

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/33195> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Appelman-Dijkstra, Natasha Mireille

Title: Long-term consequences of growth hormone replacement and cranial radiation on pituitary function

Issue Date: 2015-06-04

Chapter 10

Nederlandse Samenvatting

De hypofyse en hypothalamus

De hypofyse is een klein orgaan dat zich onderaan de hersenen bevindt en in een benige holte ligt, de sella turcica genoemd. De hypofysesteel verbindt de hypofyse met een andere hersenkern, de hypothalamus. Gezamenlijk zorgen de hypofyse en hypothalamus voor de juiste ‘vertaalslag’ van externe signalen door afgifte van hormonen. De hypofyse is, ondanks zijn kleine afmeting (ongeveer de grootte van een doperwt), één van de belangrijkste klieren van het lichaam. Onder de invloed van hypothalamische hormonen maakt de hypofysevoorkwab groeihormoon (GH), prolactine, adreno-corticotroop hormoon (ACTH), thyroid stimulerend hormoon (TSH) en de gonadotrofines LH en FSH. Deze hormonen sturen weer hun eigen doelorganen aan zoals de bijnierschors, schildklier en eierstokken/zaadballen. De hypofyseachterkwab bestaat uit axonale uitlopers van hypothalamische neuronen die het hormoon vasopressine (ADH) maken.

Uitval van de hypofysefunctie kan ontstaan als gevolg van een tumor in de (buurt van de) sella turcica, of als gevolg van schade aan de hypofyse en/of hypothalamus door operatie of bestraling. Uitval van de hypofysefunctie gaat gepaard met specifieke klachten zoals vermoeidheid en algeheel onwel bevinden, maar kan ook leiden tot gevaarlijke situaties zoals een Addisonse crisis met lage bloeddrukken als gevolg van ernstig cortisoltekort. Hypofyse uitval kan enkel vastgesteld worden door het meten van de betreffende hypofysehormonen, als ook de hormonen van de doelorganen, zoals bijvoorbeeld testosteron en oestradiol als maat voor LH/FSH activiteit. Gezien het sterk pulsatiele karakter van de secretie van hypofysehormonen en de sterke circadiane variatie is het meten van enkel ochtendwaarden voor met name groeihormoon en ACTH/cortisol niet voldoende. Om te kunnen bepalen of de hypofyse voldoende reservecapaciteit heeft om tijdens situaties met een sterk verhoogde behoefte (zoals stress en koorts) genoeg hormonen te kunnen maken, is het noodzakelijk om een zogenaamde functietest of dynamische test uit te voeren. Hierbij wordt de ACTH en GH secretie gestimuleerd door het inspuiten van de hypothalamische hormonen (CRH en GHRH) of door middel van insuline, wat de meest natuurlijke prikkel is voor het opwekken van een stressrespons, namelijk een lage bloedsuiker.

DEEL I: HYPOFYSE UITVAL NA BESTRALING VAN HET HOOFD VOOR HERSEN-OF KNO-TUMOREN

In de hoofdstukken 2, 3 en de bijlage (appendix) worden de effecten van bestraling op de hypofysefunctie beschreven zoals deze kunnen ontstaan na bestraling van het hoofd als behandeling van hersen-/Keel-Neus en Oor(KNO) tumoren. Bij deze behandeling ligt de hypofyse vaak midden in het bestralingsveld, waardoor deze ook veel straling krijgt. Hierdoor wordt de hypofyse blootgesteld aan een stralingsdosis die gelijk, of zelfs hoger is dan de dosering die men gebruikt voor de behandeling van

hypofysetumoren. Hierdoor is het een reële kans dat enkele jaren na de bestraling verlies van de hypofysefunctie kan ontstaan. De levensverwachting van patiënten met hersentumoren en met KNO-tumoren is in de loop der jaren toegenomen, hierdoor kan hypofyse uitval, voor de patiënt een relevant probleem worden. Hypofyse uitval kan de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden, maar ook medische problemen geven variërend van vermoeidheid tot een Addisonse crisis bij cortisoletekort of seksuele dysfunctie bij vermindering van het geslachtshormoon. Omdat deze klachten vaak moeilijk te herkennen zijn bij mensen die behandeld zijn voor kanker, kan dit gemist worden indien er niet specifiek naar gezocht wordt. Met name cortisoletekort kan tot potentiële levensbedreigende problemen leiden zoals lage bloeddruk. In **Hoofdstuk 2** worden de resultaten van een meta-analyse beschreven over het voorkomen van hypofyse uitval na bestraling van de hersenen. In deze studie laten wij zien dat de prevalentie van hypofyse uitval erg hoog is bij patiënten na behandeling voor KNO tumoren en hersentumoren. In totaal zijn in deze analyse 813 patiënten geïncludeerd in 18 studies. Er is een prevalentie van hypofyse uitval van 0,66 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,55-0,76) gevonden. Zowel bij hersentumoren, als ook bij KNO tumoren is de prevalentie verhoogd en de getallen ontlopen elkaar niet veel. Verder valt in deze meta-analyse op dat er veel verschillen bestaan in de methodologie tussen de diverse studies. Zo verschilt de wijze van testen van hypofysefuncties en de definitie van hypofyse uitval tussen de studies. Voor de diagnose groeihormoon deficiëntie en cortisol deficiëntie zijn meer dan 6 verschillende testen gebruikt met ook nog verschillende afkapwaarden. Vanwege het grote verschil in kwaliteit tussen de studies is ook een sensitiviteitsanalyse gedaan waarbij de 4 ‘beste’ studies qua methodologie zijn vergeleken met de resultaten van de hele groep. Deze sensitiviteitsanalyse toont dezelfde resultaten als voor de gehele groep. Gezien de hoge prevalentie van hypofyse uitval in deze meta-analyse is besloten de stand van zaken te onderzoeken m.b.t (de evaluatie van) de hypofysefuncties van patiënten die in het LUMC bekend zijn bij de afdelingen Radiotherapie of Endocrinologie over een periode van 20 jaar. De resultaten van dit onderzoek staan beschreven in **hoofdstuk 3**. Uit dit onderzoek is gebleken dat in de eerste plaats een groot gedeelte van de patiënten binnen het LUMC niet gescreend zijn op hypofyse uitval. Van deze groep niet-gescreende patiënten was de meerderheid reeds overleden of had een dermate slechte gezondheid dat zij niet opgeroepen konden worden voor hormonale evaluatie. De overige patiënten zijn uitgenodigd voor evaluatie van de hypofysefunctie. Van alle onderzochte patiënten in het LUMC is gebleken dat 62% van hen enige vorm van hypofyse uitval had ontwikkeld na bestraling. Na de bestraling was in de helft van de gevallen na 5 jaar functieverlies van de hypofyse opgetreden. Na 10 jaar en na 15 jaar was dit respectievelijk 75% en 90%.

Op dit moment zijn erg geen landelijke richtlijnen voor het vervolgen van de hypofysefuncties na bestraling. Voor een juiste risicoschatting van de kans op het ontwikkelen van hypofysefunctie uitval is het van belang dat de radiotherapeut

bij de planning van de bestraling aangeeft wat de geschatte dosis op de hypofyse is. Patiënten met een dosis van 20 Gy of meer op de hypofyse kunnen verwezen worden voor follow up. Gezien het frequent voorkomen van hypofyse uitval en de met de uitval gepaard gaande problemen op het gebied van kwaliteit van leven en andere gezondheidsproblemen, adviseren wij periodieke hormonale evaluatie na behandeling voor deze aandoeningen mee te nemen in de richtlijn ontwikkeling. De combinatie van de geschatte bestralingsdosis op de hypofyse met de verwachte levensverwachting zal uit moeten wijzen of jaarlijkse/tweejaarlijkse follow-up wenselijk is. Daarnaast zal gekeken moeten worden bij welke arts dit moet gebeuren, bijvoorbeeld een endocrinoloog of via de behandelend radiotherapeut- of internist-oncoloog. Indien besloten wordt tot follow-up adviseren we dit in ieder geval tot 15 jaar na afronden van de radiotherapie te doen. De belasting van het vervolgen van patiënten en het herhalen van hypofysefunctie-testen moet voor elke patiënt individueel afgewogen worden. In ieder geval wordt geadviseerd de endocrinologische tractus na te vragen en dient bij alle patiënten een eenvoudig bloedonderzoek in de ochtend tussen plaats te vinden voor cortisolbepaling en bepaling van de schildklierfunctie (TSH en FT4). Aanvullend kunnen tevens IGF-1, prolactine, geslachtshormonen in combinatie met een hypofysefunctie-test gedaan worden bij patiënten met benigne ziekte of een levensverwachting van meer dan 12 maanden. Hiervoor kunnen verschillende testen gebruikt worden, maar de Insuline Tolerantie Test (ITT, de gouden standaard) heeft de voorkeur. Bij contra-indicaties voor deze test kan gekozen worden voor de CRH- of ACTH stimulatietest. In ons cohort hebben wij geen bijwerkingen of complicaties gezien van de ITT, behalve de obligate passagere klachten van hypoglykemie tijdens de test zelf. Bij patiënten die corticosteroiden gebruiken moet duidelijk genoteerd worden dat deze medicatie niet zomaar gestopt mag worden, aangezien men zeker moet zijn dat de Hypofyse-Bijnier-as nog intact is.

Bij patiënten die met een cumulatieve dosis van minder dan 20 Gy bestraald zijn op de hypofyse is de kans op hypofyse uitval zo klein dat een standaard controle hierop niet zinvol wordt geacht.

CONCLUSIE

Hypofyse uitval na bestraling komt frequent voor, sterker nog, meer dan 60% van de behandelde volwassen patiënten heeft enige vorm van hypofyse uitval. Daarom adviseren wij bij mensen met een levensverwachting van meer dan 12 maanden om de hypofysefuncties regelmatig te controleren voor een periode van 15 jaar. Dit kan gedaan worden door een internist-endocrinoloog of door de behandelende internist-oncoloog of radiotherapeut-oncoloog. Voor elke patiënt zal individueel gekeken moeten worden wat de belasting is van bloedonderzoek en hypofysefunctie-testen. Dit voorstel voor follow up is gebaseerd op de resultaten van cross-sectionele analyses en zal prospectief

geëvalueerd moeten worden. Geadviseerd wordt om metingen naar de kwaliteit van leven hierbij mee te nemen.

DEEL II: GROEIHORMOON

Hoofdstukken 4-8 beschrijven het effect van langdurig groeihormoongebruik bij volwassen patiënten met groeihormoon deficiëntie (GHD). **Hoofdstuk 4** is een systematische review van de literatuur over de effecten van recombinant humaan groeihormoontherapie (rGH) na een gebruik van meer dan 5 jaar. In deze review werden in totaal 23 studies geanalyseerd. We zagen dat langdurige suppletie met rGH gunstige effecten had op de lichaamssamenstelling, lipidenprofiel, op intima media dikte en op de botmassa. Andere uitkomstmaten, zoals het metabool syndroom, de bloedsuikerwaarden en BMI werden niet beïnvloed of verslechterden juist. Dit zijn juist factoren zijn die alom beschouwd worden als factoren die het cardiovasculaire risicoprofiel beïnvloeden. Veranderingen in kwaliteit van leven na meer dan 5 jaar groeihormoon gebruik zijn niet beschreven. Vrijwel geen enkele studie had een goede controlegroep van niet behandelde GHD-patiënten omdat in de meeste landen groeihormoon standaard wordt voorgeschreven aan geschikte patiënten. Hierdoor kan niet aangetoond worden welke veranderingen bij patiënten met hypofyse uitval nu door (natuurlijke) veroudering komen en welke door de effecten van rGH. Daarnaast is er maar een beperkt aantal centra die hun lange-termijn resultaten hebben gerapporteerd (2) waardoor de patiënten aantallen laag zijn en dezelfde patiënten cohorten vaak opnieuw worden beschreven. De winst van rGH therapie op de lange termijn bij volwassen zal daarom een punt van aandacht moeten blijven voor verder onderzoek.

In **Hoofdstuk 5** beschrijven wij de resultaten van ons eigen cohort dat minimaal 10 jaar tot 15 jaar behandeld werd met rGH. In deze studie hebben we specifiek gekeken naar het voorkomen van het metabool syndroom bij 98 patiënten met GHD die vanaf starten van de behandeling met rGH in het LUMC onder controle zijn geweest. Cardiovasculaire risicofactoren, zoals cholesterol en lipidspectrum, glucose, bloeddruk en lengte/gewicht/middel- en heupomtrek werden jaarlijks vervolgd op de polikliniek. We zagen een duidelijk gunstig effect op het cholesterol en lipidspectrum, zelfs na 10 en 15 jaar behandeling, met een significante reductie in het LDL en verhoging van het HDL in vergelijking met het cholesterol spectrum voor aanvang van behandeling. Echter het voorkomen van het metabool syndroom van deze patiënten veranderde niet, integendeel, dit percentage steeg bij mannen verder door naar 57.1% na tien jaar behandeling. Dit was een zeer forse stijging ten opzichte van de 32.7% bij aanvang van therapie. Omdat rGH in Nederland algemeen verkrijgbaar is en alle geschikte patiënten behandeld worden met rGH is er geen controlegroep in de studie geïncludeerd. Doordat er in de jaren veel veranderd is op het gebied van statinegebruik, verbetering van hormonale suppletie en veranderde prevalentie van het metabool syndroom kan er dan ook geen

vergelijking plaatsvinden met historische patiënt cohorten. Om toch een betere indruk te krijgen van de geobserveerde veranderingen in de tijd is er een studie verricht met een controlegroep vanuit de Nederlandse Epidemiologie van Obesitas (NEO) studie. In deze studie werden gegevens verzameld van onder andere een cohort van gezonde controles van middelbare leeftijd (45-65 jaar) uit de omgeving van Leiderdorp, een plaats zeer dicht bij Leiden. **Hoofdstuk 6** geeft de resultaten weer van deze vergelijking tussen het metabole profiel van onze patiënten op stabiele rGH therapie voor minimaal 5 jaar en de bevolkingscontroles vanuit de NEO-studie. 161 GHD patiënten werden geïnccludeerd in de studie, na correctie voor leeftijd, sekse en BMI bleek dat het metabool syndroom significant vaker voorkwam in de GHD populatie, 53,4% *vs* 30,3%. Daarnaast was duidelijk te zien dat 5 jaar na rGH behandeling de prevalentie van het metabool syndroom was gestegen van 41% naar 53,4% ($p=0.007$). Ook was het risico op het metabool syndroom na 5 jaar behandeling nog steeds 1.3 maal hoger dan in de gezonde controle groep, onafhankelijk van leeftijd, geslacht en BMI (95% betrouwbaarheidsinterval 1.1-1.5, $p=0.008$). De patiënten met GHD hadden daarnaast een duidelijk ander metabool profiel dan de controle groep; Ze hadden een verhoogde kans op hypertriglyceridemie PR 2.0, (95% betrouwbaarheidsinterval 1.7-2.3) en een verlaagd HDL-cholesterol PR 1.8 (95% betrouwbaarheidsinterval 1.5-2.2), maar minder hyperglycemie PR 0.5 (95% betrouwbaarheidsinterval 0.4-0.7). Ondanks modernisering van hormonale suppletie en suppletie technieken veranderde het metabole profiel van patiënten niet heel veel ten opzichte van hun metabool profiel bij aanvang van rGH therapie terwijl het gewicht en dus de BMI wel fors toenam. De studie was echter niet ontworpen om verschillen in cardiovasculaire events te detecteren, maar het valt nog maar te bezien of het starten van rGH ten behoeve van een gunstiger lipidenprofiel en reductie van cardiovasculaire events effectiever is dan de reguliere behandeling met statines. Aan de andere kant werd er minder hyperglycemie gezien in GHD patiënten, ondanks een hogere BMI, wat mogelijk wel mede aan rGH therapie te danken is.

In **Hoofdstuk 7**, werden de effecten van langdurig rGH gebruik op het bot onderzocht. Voor deze studie werden 230 GHD patiënten geïnccludeerd. De botdichtheid verminderde in vrouwelijke patiënten in de loop der jaren zowel in de wervelkolom als in de heup, na een aanvankelijke stijging. In mannen werd echter een duidelijke toename van de botdichtheid van met name de wervelkolom gezien die gedurende 15 jaar behandeling persisteerde alsook een stabilisatie van de BMD van de heupen, dit in het licht van een verwachte natuurlijke afname in de loop der jaren. Het toevoegen van een bisfosfonaat liet geen extra verandering zien. De klinische fractuur incidentie was 20,1/1000 patiënt jaren en was niet duidelijk verhoogd als vergeleken werd met controle data uit de literatuur. De resultaten bij de vrouwen kunnen vertekend zijn doordat de vrouwen in de perimenopauze fase waren en oestrogeen deficiëntie in deze periode een bepalende rol speelt in het beloop van de veranderingen in BMD. Of therapie met rGH ook het fractuur risico van GHD patiënten verminderd is nog niet duidelijk aangezien

de studies die gedaan zijn niet ontworpen zijn om hier een verschil in te ontdekken en ook geen controle groep geïnccludeerd kon worden. Omdat in onze studie bijna iedereen calcium en vitamine D3 kreeg kan dit al een goede verklaring zijn voor het relatief lage fractuur risico in vergelijking met veel hogere getallen van oudere, niet behandelde, GHD cohorten.

In Hoofdstuk 8 tot slot worden de resultaten beschreven van een observationele studie naar het staken van GH vanwege uiteenlopende redenen bij patiënten na behandeling. Daarnaast is er ook een systematisch literatuuronderzoek gedaan naar dit onderwerp. We constateerden dat het stoppen van rGH therapie geassocieerd was met een stijging van het vetpercentage. Deze stijging bleek echter niet samen te gaan met een verslechtering van het cholesterolspectrum of verandering in nuchtere glucose concentraties. Patiënten die stoppen met groeihormoon vallen af, resulterend in een lagere BMI. Een subanalyse in patiënten ouder dan 60 jaar laat zelfs helemaal geen veranderingen zien behalve een iets lagere BMI. Mogelijk zou dit kunnen betekenen dat het stoppen van de behandeling met rGH niet per definitie nadelige effecten heeft op het cardiometabole profiel vooral op gevorderde leeftijd, echter dit dient nog zeker beter uitgezocht te worden.

CONCLUSIE

Behandeling met rGH heeft in een geselecteerde groep patiënten gunstige effecten. De studies hier beschreven betreffen relatief gezonde GHD patiënten, dus zonder maligniteit of diabetes. Echter een van de voornaamste indicaties waarvoor behandeling met rGH wordt geadviseerd bij volwassen patiënten met GHD, namelijk verbetering van het cardiovasculaire risicoprofiel, wordt door onze studies niet ondersteund. Het lipidenprofiel verbetert wel, maar het overgewicht en metabool syndroom verslechteren onder langdurige therapie. De gunstige effecten op het bot zijn enkel terug te vinden bij mannen en betreffen voornamelijk een toename van de botdichtheid van de wervelkolom. Informatie over reductie van het fractuurrisico ontbreekt tot op heden. Idealiter zullen prospectieve onderzoeken met een langdurige follow-up duur moeten plaatsvinden met een representatieve controle groep van onbehandelde patiënten met GHD. Een dergelijke studieopzet is echter niet haalbaar daar deze groep niet beschikbaar is in Europa. In deze studies werden geen bijzondere bijwerkingen gezien van langdurige rGH suppletie, dus het lijkt er op dat langdurige behandeling met rGH veilig gestart kan worden, zeker bij jongvolwassenen. Of rGH behandeling ook extra waarde heeft voor volwassenen van middelbare of gevorderde leeftijd valt nog te bezien. Nieuwe studies waarbij ook evaluatie van de kwaliteit van leven meegenomen worden moeten dit in de toekomst nog uitwijzen.

