



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Hypopituitarism : clinical assessment in different conditions

Kokshoorn, N.E.

Citation

Kokshoorn, N. E. (2011, December 7). *Hypopituitarism : clinical assessment in different conditions*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/18194>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/18194>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Chapter 9

Nederlandse samenvatting

Inhoud

I. Inleiding	221
II. Evaluatie van de functie van de hypofyse na traumatisch hersenletsel	223
III. Dynamisch testen van de hypofysefunctie bij andere hypofysaire aandoeningen	226
Endocriene evaluatie na hypofyse operatie	226
Endocriene evaluatie na craniële radiotherapie	230
IV. Behandeling van GHD	231
V. Slotopmerkingen	233

I. Inleiding

Voor de beoordeling van de functie van de hypofyse zijn diverse diagnostische testen beschikbaar. Er kan gebruik gemaakt worden van basale hormoonspiegels, maar ook van hormoon stimulatietesten. Voor de beoordeling van de schildklier-as, de gonadotrope-as en het prolactine is het voldoende om basale (niet-gestimuleerde) hormoonspiegels te bepalen vroeg in de ochtend (8–9 uur) en daarbij rekening te houden met de klinische symptomen van de patiënt. Echter, de afgifte van cortisol kenmerkt zich door een sterk dag-nacht ritme terwijl de groeihormoon (GH) secretie wordt gekenmerkt door afgifte in pulsen. Voor de beoordeling van de hypofyse bijnier- en GH-IGF-I as is het dus niet mogelijk alleen basale serum hormoonspiegels te bepalen. Voor de juiste evaluatie van deze assen is het gebruik van een stimulatie test noodzakelijk.

Er zijn verschillende stimulatietesten beschikbaar, waarvoor verschillende afkapwaarden worden gebruikt. Wanneer er gebruik wordt gemaakt van een stimulatietest is het van belang rekening te houden met verschillende factoren die van invloed kunnen zijn, zoals leeftijd, geslacht, body mass index (BMI) en medicatiegebruik. Uit onderzoek is gebleken dat met vorderende leeftijd en hogere BMI de secretie van GH afneemt, resulterend in lagere GH spiegels.

Na traumatisch hersenletsel, een operatie aan de hypofyse, of bestraling van de hypofyse kunnen zowel de hypofyse als de hypothalamus beschadigd raken, met uitval van de hypofysefuncties (hypopituitarisme) als gevolg. Uit onderzoek is echter gebleken dat hypofyseweefsel in staat is te herstellen. Dit gebeurt voornamelijk binnen het eerste jaar na trauma en/of operatie. Wanneer in deze periode een stimulatie test wordt gebruikt om de functie van de hypofyse te bepalen, kan dit dus tot een verkeerde interpretatie van de uiteindelijke restfunctie van de hypofyse leiden.

Het doel van dit proefschrift is om beter inzicht te krijgen in de complexiteit van de verschillende testen die beschikbaar zijn voor

de evaluatie van de hypofysefuncties bij verschillende aandoeningen die gepaard kunnen gaan met passagiere of persisterende schade aan de hypofyse en/of de hypothalamus. Het effect van het gebruik van verschillende endocriene testen op de gevonden mate van uitval wordt hierbij kritisch tegen het licht gehouden. Ook is dit proefschrift bedoeld om beter inzicht te krijgen in de behandeling van patiënten met hypofyse uitval.

II. Evaluatie van de functie van de hypofyse na traumatisch hersenletsel

Patiënten die een traumatisch hersenletsel hebben ondergaan kunnen persisterende, invaliderende klachten hebben die lijken op de klachten van patiënten met hypopituitarisme (zoals verminderde cognitie, depressie, vermoeidheid en een verminderde kwaliteit van leven (QoL)). Het kan dan ook zo zijn dat aanwezige, maar niet gediagnostiseerde uitval van de hypofysefuncties na trauma bijdraagt aan de klachten van deze patiënten. De behandeling van hypopituitarisme is relatief makkelijk (toedienen van de ontbrekende hormonen) en uit onderzoek is gebleken dat de behandeling de kwaliteit van leven significant kan verbeteren. Het is dus van belang hypopituitarisme bij patiënten na een hersentrauma vast te stellen, dan wel uit te sluiten.

In de afgelopen jaren is er veelvuldig onderzoek gedaan naar de relatie tussen traumatisch hersenletsel en hormoonuitval. Hierbij hebben verschillende onderzoeken een hoog percentage hypofyse-uitval na TBI beschreven. Er is echter wel een grote variatie in deze beschreven prevalentie. Tijdens de beoordeling van de functie van de hypofyse na hersentrauma is het van belang rekening te houden met de volgende factoren die van invloed kunnen zijn: het tijdsinterval tussen trauma en de endocriene beoordeling, het type en de ernst van het trauma, maar ook de methoden (d.w.z. endocriene testen en criteria) die gebruikt worden om de diagnose hypopituitarisme te stellen. Sommige studies hebben geconcludeerd dat hypopituitarisme een veel voorkomende complicatie is na TBI, maar zij hebben geen rekening gehouden met de grote variabiliteit in diagnostische testen en definities van hypofyse uitval. Het doel van onze systematische review in **hoofdstuk 2** was

dan ook om kritisch te kijken naar de gebruikte stimulatie testen en de definities van hypopituitarisme van studies die hebben gekeken naar de lange termijn uitkomsten na hersentrauma.

Uit onze review blijkt dat er inderdaad een grote variatie bestaat tussen de gerapporteerde prevalentie cijfers, waarschijnlijk gebaseerd op de grote verschillen in endocriene en analytische methoden. De studies in de review gebruiken verschillende stimulatie testen, afkapwaarden en analytische methoden. Bovendien is geen rekening gehouden met factoren die mogelijk van invloed kunnen zijn, zoals BMI. Dit is vooral van belang voor de beoordeling van de GH-IGF-I-as, aangezien de concentratie GH daalt met een hogere BMI. Dit kan resulteren in een overschatting van het percentage GH uitval na TBI bij patiënten met overgewicht. Al deze verschillen maken het moeilijk de resultaten van studies over TBI te vergelijken. Er is meer onderzoek nodig naar voorspellende factoren voor het optreden van hypopituitarisme na TBI.

Naar aanleiding van de grote variatie in prevalentie cijfers en de variatie in de endocriene en analytische methoden om de hypofyse functies te beoordelen, hebben we in **hoofdstuk 3** onderzoek gedaan naar de lange termijn consequenties bij een grote groep patiënten na hersentrauma. In dit onderzoek hebben we 112 patiënten geïncludeerd die in het verleden traumatisch hersenletsel hadden opgelopen. De patiënten moesten minstens drie dagen in het ziekenhuis hebben gelegen en het trauma moest meer dan een jaar geleden plaats hebben gevonden. Vijf verschillende ziekenhuizen in Nederland hebben geparticipeerd in dit onderzoek. De functie van de hypofyse werd geëvalueerd middels nuchtere basale hormoonspiegels in combinatie met een insuline tolerantie test (ITT n = 90) of, wanneer een ITT gecontraïndiceerd was, een ACTH stimulatie en/of CRH stimulatie test en een gecombineerde GHRH-arginine test (n = 22).

Uit dit onderzoek bleek dat de prevalentie van hypopituitarisme na traumatisch hersenletsel na lange follow-up laag was. Wanneer gebruik wordt gemaakt van de gouden standaard test (de ITT) voor de evaluatie van GH- en cortisol secretie in de meerderheid van de patiënten, vonden wij een percentage hypofyse uitval van slechts 5.4% (een ernstige groeihormoondeficiëntie (2.8%), hypogonadisme (0.9%), bijnierinsufficiëntie (1.8%)). Dit percentage uitval is veel lager in vergelijking met de prevalentie cijfers gerapporteerd in eerdere

soortgelijke studies (15–90%). Dit kan worden verklaard door het gebruik van verschillende endocriene testen en verschillende afkapwaarden om de diagnose hypopituitarisme te stellen. Waar mogelijk hebben wij in onze studie gebruik gemaakt van de gouden standaard test: de ITT. In overeenstemming met onderzoek verricht door Klose en collegae, resulteerde dit in een lage prevalentie van GHD en bijnierinsufficiëntie. Als de ITT was gecontraïndiceerd, gebruikten we de gecombineerde stimulatie met GHRH en arginine voor de beoordeling van de GH-as. Het is aangetoond dat dit een goede alternatieve test is, mits de gebruikte afkapwaarden worden aangepast aan de BMI. In ons onderzoek hebben we wel gebruik gemaakt van aangepaste afkapwaarden.

Naast verschillen in endocriene testen, kan ook het tijdsinterval tussen trauma en de endocriene evaluatie, alsook de ernst van het trauma van invloed zijn op de gerapporteerde prevalentie cijfers. In de acute fase na een traumatisch hersenletsel zijn voorbijgaande hormoonveranderingen die lijken op hypopituitarisme veelvuldig beschreven. Om te voorkomen dat dit van invloed zou kunnen zijn op de endocriene evaluatie in onze studie hebben wij alle patiënten minimaal een jaar na trauma geëvalueerd. Een ernstig trauma verhoogt het risico van het optreden van hypofyse uitval, zodat we tevens besloten hebben om in onze studie alleen patiënten met een ernstig trauma te evalueren. We hebben derhalve alleen patiënten geïncludeerd met een opname duur (ten gevolge van het trauma) van minstens drie dagen. Daarnaast is de Glasgow Coma Scale (GCS) ten tijde van opname beoordeeld om een indruk te krijgen van de ernst van het trauma. Ondanks het feit dat wij met al deze factoren rekening hebben gehouden, bleek het percentage hormoonuitval uiteindelijk toch laag.

Als er sprake is van hypofyse-uitval, kan behandeling hiervan van levensbelang zijn en een aanzienlijke verbetering van de kwaliteit van leven geven. Daarom is het van belang om vooralsnog bij elke patiënt rekening te houden met mogelijke uitval van hypofysefuncties na hersentrauma, ondanks het feit dat op basis van onze resultaten dit mogelijk niet-frequent voorkomt. Bovendien is het van belang dat er consensus komt voor een meer uniforme endocriene evaluatie van hypofysefuncties in het algemeen, en na traumatisch hersenletsel in het bijzonder.

III. Dynamisch testen van de hypofysefunctie bij andere hypofysaire aandoeningen

Hypofyse adenomen kunnen behandeld worden middels transsfenoidale chirurgie (TS), aanvullende radiotherapie en/of medicatie. Een complicatie die kan optreden ten gevolge van de tumor zelf (compressie), of als gevolg van de behandeling (chirurgie en/of radiotherapie) is uitval van de hypofysefuncties. Voor een passende behandeling van patiënten met hypofyse adenomen is het daarom van essentieel belang de functie van de hypofyse te beoordelen ook na operatie en na bestraling.

Endocriene evaluatie na hypofyse operatie

Na TS is het van groot klinisch belang om de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA as) te beoordelen, aangezien het belangrijk is te weten of de patiënt bijnierschorshormoon (hydrocortison) afhankelijk is. De gouden standaard test voor de evaluatie van de HPA as is de ITT. Als de ITT vanwege contra-indicaties (epilepsie en/of coronair lijden) niet kan worden uitgevoerd, zijn er verschillende andere dynamische testen beschikbaar, zoals de metyrapon test, de ACTH stimulatie test en de corticotrofine releasing hormoon (CRH) test. Sinds 1990 wordt in ons ziekenhuis de bijnierfunctie van patiënten direct na hypofyse operatie beoordeeld door stimulatie met CRH. Op basis van de testuitslag wordt vervolgens besloten of de patiënten met of zonder hydrocortison substitutietherapie naar huis wordt ontslagen. Gebaseerd op onze klinische ervaring is dit een goede test om de patiënten te screenen op uitval van HPA as. Er is echter weinig literatuur beschikbaar met

betrekking tot de klinische toepasbaarheid van de CRH test direct na TS. Daarom hebben we in **hoofdstuk 4** gekeken naar de klinische toepasbaarheid van deze test bij patiënten behandeld voor niet-ACTH producerende hypofyse-adenomen in ons ziekenhuis.

We hebben retrospectief gekeken naar data van alle patiënten behandeld met TS in ons centrum. In totaal hebben we 144 niet-Cushing patiënten geïncludeerd van wie gegevens beschikbaar waren met betrekking tot de CRH test direct na operatie, van wie tijdens de follow-up periode een bevestigingstest beschikbaar was en waarbij geen sprake was van het gebruik van exogene glucocorticoïden, of een tweede behandeling (zoals heroperatie of aanvullende radiotherapie) die een vergelijk met de eerste test onmogelijk zou maken.

Op basis van de CRH test bleek er bij 42 patiënten sprake te zijn van hypocortisolisme. Echter, 13 van deze patiënten (31%) bleek uiteindelijk, op basis van de bevestigingstest, geen uitval van de HPA as te hebben. Hierbij kon de hydrocortison suppletie worden gestopt. Een mogelijke verklaring voor deze discrepante resultaten is het gebruik van verschillende afkapwaarden. Voor de ITT zijn er alom geaccepteerde afkapwaarden beschikbaar. Daarentegen, voor de CRH stimulatie test zijn er verschillende afkapwaarden gedefinieerd die allemaal resulteren in een andere sensitiviteit en specificiteit van de test. In ons ziekenhuis wordt de CRH test als screeningstest gebruikt om hypocortisolisme direct na TS op te sporen. Wij gebruiken daarom een stringente en hoge afkapwaarde van 550 nmol/L. Echter, het streven naar een sensitieve test gaat ten koste van de specificiteit van een test. Hierdoor zal dus een grotere aantal patiënten onjuist als bijnierinsufficiënt worden gediagnosticeerd. Een andere verklaring zou het herstel van de HPA as kunnen zijn. Een recente studie heeft drie en twaalf maanden na TS de HPA as beoordeeld middels ITT. Hieruit bleek dat er binnen het jaar herstel was opgetreden van de HPA as. In overeenstemming met deze studie hebben wij ook 8 patiënten die in eerste instantie gediagnosticeerd waren met bijnieruitval, maar waarbij binnen een jaar na chirurgie herstel van de HPA as optrad. Dit toont aan dat een langdurige, uitgebreide follow-up van patiënten na TS van belang is.

Bij 102 patiënten bleek er direct na TS sprake te zijn van een normale functie van de HPA as. Echter, bij 14 van deze patiënten bleek dat er alsnog sprake was van hypocortisolisme op basis van een tweede test. Deze discrepante resultaten kunnen potentieel levensbedreigend zijn,

aangezien deze patiënten at risk zijn voor het optreden van een adrenale crisis. Waarschijnlijk speelt uitval van overige hypofyse assen hierbij een rol, daar 13 van deze 14 patiënten namelijk ook uitval bleken te hebben van andere hypofyse hormonen. Uit onderzoek is gebleken dat GH en TSH deficiëntie van invloed kunnen zijn op deze testuitslagen. Bovendien kan rhGH therapie bij patiënten met GHD ook een belangrijke rol spelen, vanwege de invloed van GH op het cortisol metabolisme. Groeihormoon stimuleert een enzym dat cruciaal is voor de werking van cortisol op weefselniveau, het 11- β hydroxysteroid dehydrogenase (11 β HSD-1), dat de omzetting van cortisol-cortison reguleert. Het gebruik van rhGH bij GHD patiënten kan daarom een cortisol deficiëntie ontmaskeren.

Op basis van onze resultaten concluderen wij dat de CRH test veilig kan worden gebruikt om te evalueren of een patiënt na TS met of zonder HC naar huis kan worden ontslagen. Desalniettemin is de CRH test niet bij alle patiënten een betrouwbare voorspeller. Wij adviseren daarom om de HPA as tijdens follow-up middels een tweede test te evalueren, bijvoorbeeld 3–6 maanden na operatie. Bij patiënten met een verminderde reactie van cortisol op CRH direct postoperatief, die uitval van meerdere hypofyse hormonen blijken te hebben, is hertesten niet noodzakelijk.

In **hoofdstuk 4** hebben we retrospectief gekeken naar alle patiënten die behandeld zijn met TS in ons centrum. In **hoofdstuk 5** hebben we ons gericht op een specifieke groep patiënten; patiënten behandeld met TS voor een GH producerende tumor d.w.z. patiënten met acromegalie. De aanleiding voor ons onderzoek was een recente studie van Ronchi en collegae die de functie van de HPA as bij acromegalie patienten behandeld middels TS hebben onderzocht. Zij vonden een opmerkelijk hoge prevalentie bijnierinsufficiëntie (32%) bij deze patiënten. Zij concludeerden dat de functie van de HPA as kan afnemen na verloop van tijd en dat deze as dus zorgvuldig tijdens follow-up na behandeling gecontroleerd moet blijven worden in alle acromegalie patiënten, ongeacht de aard van de behandeling. Deze aanbeveling heeft duidelijk gevolgen voor de lange termijn behandeling van patiënten met acromegalie. Het doel van **hoofdstuk 5** was dan ook om de prevalentie van bijnierinsufficiëntie na lange termijn follow-up te bepalen in ons eigen cohort van patiënten met acromegalie in remissie na behandeling met TS. We hebben retrospectief gekeken naar de gegevens van 91 patiënten in remissie na TS waarbij de HPA as was beoordeeld met behulp van de

ITT, CRH stimulatie, metyrapon- of ACTH stimulatie test. In ons cohort bleek er bij 16 patiënten (18%) in de direct postoperatieve periode sprake te zijn van bijnierinsufficiëntie. Dit bleek van voorbijgaande aard te zijn bij 8 patiënten en blijvend bij de overige 8 gedurende het eerste jaar na operatie. Dus een jaar na operatie was de prevalentie bijnierinsufficiëntie uiteindelijk slechts 9%. Slechts bij drie patiënten ontstond alsnog een bijnierinsufficiëntie 13, 18 en 24 jaar na de operatie. De incidentie van late bijnierinsufficiëntie na een succesvolle operatie was dus slechts 2 / 1000 persoonsjaren. De prevalentie van bijnierinsufficiëntie bij patiënten in remissie na chirurgie voor acromegalie na langdurige follow-up (mediane follow-up 8.1 jaar (range 1–31 jaar)), was 12%. Op basis van onze gegevens kunnen wij zeggen dat het ontstaan van bijnierinsufficiëntie na TS niet vaak voorkomt.

Het verschil in prevalentie tussen onze studie en de studie van Ronchi en collegae kan worden verklaard door verschillen in onderzoeksopzet en patiëntenpopulatie, maar ook door verschillen in patiëntenselectie en chirurgische technieken. In ons cohort hebben we in de meerderheid van de patiënten gebruik gemaakt van de gouden standaard test (ITT) en een CRH test terwijl in de studie van Ronchi gebruik is gemaakt van een lage dosis ACTH test. Daarnaast zouden de volgende factoren ook mogelijk van invloed kunnen zijn: een veranderd niveau van cortisol bindend globuline (CBG) in acromegalie, de aanwezigheid van postoperatieve GH deficiëntie en de mogelijkheid van herstel van preoperatieve bijnierinsufficiëntie na TS.

Beperkingen van onze studie zijn de retrospectieve aard van de studie en het feit dat de HPA as is beoordeeld middels verschillende cortisol stimulatie testen. Dit doet echter geen afbreuk aan onze conclusies, omdat de ITT, CRH en metyrapon tests allen worden geaccepteerd als test voor de evaluatie van de HPA-as.

Op basis van onze gegevens stellen wij voor om de HPA as een jaar na operatie opnieuw dynamisch te testen bij alle patiënten met postoperatieve HPA insufficiëntie. Verder onderzoek is nodig om te beoordelen of jaarlijks basale cortisol waarden kunnen volstaan om de bijnierfunctie te monitoren bij asymptomatische patiënten. Wanneer er echter sprake is van lage basale cortisol spiegels, symptomen van corticotrope insufficiëntie of overige hypofyse uitval, moeten aanvullende dynamisch testen van de HPA as worden uitgevoerd.

Endocriene evaluatie na craniële radiotherapie

Patiënten met niet-hypofysaire hersentumoren en/of tumoren in het neus- en keel gebied worden vaak behandeld met radiotherapie. Tijdens deze behandeling ligt de hypofyse ook in het bestralingsgebied wat kan resulteren in hypofyse insufficiëntie. Voor kinderen is dit een goed beschreven complicatie na radiotherapie. Echter voor volwassenen is de beoordeling van de hypofysefunctie nog niet opgenomen in de richtlijnen voor de follow-up van deze patiënten. In **hoofdstuk 6** rapporteren we een systematisch review waarbij we hebben gekeken naar de prevalentie van hypofyse insufficiëntie na craniële radiotherapie voor niet-hypofysaire tumoren bij volwassen patiënten.

We hebben uiteindelijk slechts 18 studies (n=813) kunnen includeren. Er zijn grote verschillen in de gerapporteerde prevalentie van hypopituitarisme na craniale radiotherapie, variërend van nauwelijks effect op de hypofyse functie tot bijna 100% van de patiënten met uitval.

Het verschil in prevalentie kan worden toegekend aan verschillen in radiotherapeutische technieken, verschil in studie design, tijdstip van de evaluatie, selectie van patiënten en de verschillen in endocriene evaluatie. Bij de meerderheid van de patiënten werd geen gebruik gemaakt van hormoon stimulatietesten om de hypofysefunctie te beoordelen. Wanneer er wel gebruik werd gemaakt van stimulatietesten, werden er verschillende afkapwaarden en diagnostische criteria gebruikt. De uitgevoerde meta-analyse toonde aan dat er bij ongeveer tweederde van alle volwassenen sprake is van enige vorm van hypofyse-uitval (0.66, 95% CI 0.55–0.76). De prevalentie van groeihormoondeficiëntie was 0.45 (95% CI 0.33–0.57), van LH en FSH 0.3 (95% CI 0.23–0.37), van TSH 0.25 (95% CI 0.16–0.37), en van ACTH 0.22 (95% CI 0.15–0.3). De prevalentie van hyperprolactinemie was 0.34 (95% CI 0.15–0.6). Er waren geen verschillen tussen de effecten van radiotherapie voor nasofaryngeale versus intracerebrale tumoren. Op basis van deze gegevens kunnen we concluderen dat hypopituitarisme een veelvoorkomende complicatie is ook bij volwassen patiënten die behandeld zijn met craniële radiotherapie. Gezien deze hoge prevalentie zou de evaluatie van hypofysefuncties moeten worden opgenomen in de richtlijnen voor de follow-up van alle patiënten behandeld met craniële radiotherapie.

IV. Behandeling van GHD

Groeihormoon deficiëntie (GHD) kan behandeld worden door toediening van recombinant GH (rhGH). Echter bij de behandeling van patiënten met GHD moet onder andere rekening worden gehouden met de leeftijd aangezien de normale afgifte van GH afneemt met de leeftijd.

In **hoofdstuk 7** hebben we kritisch gekeken naar de beschikbare literatuur met betrekking tot de behandeling van de oudere GHD patiënt. We hebben gezocht naar artikelen die de effecten van rhGH bij patiënten boven de 60 jaar hebben geëvalueerd. Uiteindelijk konden we 11 bruikbare studies met een totaal van 543 patiënten meenemen in onze review. De studies laten zien dat er inderdaad een positief effect op totaal- en LDL-cholesterol is en dat ook de kwaliteit van leven bij deze patiënten verbeterd. Voor de overige uitkomstmaten wordt er echter geen positief effect beschreven. Ook zijn er geen gegevens over het effect van rhGH op klinisch relevante eindpunten zoals hart- en vaatziekten of het voorkomen van botbreuken.

Bij de beoordeling van het effect van rhGH therapie bij oudere patiënten moet rekening worden gehouden met verschillende factoren. Allereerst is het van belang rekening te houden met het feit dat met toenemende leeftijd, de GH productie en dus secretie afneemt. Deze afname kan invloed hebben op de uitkomsten van de stimulatietesten en indirect zal het dus ook van invloed zijn op de afkapwaarden die worden gebruikt. Studies die hebben gekeken naar het gebruik van de ITT en de gecombineerde GHRH met arginine test bij oudere patiënten laten verschillende uitkomsten zien. Sommige studies geven aan dat er een lagere GH piek is bij ouderen vergeleken met jongere patiënten, terwijl andere studies geen verschil laten zien. Wanneer er helemaal geen rekening wordt gehouden met leeftijd bij het bepalen van de afkapwaarden kan het zijn dat patiënten onterecht gediagnosticeerd worden met GHD. Ondanks deze controversiële uitkomsten moet er toch rekening gehouden worden met leeftijd. In hoeverre dit van invloed is voor het effect van rhGH therapie bij deze patiëntengroep is nog onduidelijk.

De afname van de GH concentratie gaat gepaard met een daling van de IGF-I concentraties. IGF-I SD scores worden gebruikt voor de diagnose van GHD, maar ook voor het goed instellen van de rhGH behandeling. Het is dus ook noodzakelijk voor leeftijd gecorrigeerde IGF-I SD scores te bepalen. Vanuit een evolutionair perspectief blijkt de natuurlijke daling van GH en IGF-I tijdens veroudering zelfs gunstig. In onderzoek met dieren blijkt dat een verminderde GH-IGF-I functie de levensduur van de dieren verlengt. In hoeverre dit van toepassing is bij de mens is nog niet duidelijk. Maar een klein aantal studies laat een gunstig effect zien van rhGH bij oudere patiënten. De vraag blijft dus of de behandeling van ouderen met rhGH klinisch relevant is. Er is meer onderzoek nodig in deze patiënten groep om dit goed te kunnen beoordelen.

V. Slotopmerkingen

Hypofyse functie na TBI

Er is een grote variatie in gerapporteerde prevalentie cijfers van hypopituitarisme na traumatisch hersenletsel. Dit wordt voor een deel veroorzaakt door het gebruik van verschillende endocriene testen, verschillende afkapwaarden en het niet rekening houden met overige factoren die van invloed (kunnen) zijn (zoals BMI). Door deze methodologische verschillen is het niet mogelijk de uitkomsten van deze verschillende studies met elkaar te vergelijken.

Wanneer juiste endocriene testen en strenge criteria worden gebruikt is de prevalentie van hypopituitarisme na een traumatisch hersenletsel waarschijnlijk zeer laag. De gerapporteerde prevalentie van hypofyse insufficiëntie na een traumatisch hersenletsel is zeer waarschijnlijk overschat.

Hypofyse functie na transsfenoidale chirurgie

De CRH test lijkt een waardevolle aanvulling in het diagnostisch arsenaal van endocrinologische testen om klinisch relevant cortisol tekort te definiëren onmiddellijk na hypofyse chirurgie. Deze test is weinig belastend en kan veilig worden gebruikt om te beslissen of patiënten met of zonder hydrocortison uit het ziekenhuis worden ontslagen. Gedurende follow-up is het echter wel noodzakelijk de HPA as nogmaals te testen.

De prevalentie van bijnierinsufficiëntie bij patiënten in remissie van acromegalie na TS is zeer laag (9%) een jaar na operatie. Het optreden van 'late-onset' bijnierinsufficiëntie is een zeer zeldzame complicatie bij patiënten met acromegalie in remissie na transsfenoidale chirurgie.

Hypofyse functie na craniële radiotherapie

Hypopituïtarisme is een veelvoorkomende complicatie bij volwassenen na craniële radiotherapie voor niet-hypofysaire tumoren. Daarom moeten alle patiënten die worden behandeld met craniële radiotherapie tijdens follow-up een gestructureerde periodieke beoordeling van de hypofyse functies ondergaan. Dit moet worden opgenomen in richtlijnen voor de behandeling en follow-up van deze patiënten.

Hypofyse functie bij ouderen

RhGH therapie bij oudere patiënten met GHD verlaagt het LDL-cholesterol gehalte en verbetert de kwaliteit van leven, maar de overige effecten zijn niet eenduidig. Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van rhGH behandeling in tachtigjarige patiënten met GHD. Er zijn tot slot ook geen gegevens bij oudere patiënten met GHD over klinisch relevante eindpunten zoals cardiovasculaire aandoeningen of breuken. Gezien de hoge kosten van de behandeling en de potentiële schadelijke effecten van suprafysiologische rhGH substitutie op het ontstaan van maligniteiten adviseren we gerandomiseerd onderzoek bij de oudere patiënt met GHD met een weloverwogen lange termijn kosten-baten analyse.