

Kommentar

Kombinasjonsbehandling med veksthormon og GnRH-analog: Hva vet vi i dag om effekt på sluttlengde?

Robert Bjerknes¹, Pétur B. Júlíusson, Dagfinn Aarskog

Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben, Haukeland sykehus, 5021 Bergen

Innledning

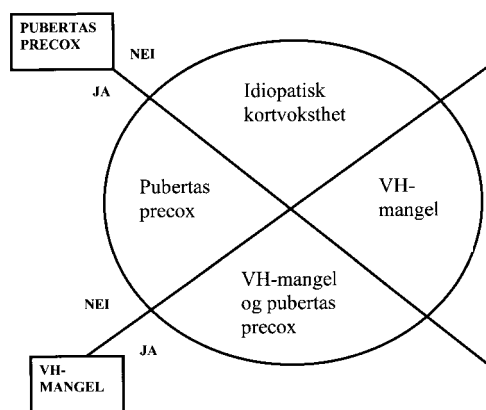
Kombinasjonsbehandling med veksthormon og GnRH-analog for å bedre tilvekst og øke sluttlengde har vært et meget omdiskutert behandlingsprinsipp de siste år, og senest på fjorårets ESPE-møte var temaet oppe på flere sesjoner. Ikke minst skyldes nok dette at det foreligger få større studier der effekten har vært fulgt over tid, og i tillegg at det i mange publiserte undersøkelser ikke inngår adekvate kontrollgrupper. Videre har man i debatten ofte blandet pasientgrupper og mulige indikasjoner på en slik måte at behandlingsformen har kommet i miskreditt også i tilfeller der det klart er indikasjon for slik behandling.

Bakgrunnen for denne kommentaren er en gjennomgang av alle publiserte studier som lot seg identifisere gjennom søk i databasene Medline og Pubmed frem til utgangen av mars 2001 der effekten av kombinasjonsbehandling med veksthormon og GnRH-analog på sluttlengde (eller "nær-sluttlengde") er rapportert.

Mulige pasientgrupper

Når pasientgrupper som kunne tenkes å ha nytte av kombinasjonsbehandling med veksthormon

og GnRH-analog skal forsøkes identifisert er det viktig å holde fast ved følgende: 1) Gjelder det pasienter som har reell veksthormonmangel eller ikke? og 2) Gjelder det pasienter som har reell sentral pubertas precox eller ikke?



Figur 1.

Inndeling av pasientgrupper som kan være aktuelle for kombinasjonsbehandling med veksthormon og GnRH-analog.

Om pasientene ikke har veksthormonmangel eller pubertas precox er de i denne sammenheng å betrakte som friske, og dermed blir den aktuelle pasientgruppen barn med idiopatisk kortvoksthet (Figur 1). For disse blir da spørsmålet om kombinasjonsbehandling kan øke sluttlengden. Tilsvarende om pasientene har veksthormonmangel, men ikke pubertas precox, øker da sluttlengden om det gis GnRH-

¹: Korrespondanse til:
Professor Robert Bjerknes
Barneklubben
Haukeland sykehus
5021 Bergen
Tlf: 55975250
Fax: 55975249
E-post: bjer@haukeland.no

analog i tillegg til substitusjonsbehandlingen med veksthormon? For pasienter med sentral pubertas precox, men som ikke har veksthormonmangel, blir slutt lengden større om det gis veksthormon i tillegg til pubertetsutsettende behandling? Og endelig – hva er effekten på slutt lengden av kombinasjonsbehandling av barn som har både veksthormonmangel og sentral pubertas precox, og som dermed etter vanlige kriterier skal ha slik behandling?

Idiopatisk kortvoksthet

Vi har nylig hatt en gjennomgang av status for veksthormonbehandling ved idiopatisk kortvoksthet i *Pediatrik Endokrinologi* (1). Konklusjonen som kan trekkes av flere internasjonale studier er at slik behandling ikke øker slutt lengden hos denne gruppen barn. I tråd med dette er idiopatisk kortvoksthet ikke en godkjent indikasjon for bruk av veksthormon, og i de tilfeller det likevel kan være aktuelt med prøvebehandling skal dette skje i henhold til tidligere vedtatt norsk konsensus (1).

Når det gjelder kombinasjonsbehandling med veksthormon og GnRH-analog av barn med idiopatisk kortvoksthet, så kunne vi identifisere tre publiserte studier der barna var fulgt til slutt lengde (2-4). Ingen av disse studiene hadde randomisert kontrollgruppe, og resultatene ble således vurdert opp mot predicted adult height (PAH). Samlet inngikk kun 29 jenter og 3 gutter i disse undersøkelsene. Behandlingen startet ved 10 til knapt 12 års alder og varte i 2-4 år. I to av studiene ble slutt lengden ikke forskjellig fra PAH ved oppstart av kombinasjonsbehandlingen (2,3). I den tredje fant man at slutt lengden ble signifikant større enn PAH før kombinasjonsbehandling, og at høyde SDS for benkjernealder økte fra -1,81 til -0,85 (4). En slik respons er i seg selv betydelig, men det var stor individuell variasjon mellom individene i gruppen og i tillegg altså ingen randomisert kontrollgruppe. Forfatterne konkluderer selv med at funnet må etterprøves med nye og større studier. Det er også verdt å merke seg at pasientene i den siste studien var jenter som hadde fått utsatt sin pubertet slik at de ved knappe 15 års alder fortsatt hadde pubertetsarrest (4). Hva dette gjorde med deres selvfølelse og hvilke seneffekter behandlingen evt. kan ha på skjelettet er uavklart.

Veksthormonmangel og manglende eller normalt innsettende pubertet

Alvorlig veksthormonmangel hos barn er ikke vanskelig å diagnostisere, og når diagnosen er etablert skal substitusjonsbehandling startes uten opphold og etter vanlige retningslinjer (5). All erfaring viser at om veksthormonmangelen påvises tidlig, det benyttes vanlige substitusjonsdoser og compliance er god vil disse barna oppnå en slutt lengde som ligger nær den genetiske mål høyden og vel innefor normal variasjon for befolkningen (6,7). Således er det ikke indikasjon for tillegg av GnRH-analog ved isolert ukomplisert veksthormonmangel.

Dersom alvorlig veksthormonmangel imidlertid har vært oversett svært lenge, og den for eksempel først stilles i pubertetsalder, kunne det tenkes at tillegg av GnRH-analog kunne øke slutt lengden. Denne hypotesen er testet i en studie publisert i fjor der 17 pubertale barn med veksthormonmangel ble randomisert til å få veksthormon alene eller veksthormon pluss GnRH-analog (8). Kronologisk alder ved inklusjon var 14,3 år, og gjennomsnittlig behandlingstid var 3 år. På inklusjonstidspunktet var lengden -4 SDS, mens nær-slutthøyde for veksthormon- og kombinasjonsbehandlingsgruppene var henholdsvis -2,7 SDS og -1,3 SDS. Selv om forfatterne konkluderer med at studien kan indikere at pubertetarrest kan øke slutt lengden hos veksthormonbehandlede pubertale barn med veksthormonmangel, reiser den en rekke etiske problemstillinger. Barna var ved behandlingsslutt i gjennomsnitt vel 17 år, og de hadde da vært uten pubertetstvikling i 3 år, med det dette kunne bety for psykososialt velvære og for mulig skjelett påvirkning.

Pubertas precox uten samtidig veksthormonmangel

Selv om det har vært en del diskusjon den siste tid på basis av rapporter fra USA om en trend mot tidligere spontan pubertet hos jenter (9), gjelder fortsatt våre veletablerte definisjoner av pubertas precox i klinisk praksis. Hos jenter er det således vanlig å si at pubertas precox er tilstede om det er pubertetstegn for 8 års alder

eller om menarche opptrer før 9 års alder. Tilsvarende vil pubertas precoc hos en gutt gjerne defineres som pubertetstegn før 9 års alder.

Sentral pubertas precoc behandles i dag med GnRH-analoger. Denne behandlingen vil effektivt bremse opp pubertetsutviklingen slik at bl.a. vekstakselerasjonen reduseres, brystutviklingen avtar og menstruasjonen opphører. Når det gjelder effekt på vekst og sluttlengde hos jenter med sentral pubertas precoc synes det nå avklart at det for behandling med GnRH-analog alene går en aldersgrense mellom 6 og 8 år for når slik behandling gir gevinst på sluttlengden (10-14). Eller sagt på en annen måte, om behandling startes før 6 års alder er det svært sannsynlig at GnRH-analogen gjør at barna kan ta ut mer av sitt genetiske potensiale og at sluttlengden øker (10,11,14). På den annen side vil start av behandling etter 8 års alder neppe øke sluttlengden (12,13). I aldersgruppen mellom 6 og 8 år vil nok de fleste ha en viss positiv effekt på sluttlengden, men gevinsten vil generelt være liten og kan variere mye. Det skal presiseres at det i noen tilfeller selsvagt kan være aktuelt med GnRH-analogbehandling selv i en alder der en jente definisjonsmessig ikke har pubertas precoc (for eksempel tidlig pubertet ved samtidig psykomotorisk retardasjon, store psykiske problemer og lignende). I slike tilfeller må det utvises stor forsiktighet med å forespeile foreldre eller barn at behandlingen gir vekstgevinst.

I diskusjonen omkring behandlingsindikasjonen hos jenter med sentral pubertas precoc er det videre viktig å minne om en ikke sjelden normal variant med langsomt progredierende pubertet som ikke trenger behandling med GnRH-analog (15,16).

For gutter med sentral pubertas precoc foreligger det mer sparsomme data. Imidlertid tyder enkelte studier på at effekt på sluttlengden av GnRH-analogbehandling kan være vel så god hos gutter som hos jenter, særlig hos de yngste (17,18). Samlet sett det trolig likevel lite å vinne vekstmessig med slik behandling ved pubertetsstart etter 9 års alder hos gutter. Paradoksalt nok foreligger det i dag kun en publisert rapport om effekt på sluttlengde av kombinasjonsbehandling med GnRH-analog og veksthormon hos jenter med sentral pubertas precoc (19). Ikke desto mindre blir slik behandling foreskrevet her til lands og i utlan-

det til både gutter og jenter som oppfattes til å være tidlig ute med puberteten. I den aktuelle studien ble 10 jenter med pubertas precoc behandlet med GnRH-analog alene, mens 10 andre fikk kombinasjonsbehandling (19). Tillegg av veksthormon gav en signifikant større sluttlengde enn PAH, men sluttlengden ble bare 3,5 cm høyere enn i gruppen som ble behandlet med GnRH-analog alene. En hovedinnvending mot denne studien er at den ikke var randomisert. I tillegg er det grunn til å merke seg at jentene på diagnosetidspunktet ved om lag 6 års alder hadde svært liten akselerasjon av benkjernemodningen. På bakgrunn av dette kan det reises spørsmål om flere av disse jentene ikke ville fylle det vanlige kriteriene for reell sentral pubertas precoc, men heller ha en såkalt "thelarche variant", en tilstand som ikke påvirker sluttlengden. I tråd med dette skjedde det ingen ytterligere akselerasjon av skjelettalderen i de vel ett og et halvt årene som gikk fra diagnosetidspunktet til behandling med GnRH-agonist ble startet (19).

Flere studier er imidlertid underveis (20), og det vil trolig i løpet av noen år bli mer avklart om kombinasjonsbehandling med GnRH-analog og veksthormon har en plass ved sentral pubertas precoc uten at det samtidig foreligger veksthormonmangel. Det er likevel grunn til å merke seg den kliniske erfaring at det blant barn som behandles for sentral pubertas precoc med GnRH-analog er noen få som etter en tid flater signifikant av i tilvekst. Med støtte i dyrestudier (21), har dette vært hevdet å være forårsaket av suppresjon av veksthormonaksen. Det er imidlertid også mulig at behandlingen i alle fall hos jenter undertrykker de normale prepubertale nivåene av østrogenen en i slik grad at dette kan hemme tilveksten. Foreløpig data kan tyde på at en minidose østrogenen kan normalisere veksten i slike tilfeller, og at dette muligens kan være vel så effektivt som å gi tillegg av veksthormon (22).

Pubertas precoc og veksthormonmangel

Pasienter som har fått strålebehandling mot kraniet har en økt risiko for utvikling av veksthormonmangel, pubertas precoc og andre hypofysære utfall (23,24). I tillegg er det klare data som indikerer at pubertetsutviklingen hos

disse pasientene går raskere enn ved normal pubertet. Hos de pasienter som har fått de høyeste stråledosene kan også den tidlige puberteten etterfølges av gonadotropinmangel og pubertetsarrest. Svein Kolmannskog og medarbeidere har nylig gitt en god oversikt over dette feltet i *Pediatrisk Endokrinologi* som bl.a. illustrerer viktigheten av langvarig oppfølging av vekst og endokrine parametere hos barn som har blitt behandlet for kreft med strålebehandling mot kraniet og med cytostatika (23).

Det er liten tvil om at veksthormonmangel og sentral pubertas precox skal behandles med henholdsvis veksthormon i substitusjonsdoser og GnRH-analog uansett årsak (23-27). Det som imidlertid er mer uklart er hva slutt lengden blir med slik behandling, hvilke faktorer som er viktigst for resultatet og om det skal settes andre grenser for når det er grunnlag for å gi behandling med GnRH-analog dersom barna har gjennomgått kreftbehandling (for eksempel strålebehandling mot ryggmargen) som kan påvirke gjenværende vekstpotensiale (25,27). I en studie fra 1997 undersøkte Adan og medarbeidere slutt lengden til 24 pasienter med veksthormonmangel og tidlig pubertet der de fleste hadde hatt kreft og 20 hadde fått strålebehandling mot kraniet (25). Resultatene viste at selv om pasientene ikke oppnådde sin genetiske mål høyde, fikk de en slutt lengde som svarte til PAH ved starttidspunktet for behandlingen (-0,5 SDS) (25).

Bivirkninger av kombinasjonsbehandling

Det er generelt få bivirkninger av henholdsvis substitusjonsbehandling med veksthormon og behandling med GnRH-analog. Det er også sett få korttidsbivirkninger av kombinasjonsbehandling, men en rapport om utvikling av polycystiske ovarier hos jenter med pubertas precox gir grunn til forsiktighet (28). I og med at

det er så få publiserte studier der barna er fulgt over lengre tidsrom må det fortsatt ases som uavklart om kombinasjonsbehandling med veksthormon og GnRH-analog kan gi langtidsbivirkninger.

Konklusjoner

- Det er hittil ikke dokumentert at kombinasjonsbehandling med veksthormon og GnRH-analog øker slutt lengden hos barn med *idiopatisk kortvoksthet*. Kombinasjonsbehandling bør derfor kun gis ved denne tilstand dersom pasienten inngår i kontrollerte, randomiserte studier.
- Nytte av kombinasjonsbehandling ved *veksthormonmangel* i prepuberteten eller ved normalt innsettende pubertet er ikke dokumentert, og følgelig bør slik behandling heller ikke gis ved denne tilstand med mindre pasientene inngår kontrollerte, randomiserte studier.
- *Sentral pubertas precox* skal behandles med GnRH-analog, og i dagens situasjon er det ikke vist at tillegg av veksthormon øker slutt lengden ut over det som kan oppnås med GnRH-analog alene. Hos de enkelte få pasienter som viser klar avflating i tilvekst under pågående behandling med GnRH-analog bør det avklares om barnet har samtidig veksthormonmangel. Ut over dette bør kombinasjonsbehandling kun gis som ledd i kontrollerte, randomiserte studier.
- Samtidig *veksthormonmangel* og *sentral pubertas precox* skal behandles med veksthormon i substitusjonsdoser og GnRH-analog.
- Det er fortsatt uavklart om kombinasjonsbehandling med veksthormon og GnRH-analog kan gi uønskede langtids effekter.

Referanser

1. Aarskog D, Bjerknes R. Veksthormonbehandling ved idiopatisk kortvoksthet. *Pediatrik Endokrinologi* 2000;14:5-15.
2. Balducci R, Toscano V, Mangiantini A, et al. Adult height in short normal adolescent girls treated with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3596-600.
3. Lanes R, Gunczler P. Final height after combined growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogue therapy in short healthy children entering into normal timed puberty. *Clin Endocrinol* 1998;49:197-202.
4. Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, Segni M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:619-22.
5. Aagenes Ø, Aarskog D, Dahl-Jørgensen K, et al. Indikasjoner for veksthormonbehandling i Norge. *Pediatrik Endokrinologi* 1993;7:34.
6. Hintz RL. Final height of growth hormone-treated patients with growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88:70-1.
7. Cutfield W, Lindberg A, Albertsson-Wikland K et al. Final height in idiopathic growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88:72-5.
8. Mericq MV, Eggers M, Avila A, Cutler GB Jr, Cassola F. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: Results of a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:569-73.
9. Klein KO. Precocious puberty: Who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:411-4.
10. Kletter GB, Kelch RP. Clinical review 60: Effects of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:331-4.
11. Carel JC, Roger M, Ispas S, et al. Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: Importance of statural growth after interruption of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1973-8.
12. Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. *Arch Dis Child* 1999;81:329-32.
13. Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, et al. Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: A randomized long-term pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3575-8.
14. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: Final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4583-90.
15. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressing puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:415-23.
16. Leger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr* 2000;137:819-25.
17. Galluzzi F, Salti R, Bindi G, Pasquini E, La Cauza C. Adult height comparison between boys and girls with precocious puberty after long-term gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy. *Acta Paediatr* 1998;87:521-7.
18. Rizzo V, De Sanctis V, Corrias A, et al. Factors influencing final/near-final height in 12 boys with central precocious puberty treated with gonadotrophin-releasing hormone agonists. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:781-6.
19. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matrionola M, Cerrone F. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotrophin-releasing hormone analogues and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:449-52.
20. Tuvemo T, Gustafsson J, Proos LA, et al. Growth hormone treatment during suppression of early puberty in adopted girls. *Acta Paediatr* 1999;88:928-32.

21. Gevers EF, Wit JM, Robinson IC. Effects of long-term gonadotrophin-releasing hormone analog treatment on growth, growth hormone (GH) secretion, GH receptors and GH-binding protein in the rat. *Pediatr Res* 1998;43:111-20.
22. Lampit M, Golander A, Hochberg Z. Prepubertal estrogen replacement during GnRH agonist (GnRH) therapy in central precocious puberty (CPP). *Hormone Res* 2000;53 (Suppl. 2):19.
23. Kolmannskog S, Hæreid PE. Vekstforstyrrelser og endokrine forstyrrelser ved barnekreft. *Pediatrisk Endokrinologi* 2000;14:47-53.
24. Sklar CA. Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:489-503.
25. Adan J, Souberbielle JC, Zucker JM, Pierre-Kahn A, Kalifa C, Brauner R. Adult height in 24 patients treated for growth hormone deficiency and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:229-33.
26. Clarson CL, Del-Maestro RF. Growth failure after treatment of pediatric brain tumors. *Pediatrics* 1999;103:E37.
27. Adan L, Sainte-Rose C, Souberbielle JC, Zucker JM, Kalifa C, Brauner R. Adult height after growth hormone (GH) treatment for GH deficiency due to cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:14-9.