails weergegeven, deze waren vergelijkbaar voor beide behandelgroepen. Vrouwen behandeld met 200 µg EE waren wel ouder en langer geleden behandeld dan vrouwen behandeld met 100 µg EE, dit is een weerspiegeling van het feit dat de behandeling met 100 µg EE pas in latere jaren is gestart.

In figuur 1b en tabel 2 zijn de resultaten van het onderzoek naar vruchtbaarheid weergegeven; 71 vrouwen hadden geprobeerd zwanger te worden. Van de niet-behandelde vrouwen slaagde 80% erin binnen 1 jaar zwanger te worden. Bij de behandelde vrouwen was dit beduidend lager, waar 69% van de vrouwen behandeld met 100 µg EE en 59% van de vrouwen behandeld met 200 µg EE een geslaagde zwangerschap binnen 1 jaar had. Deze trend van minder geslaagde

zij mogelijk minder kinderen kunnen krijgen dan gewenst. Bij de vrouwen behandeld met 100 µg EE met actieve kinderwens was ook 36% ongewenst kinderloos ten tijde van het onderzoek. Dit was echter statistisch niet-significant, een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat we relatief kleine groepen vrouwen vergeleken hebben waardoor de verschillen niet groot genoeg waren om aan te tonen met statistische rekenmodellen. Een definitieve conclusie wat betreft de kansen op het uiteindelijk kunnen voltooien van de kinderwens kan op basis van ons onderzoek voor vrouwen behandeld met 100 µg EE niet worden getrokken.

Mannen

Erasmus Medisch Centrum

Voor deelname aan de studie werden 377 mannen uitgenodigd; van deze groep stemden 116 mannen (31%) toe, waarvan er 60 behandeld en 56 niet-behandelde waren. In tabel 1 zijn een aantal algemene kenmerken van de beide groepen mannen weergegeven, zij waren vergelijkbaar wat betreft leeftijd, opleiding en huwelijks staat. Behandelde mannen waren gemiddeld langer dan niet-behandelde mannen, dat is net als bij de vrouwen geen weerspiegeling van de effectiviteit van behandeling maar te verklaren door het verschil in voorspelde eindlengte. Bij de behandelde mannen was de behandeling gemiddeld gestart op de leeftijd van 14,2 jaar, was de gemiddelde duur van de behandeling 15,6 maanden en was ten tijde van het onderzoek de gemiddelde follow-up na staken van de behandeling 21,2 jaar.

In figuur 1c en tabel 2 zijn de resultaten van

het onderzoek naar vruchtbaarheid weergegeven; 66 mannen hadden pogingen tot zwangerschap gedaan. Bij mannen was de kans op de 1^e zwangerschap van de partner binnen het 1^e jaar gelijk voor behandelde (72%) en niet-behandelde (79%) mannen. Het vóórkomen van vruchtbaarheidsstoornissen en ongewenste kinderloosheid bij behandelde mannen was laag en vergelijkbaar met niet-behandelde mannen. Bij behandelde mannen lijkt de vruchtbaarheid daarom niet aangetast te zijn.

Bij evaluatie van de werking van de zaadballen bleek zowel het volume van de zaadballen als de kwaliteit van de zaadcellen niet te verschillen tussen behandelde en niet-behandelde mannen. Echografisch onderzoek liet geen afwijkingen zien behoudens een linkszijdige spatader in de balzak bij 11 behandelde mannen (18%) en bij 13 niet-behandelde mannen (23%); ook dit was niet statistisch significant verschillend. Echter bij hormoononderzoek bleek dat behandelde mannen significant lagere testosteron bloedspiegels hadden dan niet-behandelde mannen. De gemiddelde testosteronspiegel was 13,3 nmol/l (referentiewaarde: 12-35 nmol/l) bij behandelde mannen en 15,2 nmol/l bij niet-behandelde mannen. De bloedspiegels van de overige hormonen zoals LH, FSH en inhibine-B waren niet verschillend tussen de beide groepen. Hoewel er nog geen sprake was van een te lage testosteronspiegel waarbij klachten kunnen ontstaan (referentiewaarde: <8,7 nmol/l), benaderden de testosteronspiegels van behandelde mannen wél de klinisch relevante grenswaarde van 12,0 nmol/l, die geassocieerd is met lichte seksuele disfunctie. Bovendien zal de testosteronspiegel met de

jaren blijven dalen en bij behandelde mannen mogelijk eerder tot klachten kunnen leiden. Dit is relevant gezien de associatie met hart- en vaatziekten en met verminderde algehele conditie van mannen ouder dan 65 jaar die een lage testosteronspiegel hebben. Omdat slechts 31% van de mannen deelnam aan de studie, moeten onze resultaten met enige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Universitair Medisch Centrum Groningen

Voor deelname aan de studie werden 254 mannen uitgenodigd; van deze groep stemden 94 mannen (37%) toe, waarvan er 44 behandeld en 50 niet-behandelde waren. In tabel 1 zijn een aantal algemene kenmerken van de beide groepen mannen weergegeven, zij waren vergelijkbaar wat betreft leeftijd, opleiding en huwelijks staat. Net als in het onderzoek uit het Erasmus MC waren behandelde mannen gemiddeld langer dan niet-behandelde mannen. Bij de behandelde mannen was de behandeling gemiddeld gestart op de leeftijd van 14,4 jaar, was de gemiddelde

duur van de behandeling 16,5 maanden en was ten tijde van het onderzoek de gemiddelde follow-up na staken van de behandeling 18,7 jaar.

In figuur 1d en tabel 2 zijn de resultaten van het onderzoek naar vruchtbaarheid weergegeven; 57 mannen hadden pogingen tot zwangerschap gedaan. Bij mannen was de kans op de 1^e zwangerschap van de partner binnen het 1^e jaar gelijk voor behandelde (82%) en niet-behandelde (76%) mannen. Het vóórkomen van vruchtbaarheidsstoornissen en ongewenste kinderloosheid bij behandelde mannen was laag en vergelijkbaar met niet-behandelde mannen. Bij behandelde mannen lijkt de vruchtbaarheid daarom niet aangetast te zijn.

Drs. A.E.J. Hendriks, arts-onderzoeker
Prof. S.L.S. Drop, kinderarts-endocrinoloog
 Afdeling Kindergeneeskunde
 Erasmus MC - Sophia kindziekenhuis

Prof. J.S.E. Laven, gynaecoloog
 Subafdeling Voortplantingsgeneeskunde
 Afdeling Obstetrie en Gynaecologie

Drs. W.P.A. Boellaard, uroloog-androloog
 Afdeling Urologie
 Erasmus Medisch Centrum

Dr. A.M. Boot, kinderarts-endocrinoloog
 Afdeling Kindergeneeskunde
 Universitair Medisch Centrum Groningen

Erasmus MC
 Universitair Medisch Centrum Rotterdam



umcg