

## ONDERZOEK

# Vruchtbaarheid na behandeling met hoge doses geslachtshormonen ter groeiremming\*

A.E.J. (Emile) Hendriks, Joop S.E. Laven, Willem P.A. Boellaard, Frank H. de Jong, Annemieke M. Boot en Stenvert L.S. Drop

Gerelateerd artikel: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4288

- DOEL** Het onderzoeken van de langetermijnevolgen van groeiremming met hoge doses geslachtshormonen voor de vruchtbaarheid.
- OPZET** Retrospectieve cohortstudie.
- METHODE** Wij vergeleken 239 lange vrouwen en 60 lange mannen die in de puberteit behandeld waren met hoge doses geslachtshormonen met respectievelijk 174 en 56 niet-behandelde lange vrouwen en mannen. Wij vroegen deelnemers naar hun reproductieve voorgeschiedenis, verrichtten echografie van testes of ovaria, bepaalden hormoonwaarden en deden semenanalyses.
- RESULTATEN** Behandelde vrouwen hadden een significant lagere kans om zwanger te worden (oddsratio (OR): 0,22), een hoger risico op vruchtbaarheidsstoornissen (OR: 2,29) en een hogere kans op het krijgen van vruchtbaarheidsbevorderende behandelingen (OR: 3,44). Ook hadden behandelde vrouwen een significant lagere kans op het krijgen van minimaal 1 levendgeborene (OR: 0,26). De ovariële functie werd gemeten bij 174 vrouwen (119 behandeld); 39 vrouwen (23%) hadden een hypergonadotroop profiel. Behandelde vrouwen hadden een significant hoger risico op beginnend ovarieel falen (OR: 2,83). Deze vrouwen hadden verhoogde follikelstimulerendhormoonwaarden en een verlaagd aantal antrale follikels. De prevalentie van vruchtbaarheidsstoornissen bij behandelde mannen was laag en vergelijkbaar met niet-behandelde mannen. Testiculair volume en semenkwaliteit waren vergelijkbaar tussen de groepen. Behandelde mannen hadden wel lagere testosteronwaarden (13,3 vs. 15,2 nmol/l).
- CONCLUSIE** De behandeling met hoge doses geslachtshormonen geeft op lange termijn een verhoogd risico op vruchtbaarheidsstoornissen en ongewenste kinderloosheid bij vrouwen. Behandelde vrouwen hebben een hoger risico op tekenen van versnelde ovariële veroudering. Bij behandelde mannen lijkt de vruchtbaarheid niet aangedaan, maar zijn de bloedwaarden van testosteron significant verlaagd.

\*Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (2010; 95:5233-40) met de titel 'Fatherhood in tall men treated with high-dose sex steroids during adolescence' en in *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (2011;96:1098-105) met de titel 'Fertility and Ovarian Function in High-Dose Estrogen-Treated Tall Women'. Afgedrukt met toestemming.

Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.  
 Afd. Kindergeneeskunde: drs. A.E.J. Hendriks, arts-onderzoeker (thans: aios kindergeneeskunde, VUmc); prof.dr. S.L.S. Drop, kinderarts-endocrinoloog.  
 Afd. Obstetrie en Gynaecologie: prof.dr. J.S.E. Laven, gynaecoloog.  
 Afd. Urologie: drs. W.P.A. Boellaard, uroloog.  
 Afd. Interne Geneeskunde: prof.dr. F.H. de Jong, biochemicus.

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.<sup>1-3</sup> 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 fusie van de epifysairschijven 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 (SD) 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.<sup>4</sup> De indicatie voor behandeling wordt op psychosociale gronden gesteld.<sup>5,6</sup> De meest gebruikte behandeling voor meisjes is hoge doses synthetische oestrogenen (ethinylestradiol 100 of 200 µg/dag) in combinatie met cyclische progestagenen, en voor jongens een intramusculair preparaat van gemengde testosterones-

ters (250 mg/week). De behandeling duurt gemiddeld 1,5-2 jaar.<sup>5</sup> De gemiddelde lengtereductie ligt op 2-10 cm; deze is groter wanneer bij een lagere botleeftijd begonnen wordt met behandeling.<sup>7,8</sup>

Bijwerkingen van behandeling met geslachtshormonen op de korte termijn bestaan onder andere uit gewichtstoename, acne, onregelmatige menstruatie en spierkrampen.<sup>5</sup> Over de langetermijneffecten is 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.<sup>1</sup> Dezelfde onderzoeksgroep vond bij behandelde mannen marginaal verhoogde waarden van het follikelstimulerend hormoon (FSH) en verlaagde waarden van het luteïniserend hormoon (LH).<sup>9</sup> Een Australische studie uit 2004 toonde aan dat behandelde vrouwen een verminderde kans op conceptie en een toegenomen risico op subfertiliteit hadden.<sup>10</sup>

Het doel van onze retrospectieve cohortstudie was evaluatie van langetermijneffecten op de vruchtbaarheid en op de ovariële of testiculaire functie van lange meisjes en jongens, die tijdens de puberteit behandeld waren met hoge doses geslachtshormonen om hun groei te remmen.<sup>11,12</sup>

## METHODEN

### DEELNEMERS

Wij selecteerden mannen en vrouwen die als kind onze polikliniek Kinderendocrinologie hadden bezocht ter evaluatie van hun lengte. Ter voorspelling van de eindlengte werd destijds de botleeftijd volgens Greulich-Pyle bepaald. Mannen en vrouwen met een voorspelde lengte van  $> 2$  SD bij wie een onderliggende ziekte als oorzaak was uitgesloten, waren geschikt voor deelname aan de studie. In deze groep zaten zowel mannen en vrouwen die geslachtshormonen hadden gekregen (respectievelijk testosteron 250 mg per week of ethinylestradiol 200 µg dagelijks in combinatie met progesteron 10 mg cyclisch: behandelde groep) als degenen die deze niet hadden gekregen (niet-behandelde groep). Voor aanvullende methodologische details waaronder de statistische methoden verwijzen wij naar de originele publicaties.<sup>11,12</sup>

### AANVULLEND ONDERZOEK

Vrouwen werden onderzocht in de vroeg-folliculaire fase, dag 3-5 van de menstruele cyclus, of in geval zij orale anticonceptie (OAC) gebruikten op dag 7 van de stopweek.<sup>13</sup> Middels transvaginale echografie werden het ovarieel volume en het aantal antrale follikels gemeten.

Bij mannen werd middels echografie het testiculaire volume gemeten, het testisparenchym beoordeeld en de aanwezigheid van varicocele of epididymale afwijkingen onderzocht. Semenanalyse werd verricht volgens de WHO-richtlijn.<sup>14</sup>

Hormoononderzoek bestond uit bepaling van bloedwaarden van FSH, LH, oestradiol, testosteron, inhibine-B en anti-müller-hormoon (AMH).

### OVARIËLE FUNCTIE

De ovariële functie werd geëvalueerd op basis van gonadotrofinwaarden volgens de WHO-richtlijn.<sup>15,16</sup> Hypogonadotrope hypogonadale vrouwen werden geëvalueerd als WHO-klasse 1. Normogonadotrope normogonadale vrouwen met oligomenorroe of amenorroe werden geëvalueerd als WHO-klasse 2. Als deze vrouwen ook hyperandrogenisme of polycysteuze ovaria hadden, werden zij bovendien geëvalueerd als lijdend aan het polycysteuze ovariumsyndroom (PCOS) volgens de 'Rotterdam consensus criteria'.<sup>17</sup> Tenslotte werden hypergonadotrope hypogonadale vrouwen die geëvalueerd waren als WHO-klasse 3, verdeeld in vrouwen met prematuur ovarieel falen en beginnend ovarieel falen.<sup>18</sup> Criteria voor beginnend ovarieel falen waren FSH  $> 10,0$  U/l of FSH  $> 12,4$  U/l bij OAC-gebruik.<sup>13,19,20</sup> Prematuur ovarieel falen was gedefinieerd als FSH  $> 40,0$  U/l bij vrouwen  $< 40$  jaar met een amenorroe.<sup>21</sup>

## RESULTATEN

### DEELNEMERS

Voor deelname aan de studie werden 585 vrouwen en 377 mannen uitgenodigd; van deze groep stemden 413 vrouwen (71%) en 116 mannen (31%) toe. Aanvullende details over de mannen en vrouwen die niet deelnamen, zijn te vinden in de originele publicaties.<sup>11,12</sup> In tabel 1 zijn de algemene karakteristieken van de studiepopulatie weergegeven. Behandeling was gestart op een gemiddelde leeftijd (SD tussen haakjes) van 12,7 (1,5) jaar bij meisjes en 14,2 (1,3) jaar bij jongens. De gemiddelde duur van de behandeling (SD tussen haakjes) was 22,2 (9,3) maanden bij meisjes en 15,6 (5,7) maanden bij jongens. De gemiddelde follow-up na staken van de behandeling (SD tussen haakjes) was 23,4 (6,9) jaar bij meisjes en 21,2 (5,2) jaar bij jongens.

Universitair Medisch Centrum Groningen, afd.

Kindergeneeskunde, Groningen.

Dr. A.M. Boot, kinderarts-endocrinoloog.

Contactpersoon: drs. A.E.J. Hendriks

(a.e.j.hendriks@erasmusmc.nl).

**VRUCHTBAARHEID**

In tabel 2 zijn de resultaten van het onderzoek naar vruchtbaarheid weergegeven; 285 vrouwen en 66 mannen hadden pogingen tot zwangerschap gedaan. Behandelde vrouwen hadden een significant lagere kans om zwanger te worden in vergelijking met niet-behandelde vrouwen (oddsratio (OR): 0,22). Er was geen verschil in het aantal miskramen tussen behandelde en niet-behandelde vrouwen.

Behandelde vrouwen zochten vaker medische hulp voor vruchtbaarheidsstoornissen (OR: 2,29), en kregen vaker vruchtbaarheidsbevorderende behandelingen (OR: 3,44). Bij 60% van de vrouwen die hulp zochten, werd een diagnose als PCOS gesteld. Geen van de gestelde diagnoses kwam echter significant vaker bij behandelde vrouwen voor. Tot slot hadden behandelde vrouwen een significant lagere kans op het krijgen van minimaal 1 levendgeborene (OR: 0,26). Ten tijde van het onderzoek waren vrouwen in de behandelde groep die niet zwanger waren geworden gemiddeld 40 maanden ongewenst kinderloos. De prevalentie van vruchtbaarheidsstoornissen en ongewenste kinderloosheid onder behandelde mannen was laag en vergelijkbaar met die van niet-behandelde mannen.

Van de niet-behandelde vrouwen slaagde 79% (n = 91) erin binnen 1 jaar zwanger te worden, terwijl dit bij de behandelde vrouwen slechts bij 56% (n = 61) binnen het 1e jaar lukte (logrank-toets,  $p < 0,001$ ) (figuur 1). Bij mannen was de kans op de 1e zwangerschap van de partner binnen het 1e jaar gelijk voor behandelde (72%) en niet-behandelde (79%) mannen.

Vruchtbaarheid van behandelde vrouwen was gecorreleerd met duur van de behandeling, maar niet met leeftijd bij aanvang van de behandeling. Behandelde vrouwen met vruchtbaarheidsstoornissen hadden gemiddeld 3,2 maanden langer hoge doses geslachtshormonen gekregen om de groei tijdens de puberteit te remmen (95%-BI: 0,38-5,96 maanden;  $p = 0,02$ ).

**OVARIËLE FUNCTIE**

Op de polikliniek bleken 174 vrouwen (119 behandeld en 55 onbehandeld) geschikt en bereid om deel te nemen aan het ovarieel onderzoek. In tabel 3 zijn de resultaten van het aanvullend onderzoek weergegeven; deze zijn ingedeeld naar leeftijdscategorie en naar ovarieële functie. Geen van de vrouwen was hypogonadotroop, 125 (72%) vrouwen waren normogonadotroop en 10 (6%) vrouwen hadden PCOS. Wij zagen een opvallend hoge prevalentie van hypergonadotrope vrouwen van wie 1 vrouw met prematuur ovarieel falen en 38 (22%) vrouwen met beginnend ovarieel falen; de helft van deze vrouwen was jonger dan 40 jaar. In een logistisch regressiemodel, met correctie voor leeftijdscategorie, hadden behandelde vrouwen een significant grotere kans op beginnend ovarieel falen dan niet-behandelde vrouwen (OR: 2,83; 95%-BI: 1,04-7,68). Passend bij de diagnose 'beginnend ovarieel falen' hadden deze vrouwen significant hogere FSH- en LH-waardes, lagere AMH- en inhibine-B-waardes en een lager aantal antrale follikels in vergelijking met normogonadotrope vrouwen.

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

kenmerk	vrouwen		mannen	
	behandeld (n = 239)	niet-behandeld (n = 174)	behandeld (n = 60)	niet-behandeld (n = 56)
leeftijd in jaren (SD)	36,1 (6,9)	36,5 (6,2)	35,3 (5,5)	35,7 (6,8)
lengte in cm (SD)	182,2 (3,8)	180,9 (4,3)*	198,2 (3,9)	195,9 (5,5)*
gewicht in kg (SD)	78,6 (13)	80,0 (15)	100,8 (15)	101,2 (16)
BMI (SD)	23,7 (3,8)	24,4 (4,5)	25,6 (3,6)	26,3 (3,7)
burgerlijke staat; n (%)†				
alleenstaand	53 (22)	28 (17)	10 (17)	13 (23)
samenwonend/getrouwd	176 (75)	139 (81)	47 (78)	43 (77)
gescheiden/weduwe/weduwenaar	7 (3)	4 (2)	3 (5)	0 (0)
opleidingsniveau; n (%)‡				
laag	22 (9)	16 (9)	8 (13)	5 (9)
gemiddeld	90 (39)	51 (30)	20 (34)	28 (51)
hoog	121 (52)	103 (61)	32 (53)	22 (40)

\* Significant verschil tussen behandelde en niet-behandelde groep ( $p < 0,05$ ).

† Van 3 behandelde en 3 niet-behandelde vrouwen ontbreken de gegevens.

‡ Van 6 behandelde en 4 niet-behandelde vrouwen en 1 niet-behandelde man ontbreken de gegevens.

**TABEL 2** Gegevens over zwangerschappen en vruchtbaarheidsstoornissen bij vrouwen en mannen die al dan niet behandeld zijn met geslachtshormonen om de lengtegroei te remmen

	vrouwen			mannen		
	behandeld (n = 239)	niet-behandeld (n = 174)	oddsratio (95%-BI)*	behandeld (n = 60)	niet-behandeld (n = 56)	oddsratio (95%-BI)*
aantal patiënten dat pogingen tot zwangerschap heeft gedaan	157 (66%)	128 (74%)	0,71 (0,43-1,16)	36 (60%)	30 (54%)	1,59 (0,63-4,01)
geslaagde zwangerschap†	129 (82%)	122 (95%)	<b>0,22 (0,09-0,55)‡</b>	33 (92%)	27 (90%)	1,29 (0,24-7,00)
aantal patiënten met doktersbezoek in verband met vruchtbaarheidsstoornis	68 (43%)	32 (25%)	<b>2,29 (1,38-3,81)‡</b>	8 (22%)	6 (20%)	1,09 (0,33-3,63)
aantal patiënten met behandeling van vruchtbaarheidsstoornis	44 (28%)	13 (10%)	<b>3,44 (1,76-6,73)‡</b>	6 (17%)	2 (7%)	2,76 (0,51-14,9)
tenminste 1 levend kind geboren‡	110 (70%)	113 (88%)	<b>0,26 (0,13-0,52)‡</b>	32 (89%)	26 (87%)	1,33 (0,30-5,94)

\* Gecorrigeerd voor leeftijd.

† Percentage van het aantal patiënten dat pogingen tot zwangerschap had ondernomen.

‡ Statistisch significante waarde ( $p < 0,001$ ).

### TESTICULAIRE FUNCTIE

Het testiculaire volume en de semenkwaliteit verschilden niet tussen behandelde en niet-behandelde mannen. Echografisch onderzoek liet geen afwijkingen zien behoudens een linkszijdige varicocele bij 11 behandelde

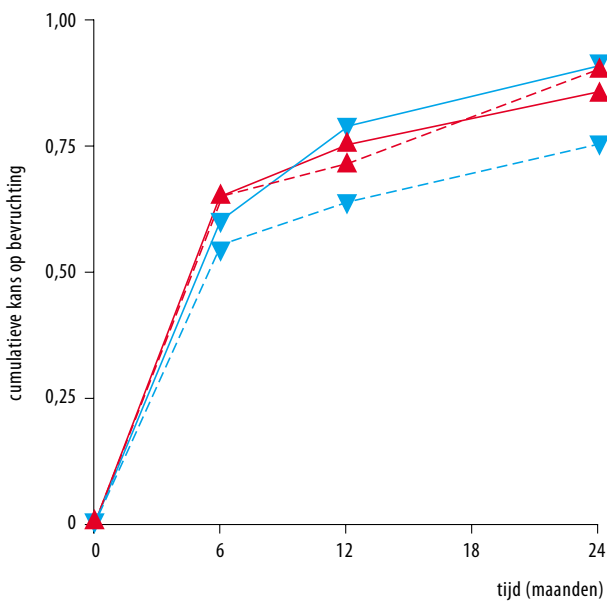
mannen (18%) en bij 13 niet-behandelde mannen (23%); dit was niet significant verschillend. Behandelde mannen hadden significant lagere testosteronwaarden dan niet-behandelde mannen. De gemiddelde, gecorrigeerde testosteronwaarde was 13,3 nmol/l (referentiewaarde: 12-35) bij behandelde mannen en 15,2 nmol/l bij niet-behandelde mannen ( $p = 0,005$ ). LH-, FSH- en inhibine-B-waarden waren niet verschillend tussen de beide groepen (zie tabel 3).

Bij behandelde mannen waren testesvolume en FSH- en inhibine-B-waarden significant gecorreleerd met de leeftijd bij aanvang van de behandeling, maar niet met duur van de behandeling (resultaten niet getoond).

### BESCHOUWING

Wij deden onderzoek naar de langetermijneffecten van groeiremming met hoge doses geslachtshormonen op de vruchtbaarheid en de ovariële en testiculaire functie. Terwijl de vruchtbaarheid bij mannen niet aangedaan leek, zagen wij dat behandelde vrouwen vaker problemen hadden met zwanger worden en vaker vruchtbaarheidsbehandelingen ondergingen dan niet-behandelde vrouwen. Ook hadden behandelde vrouwen, bij evaluatie van de hypothalamische-hypofyse-gonaden-as, een verhoogde kans op een hypergonadotroop profiel. De oorzaak van de verminderde vruchtbaarheid leek daarom op ovarieel niveau te liggen.

**Vrouwen** Slechts 56% van de behandelde vrouwen slaagde erin binnen 1 jaar zwanger te worden. Dit is beduidend lager dan de 85% van de vrouwen in de algemene populatie die binnen een jaar zwanger wordt.<sup>22</sup> In verband met



**FIGUUR** Cumulatieve kans op bevruchting voor niet-behandelde (—) en behandelde (- - -) mannen en voor niet-behandelde (—) en behandelde (- - -) vrouwen. Het verschil tussen behandelde en niet-behandelde vrouwen is statistisch significant (logrank-toets;  $p < 0,001$ ).

**TABEL 3** Hormoonwaarden van mannen en vrouwen die geïncludeerd waren in het onderzoek naar de langetermijneffecten van behandeling met geslachtshormonen voor groeiremming

studiepopulatie	algemene kenmerken		hormoonwaarden						
vrouwen	leeftijd in jaren; gemiddelde (SD)	BMI; gemiddelde (SD)	FSH in U/l; gemiddelde (SD)	LH in U/l; gemiddelde (SD)	AMH in µg/l; gemiddelde (SD)	inhibine-B in ng/l; gemiddelde (SD)	oestradiol in pmol/l; gemiddelde (SD)	testosteron in nmol/l; gemiddelde (SD)	antrale follikels; n (SD)
leeftijd: ≤ 40 jaar									
behandeld									
normogonadotroop (n = 79)	31,6 (4,5)	23,8 (3,6)	7,0 (2,5)	4,0 (2,0)	6,2 (4,7)	104,5 (54,8)	131,6 (111,4)	0,9 (0,5)	15,7 (6,1)
hypergonadotroop (n = 17)	32,7 (4,4)	23,4 (3,1)	<b>17,7 (12,9)*</b>	<b>6,7 (4,0)†</b>	<b>2,6 (2,5)*</b>	107,7 (64,1)	161,7 (85,9)	0,9 (0,4)	<b>11,5 (6,4)†</b>
PCOS (n = 7)	31,9 (3,3)	25,6 (4,4)	6,7 (1,3)	<b>6,1 (1,7)†</b>	<b>11,8 (5,6)†</b>	94,6 (34,1)	100,9 (36,6)	<b>1,4 (0,9)†</b>	<b>34,4 (13,4)*</b>
niet-behandeld									
normogonadotroop (n = 34)	31,3 (4,7)	23,9 (3,9)	7,4 (2,4)	4,2 (3,2)	7,6 (6,3)	101,8 (53,0)	125,9 (106,5)	0,8 (0,5)	17,5 (6,5)
hypergonadotroop (n = 3)	33,4 (5,1)	21,0 (1,4)	<b>18,3 (5,9)†</b>	4,5 (0,4)	<b>1,2 (1,5)†</b>	83,7 (28,0)	164,7 (58,9)	0,7 (0,3)	<b>11,3 (0,6)†</b>
PCOS (n = 3)	29,5 (2,8)	31,3 (11,4)	7,2 (3,5)	<b>8,3 (2,5)†</b>	<b>13,4 (3,0)†</b>	223,7 (236,8)	224,0 (161,7)	<b>1,6 (0,2)†</b>	<b>28,5 (7,8)†</b>
leeftijd: > 40 jaar									
behandeld									
normogonadotroop (n = 4)	44,7 (1,7)	24,9 (4,9)	8,4 (1,1)	4,3 (1,5)	3,2 (2,7)	83,3 (31,6)	159,5 (91,5)	1,1 (0,5)	10,3 (7,7)
hypergonadotroop (n = 12)	44,9 (2,4)	24,3 (2,8)	<b>34,9 (27,6)†</b>	<b>13,9 (11,6)†</b>	<b>0,4 (0,6)†</b>	<b>24,8 (20,4)†</b>	100,7 (67,1)	0,8 (0,5)	7,7 (8,1)
niet-behandeld									
normogonadotroop (n = 8)	42,3 (1,1)	24,0 (3,2)	7,3 (1,3)	3,0 (1,5)	3,7 (2,4)	116,3 (72,6)	139,9 (99,3)	0,8 (0,5)	13,0 (4,2)
hypergonadotroop (n = 7)	43,8 (2,0)	25,9 (4,4)	<b>21,0 (8,7)*</b>	<b>7,0 (4,7)†</b>	<b>0,5 (0,9)†</b>	<b>43,3 (26,3)†</b>	73,7 (44,9)	0,9 (0,4)	<b>5,0 (3,9)†</b>
mannen									
leeftijd in jaren; gemiddelde (SD)	BMI; gemiddelde (SD)	FSH in U/l; gemiddelde (SD)	LH in U/l; gemiddelde (SD)	inhibine-B in ng/l; gemiddelde (SD)‡	testosteron in nmol/l; gemiddelde (SD)‡	testesvolume in ml; gemiddelde (SD)	semencconcentratie in 10 <sup>6</sup> /ml; mediaan (spreiding)	semenmotiliteit in %; mediaan (spreiding)	
behandeld (n = 60)	35,3 (5,5)	25,6 (3,6)	5,3 (3,4)	3,5 (1,5)	177,1 (14,2)	<b>13,3 (1,8)§</b>	15,8 (3,9)	47,0 (2,0-316)**	50 (4-82)**
niet-behandeld (n = 56)	35,7 (6,8)	26,3 (3,7)	5,1 (2,6)	3,8 (1,5)	182,1 (16,9)	15,2 (1,9)	16,1 (3,6)¶	49,5 (0,2-213)††	53 (9-91)††

FSH = follikelstimulerend hormoon; LH = luteïniserend hormoon; AMH = anti-müller-hormoon; PCOS = polycysteus-ovariumsyndroom.  
\* Statistisch significant verschil met normogonadotrope vrouwen van dezelfde behandelcategorie (p < 0,001).  
† Statistisch significant verschil met normogonadotrope vrouwen van dezelfde behandelcategorie (p < 0,05).  
‡ Gecorrigeerd voor leeftijd, BMI en rookgedrag.  
§ Statistisch significant verschil met niet-behandelde mannen (p = 0,005).  
|| n = 59  
¶ n = 55  
\*\* n = 52  
†† n = 50



een uitblijvende zwangerschap zocht 43% van de behandelde vrouwen medische hulp en werd 28% behandeld met een vruchtbaarheidsbehandeling. Vrouwen die behandeld waren met geslachtshormonen, hadden een duidelijk verminderde kans op het krijgen van minimaal 1 levend geboren kind; 30% van de behandelde vrouwen met actieve kinderwens was ongewenste kinderloos en dit bestond gemiddeld al 40 maanden. Dit was onverwacht gezien de eerder beschreven minimale verschillen in het aantal levendgeborenen.<sup>10</sup> Hiermee lijkt bij behandelde vrouwen de vruchtbaarheid toch in het geding te zijn, omdat zij mogelijk minder kinderen kunnen krijgen dan gewenst.

Behandelde vrouwen hadden een 3 x hoger risico op beginnend ovarieel falen dan niet-behandelde vrouwen, bovendien was dit risico duidelijk hoger dan het achtergrondrisico in de algemene bevolking.<sup>21</sup> Deze vrouwen hadden zowel verhoogde FSH-waardes als verlaagde waardes van het anti-müller-hormoon (AMH). AMH in het serum is een betrouwbare marker voor het aantal primordiale follikels. AMH wordt uitsluitend door granulosa-cellen van ontwikkelende follikels geproduceerd tot vlak voordat een dominant follikel wordt geselecteerd.<sup>23</sup> Het lijkt daarom dat behandelde vrouwen een substantieel risico lopen op versnelde uitputting van de follikelvoorraad en daarbij mogelijk eerder in de overgang komen.

**Mannen** Behandelde mannen hadden een significant lagere testosteronwaarde dan niet-behandelde mannen, terwijl de LH-concentraties gelijk waren. Een mogelijke verklaring is een remmende werking van hoge doses geslachtshormonen op de hypofyse-gonaden-as waardoor een verminderde leydigcelgroei optreedt gedurende de puberteit.

Dat zou wellicht ook de correlatie kunnen verklaren tussen de leeftijd bij aanvang van de behandeling, het testisvolume en de inhibine-B- en FSH-waardes. Hoewel er nog geen sprake was van hypogonadisme (referentiewaarde: <8,7 nmol/l), benaderden de testosteronwaardes van behandelde mannen wél de klinisch relevante grenswaarde van 12,0 nmol/l, die geassocieerd is met lichte seksuele disfunctie.<sup>24-26</sup> Bovendien zal de testosteronwaarde met de jaren blijven dalen en bij behandelde mannen mogelijk eerder tot hypogonadisme leiden. Dit is relevant gezien de associatie met het metabool syndroom en met toegenomen fragiliteit van mannen ouder dan 65 jaar die lage testosteronwaardes hebben.<sup>27</sup>

De eerdere bevinding van marginaal verhoogde FSH-waardes bij behandelde mannen konden wij niet repliceren.<sup>9</sup> Mogelijk is deze associatie gemaskeerd door de leeftijdsgerelateerde stijging van FSH-waardes.<sup>28</sup> Omdat slechts 31% van de mannen deelnam aan de studie, moeten onze resultaten met enige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

**Invloed van lengte** Het is de vraag in hoeverre de grote lichaamslengte op zichzelf ook een bijdrage heeft geleverd aan de verminderde vruchtbaarheid, aangezien incidentie van beginnend ovarieel falen ook in de groep van niet-behandelde vrouwen verhoogd lijkt ten opzichte van de algemene populatie.<sup>21</sup> Het is onduidelijk of deze verhoogde incidentie intrinsiek is aan de grote lengte van de vrouwen of dat deze wordt veroorzaakt door een selectiebias bij een relatief klein aantal niet-behandelde vrouwen die geïncludeerd werden voor bepaling van ovarieële functie. Verder onderzoek zal dit moeten uitwijzen. Behandelde mannen en vrouwen hadden gemiddeld een grotere eindlengtevoorspelling en waren daardoor ook na behandeling uiteindelijk gemiddeld langer.<sup>7</sup> Er zou dus sprake kunnen zijn van confounding als lengte gerelateerd zou zijn aan vruchtbaarheid; een dergelijke relatie is tot op heden echter niet beschreven.

**Indicatiestelling** De indicatie voor behandeling van lange jongens en meisjes met hoge doses geslachtshormonen ter groeiremming is gebaseerd op psychosociale gronden.<sup>5</sup> In onze samenleving wordt lang zijn over het algemeen positief gewaardeerd; toch zijn er lange kinderen die hinder ondervinden van hun lengte. Zij voelen zich erg zichtbaar of worden gepest. Sommigen ontwikkelen copingmechanismen 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.<sup>5,8</sup> Er zijn in feite geen medische redenen voor behandeling van extreme lengte.

**Effectiviteit van behandeling** Naar het effect van de behandeling met geslachtshormonen op psychosociaal gebied en op de lengtereductie zijn nooit placebogecontroleerde studies uitgevoerd. De studies die wel verricht zijn, laten over het algemeen geen grote verschillen in uitkomsten op psychosociaal gebied zien. De studies gericht op de lengtereductie relateren het effect van de behandeling aan de eindlengtevoorspelling en zijn daarmee afhankelijk van de betrouwbaarheid van de gebruikte predictiemethode. Wanneer men rekening houdt met de predictiefout, blijkt het effect van behandeling in de orde van 2-7 cm; dit effect is duidelijk gerelateerd aan de botleeftijd, met individuele spreiding.<sup>8</sup> Bijwerkingen op de korte termijn zijn over het algemeen gering en geen reden om van behandeling af te zien.

**Langetermijneffecten van behandeling** Groeiremming met hoge doses geslachtshormonen geeft op de lange termijn een verhoogd risico op vruchtbaarheidsstoornissen bij vrouwen. De vruchtbaarheid neemt significant af en de kans op ongewenste kinderloosheid neemt daarmee toe. Vrouwen die behandeld zijn met geslachtshormonen, hebben een hoger risico op tekenen van versnelde ovari-

## LEERPUNTEN

ele veroudering en uitputting van de follikelvoorraad. Mogelijk is dit de reden van de verminderde vruchtbaarheid; verder onderzoek is noodzakelijk om dit op te helderen. De vruchtbaarheid en de semenkwaliteit van mannen die behandeld zijn met geslachtshormonen lijken daarentegen 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 hypogonadisme en dan testosteron-suppletie behoeven.

## CONCLUSIE

Wij verwachten dat voor veel meisjes de voordelen van lengtereductie niet zullen opwegen tegen het risico op verminderde vruchtbaarheid en mogelijk vervroegde overgang. Op basis van onze resultaten vinden wij het daarom niet verantwoord de behandeling van lange meisjes met hoge doses geslachtshormonen nog verder voort te zetten. Reeds behandelde vrouwen zouden op de hoogte moeten worden gebracht van het risico op verminderde vruchtbaarheid en geadviseerd moeten worden om een zwangerschap niet onnodig uit te stellen. Bij het uitblijven van de zwangerschap na 1 jaar van onbeschermde gemeenschap adviseren wij behandelde vrouwen om een gynaecoloog te consulteren voor nadere diagnostiek naar onder andere de ovariële reserve. Ook zou bij behandelde vrouwen die nog niet toe zijn aan vervulling van de kindervens de ovariële reserve gemeten kunnen worden door een AMH-bepaling. Bij normale waarden zou deze screening na 2 tot 3 jaar herhaald kunnen worden om te controleren of de reserve niet sterker

- Lange vrouwen die behandeld zijn met hoge doses geslachtshormonen om hun groei te remmen, hebben op latere leeftijd een verhoogd risico op vruchtbaarheidsstoornissen.
- De vruchtbaarheid van deze behandelde vrouwen is significant afgenomen en het risico op ongewenste kinderloosheid daarmee toegenomen.
- Behandelde vrouwen hebben een hoger risico op versnelde ovariële veroudering en uitputting van de follikelvoorraad.
- Behandelde mannen hebben significant lagere testosteronwaarden, wat mogelijk tot klachten kan leiden op latere leeftijd.

dan gemiddeld terugloopt. Bij jongens lijkt de behandeling vooralsnog veilig met de kanttekening dat lage testosteronwaarden op latere leeftijd tot klachten zouden kunnen leiden. Controle van de testosteronwaarde op latere leeftijd lijkt dan ook wenselijk.

Belangenconflict: S.L.S. Drop heeft subsidies ontvangen van Ace Pharmaceuticals, Ferring Pharmaceuticals en Eli Lilly. J.S.E. Laven heeft subsidies ontvangen van Ferring Pharmaceuticals, Genovum, Merck Serono, Organon, Serono en Schering Plough. Financiële ondersteuning: deze studie werd gefinancierd door Ace Pharmaceuticals, Ferring Pharmaceuticals en stichting "De Drie Lichten".

Aanvaard op 2 februari 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A3982

[➤ Meer op www.ntvg.nl/onderzoek](http://www.ntvg.nl/onderzoek)

## LITERATUUR

- 1 de Waal WJ, Torn M, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Aarsen RS, Drop SLS. Long term sequelae of sex steroid treatment in the management of constitutionally tall stature. *Arch Dis Child.* 1995;73:311-5.
- 2 Prader A, Zachmann M. Treatment of excessively tall girls and boys with sex hormones. *Pediatrics.* 1978;62:1202-10.
- 3 Zachmann M, Ferrandez A, Murset G, Gnehm HE, Prader A. Testosterone treatment of excessively tall boys. *J Pediatr.* 1976;88:116-23.
- 4 Fredriks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJ, et al. Continuing positive secular growth change in The Netherlands 1955-1997. *Pediatr Res.* 2000;47:316-23.
- 5 Drop SLS, de Waal WJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Sex steroid treatment of constitutionally tall stature. *Endocr Rev.* 1998;19:540-58.
- 6 Wettenhall HN, Cahill C, Roche AF. Tall girls: a survey of 15 years of management and treatment. *J Pediatr.* 1975;86:602-10.
- 7 De Waal WJ, Greyn-Fokker MH, Stijnen T, et al. Accuracy of final height prediction and effect of growth-reductive therapy in 362 constitutionally tall children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1206-16.
- 8 De Waal WJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Drop SLS. Hormonale behandeling van constitutioneel lange kinderen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1998;142:693-7.
- 9 De Waal WJ, Vreeburg JT, Bekkering F, et al. High dose testosterone therapy for reduction of final height in constitutionally tall boys: does it influence testicular function in adulthood? *Clin Endocrinol.* 1995;43:87-95.
- 10 Venn A, Bruinsma F, Werther G, et al. Oestrogen treatment to reduce the adult height of tall girls: long-term effects on fertility. *Lancet.* 2004;364:1513-8.
- 11 Hendriks AEJ, Boellaard WPA, van Casteren NJ, et al. Fatherhood in tall men treated with high-dose sex steroids during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:5233-40.

- 12 Hendriks AEJ, Laven JSE, Valkenburg O, et al. Fertility and Ovarian Function in High-Dose Estrogen-Treated Tall Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1098-105.
- 13 Van Heusden AM, Fauser BCJM. Activity of the pituitary-ovarian axis in the pill-free interval during use of low-dose combined oral contraceptives. *Contraception.* 1999;59:237-43.
- 14 WHO. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Fourth ed. Cambridge, UK. Cambridge University Press; 1999.
- 15 Anovulatory infertility. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod.* 1995;10:1549-53.
- 16 Rowe PJ, Comhaire FA, Hargreave TB, Mellows HJ. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge. Cambridge University Press; 1997.
- 17 Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19:41-7.
- 18 Baird DT, Collins J, Egozcue J, et al. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update.* 2005;11:261-76.
- 19 Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1998;69:1010-4.
- 20 Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril.* 2001;76:874-8.
- 21 Knauff EA, Eijkemans MJ, Lambalk CB, et al. Anti-Mullerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:786-92.
- 22 Evers JL. Female subfertility. *Lancet.* 2002;360:151-9.
- 23 Laven JSE, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, de Jong FH, Fauser BCJM. Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:318-23.
- 24 Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:381-94.
- 25 Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky K. Reference values. In: William's Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2002.
- 26 Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2670-7.
- 27 Cawthon PM, Ensrud KE, Laughlin GA, et al. Sex hormones and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3806-15.
- 28 Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:589-98.