



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome

Menke, L.A.

Citation

Menke, L. A. (2010, December 16). *Oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/16251>

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/1887/16251>

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

Samenvatting

Het syndroom van Turner (TS) is een aandoening die optreedt bij vrouwen en veroorzaakt wordt door het geheel of gedeeltelijk ontbreken van het tweede geslachtschromosoom. De meest voorkomende kenmerken zijn niet goed functionerende eierstokken en een kleine lengte. Aangezien de eierstokken van vrouwen met TS gewoonlijk in regressie gaan vanaf de leeftijd van 4 tot 5 maanden, is het merendeel van de patiënten onvruchtbaar. De eierstokken van deze patiënten produceren minder oestrogenen en androgenen (respectievelijk vrouwelijk en mannelijk hormoon), en het merendeel van de meisjes heeft een behandeling met oestrogenen nodig om de pubertaire ontwikkeling (waaronder de borstontwikkeling) in gang te zetten. Onbehandelde patiënten zijn gemiddeld 20 cm kleiner dan gezonde vrouwen. Het Short stature Homeobox-containing (*SHOX*) gen dat zich normaalgesproken op beide geslachtschromosomen bevindt, speelt hierin een belangrijke rol. Aangezien het tweede geslachtschromosoom in patiënten met TS geheel of gedeeltelijk ontbreekt, is ook het *SHOX* gen verminderd aanwezig. Via een nog onbekend mechanisme in de groeischijf leidt dit tot verminderde groei.

Groeihormoon (GH) behandeling vergroot de volwassen lengte met 5 tot 12 cm en het toevoegen van het zwakke androgeen oxandrolon (Ox) zorgt mogelijk voor een nog grotere toename van de volwassen lengte. Ox is een synthetisch, niet-aromatiseerbaar (d.w.z.: het kan niet worden omgezet in oestrogenen) anabool steroïd dat afgeleid is van testosteron. In vergelijking met testosteron heeft Ox een hoge anabole versus androgene ratio (10:1). Desondanks moesten Ox doseringen van $\geq 0,1$ mg/kg/dag in eerdere studies verlaagd worden naar 0,05 of 0,06 mg/kg/dag na het frequent optreden van vermannelijkende bijwerkingen (zoals een mannelijk beharingpatroon, een stemverlaging of vergroting van de clitoris) en een versnelde skeletrijping. Hoewel de aanbevolen Ox dosering veranderd werd naar $\leq 0,05$ mg/kg/dag, was de effectiviteit en veiligheid van een dergelijke dosering onbekend.

Wij veronderstelden dat ten gevolge van het effect van Ox op de skeletrijping, de optimale dosering met betrekking tot volwassen lengte winst lager dan 0,06 mg/

kg/dag zou kunnen liggen. Wanneer de skeletrijping versnelt, wordt de volwassen lengte eerder bereikt waardoor de uiteindelijke lengte kleiner uit kan vallen. Daarom verrichtten wij een dosis-respons studie, de *Nederlandse Turner Oxandrolon Studie* geheten. In deze gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbel-blinde studie onderzochten wij de voor- en nadelen van Ox in een lage (0,03 mg/kg/dag) en voorheen gebruikelijke dosering (0,06 mg/kg/dag) in GH behandelde meisjes met TS. Honderd drie en dertig patiënten werden geïncludeerd in leeftijdsgroep 1 (2-7,99 jaar), 2 (8-11,99 jaar), of 3 (12 -15,99 jaar). Ze werden behandeld met GH vanaf deelname, gecombineerd met placebo (PI) of Ox 0,03 of 0,06 mg/kg/dag vanaf de leeftijd van 8 jaar, en met oestrogenen vanaf de leeftijd van 12 jaar. Na het bereiken van de volwassen lengte en het stoppen van GH+Ox/PI therapie, werden de meisjes nog 1,5 jaar gevolgd.

In hoofdstuk twee hebben we het effect onderzocht van GH+Ox 0,03 en GH+0,06 versus GH+PI op de lengtewinst en op verscheidene veiligheidsparameters. We vonden dat het toevoegen van zowel Ox 0,03 als 0,06 mg/kg/dag resulteerde in een significante lengtetoename gedurende de therapie. Deels vanwege een Ox dosis afhankelijke toename van de skeletrijping werd de volwassen lengte op een jongere leeftijd bereikt dan wanneer PI gebruikt werd. Hierdoor vergrootte GH+Ox 0,06 de volwassen lengte winst niet. Het groeibevorderende effect van GH+Ox 0,03 overtrof daarentegen de toename in skeletrijping. De toevoeging van Ox 0,03 aan GH resulteerde in een toename van de volwassen lengtewinst van 2,3 cm (95% betrouwbaarheidsinterval, 0,4 to 4,2 cm) wanneer alle patiënten werden bekeken, en 3,1 cm (95% betrouwbaarheidsinterval, 0,5 to 5,6 cm) wanneer alleen de patiënten werden bekeken die zich strikt aan het behandelprotocol hadden gehouden. Het effect was vergelijkbaar in de drie leeftijdsgroepen. Deels ten gevolge van de toename van de skeletrijping was de GH behandelduur ongeveer 5 maanden korter in groep GH+Ox 0,03, en 9,5 maanden korter in groep GH+Ox 0,06 (indien gecorrigeerd voor botleeftijd bij het starten van GH). Daardoor waren de cumulatieve GH kosten respectievelijk 10.100 en 13.500 euro minder dan de cumulatieve kosten van 161.200 euro voor GH+PI behandeling (significant in groep GH+Ox 0.06; een trend werd gevonden in groep GH+Ox 0.03). Tweeënveertig procent van de patiënten die GH+Ox

0,06 gebruikten rapporteerden vermannelijkende bijwerkingen (bestaande uit subjectieve stemverlaging, clitoris vergroting, en/of een mannelijk beharingpatroon), en ongeveer de helft van deze patiënten besloot Ox om deze reden voortijdig te stoppen. De toevoeging van Ox aan GH vertraagde de borstontwikkeling. Alhoewel de borstontwikkeling nog verder toenam na het stoppen van GH+Ox en het verhogen van de oestrogeen doseringen, was deze aan het einde van de follow-up periode nog altijd minder gevorderd in groep GH+Ox 0,03 dan in groep GH+Pl. Het mediane Tanner puberteitsstadium voor de borstontwikkeling (een indeling van de borstontwikkeling in stadia lopend van 1 tot 5) was 4 (spreiding 2 tot 5) in groep GH+Ox 0,03 versus een mediaan van 5 (spreiding 4 tot 5) in groep GH+Pl. Het insulin-like growth factor-I (IGF-I, een eiwit dat stijgt tijdens GH therapie en dat jaarlijks gecontroleerd dient te worden tijdens GH behandeling) was frequenter verhoogd tijdens GH+Ox dan tijdens GH+Pl therapie, terwijl de toename van het IGF-I en de IGF-I/IGF binding protein (BP)-3 ratio niet significant verschilde tussen de doseringsgroepen. De toevoeging van Ox verhoogde de bloeddruk niet. Eén meisje dat reeds een verminderde glucose tolerantie had bij aanvang van de studie, had een verminderde glucose tolerantie en een verhoogd HbA1c (7,7%) na twee jaar GH+Ox 0,03 therapie. Om die reden staakte ze GH+Ox, waarna het HbA1c en de glucose waarden normaliseerden. Het HbA1c van alle andere meisjes bleef normaal, en geen van de meisjes ontwikkelde diabetes mellitus type 1 of 2.

In hoofdstuk drie concludeerden we dat de stemmen van onbehandelde meisjes met TS relatief hoog zijn en dat het toevoegen van Ox aan GH de stemverlaging doet toenemen op een dosis afhankelijke wijze. Hoewel de meeste stemfrequenties binnen de normale spreiding bleven, werden ze soms te laag, met name in groep GH+Ox 0,06 mg/kg/dag. Deze data bevestigden onze bevindingen in hoofdstuk één dat Ox 0,03 een acceptabel veiligheidsprofiel heeft, terwijl Ox 0,06 vermannelijkende bijwerkingen heeft in een behoorlijk aantal patiënten. Alhoewel de objectieve stemdaling groter was in patiënten die een subjectieve stemdaling rapporteerden, lieten we zien dat een vragenlijst voor het meten van subjectieve stemveranderingen geen betrouwbare methode lijkt voor het vaststellen van onwenselijke stemverlaging.

In hoofdstuk vier werden de effecten van Ox op lichaamsproporties en lichaamssamenstelling beschreven. We ontdekten dat in GH behandelde meisjes met TS, Ox 0,06 de rug verlengt, de schouders neigt te verbreden en de heupen neigt te versmallen, terwijl Ox 0,03 de heupen versmalt (vergeleken met de lengte). Verder reduceerde Ox 0,06 de subcutane vetmassa, en vergrootten beide Ox doseringen de spiermassa, resulterend in respectievelijk een vetmassa die kleiner, en een spiermassa die groter was dan in gezonde meisjes. Hoewel wij de effecten van Ox 0,03 op lichaamsproporties en lichaamssamenstelling acceptabel achtten, bevestigden de effecten van Ox 0,06 onze mening dat deze dosering niet voorgeschreven dient te worden in TS.

Het effect van Ox op de glucosestofwisseling werd beschreven in hoofdstuk vijf. We concludeerden dat insuline gevoeligheid afneemt tijdens GH therapie maar terugkeert naar haar uitgangswaarde na het stoppen van de therapie. In tegenstelling tot de voorheen bestudeerde hogere Ox doseringen, vonden wij geen bijwerkingen op het gebied van de glucosestofwisseling wanneer Ox in een dosering van 0,06 of 0,03 mg/kg/dag aan GH werd toegevoegd. Nuchtere glucosewaarden daalden zelfs tijdens GH+Ox behandeling vergeleken met GH+PI behandeling.

Het effect van Ox op psychologische en gedragskenmerken is weergegeven in hoofdstuk zes. We lieten zien dat Ox in een dosering van 0,03 mg/kg/dag of 0,06 mg/kg/dag niet leidt tot evidente psychologische vermannelijkende bijwerkingen op het gebied van gedrag, agressie, romantische en seksuele interesse, stemming, en gender rol in GH behandelde meisjes met TS. Probleemgedrag werd frequent gevonden in onbehandelde meisjes met TS, maar leek af te nemen tijdens de therapie. Of dit een effect van de behandeling met GH en/of oestrogenen betrof kon niet worden vastgesteld. Totaal en internaliserend probleemgedrag bleef verhoogd gedurende de studieperiode.

In hoofdstuk zeven bediscussiëren we de voor- en nadelen van Ox 0,03 of Ox 0,06 in GH behandelde meisjes met TS. We concluderen dat Ox in een voorheen gebruikelijke dosering (0,06 mg/kg/dag) een beperkt effect heeft op de volwassen lengte en leidt

tot vermannelijke bijwerkingen. Daarom raden we het gebruik van Ox 0,06 af. Het toevoegen van een lage Ox dosering (0,03 mg/kg/dag) doet de lengte tijdens de therapie toenemen, vergroot enigermate de volwassen lengtewinst, en heeft een vrij goed veiligheidsprofiel, behalve een geringe vertraging van de borstontwikkeling. Daarom raden wij aan dat Ox 0,03 mg/kg/dag aan GH toegevoegd kan worden in patiënten die de toename van de lengtewinst belangrijker vinden dan de vertraging van de borstontwikkeling.

