

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25894>

Please be advised that this information was generated on 2019-03-20 and may be subject to change.

# Geassisteerde voortplanting: medicijnen en technieken

Dr. A.M.M. Wetzels

*klinisch embryoloog*

Dr. I.J.M. Duijkers

*IVF-arts*

Dr. D.D.M. Braat

*gynecoloog, Afdeling Obstetrie en*

*Gynecologie, Academisch Ziekenhuis*

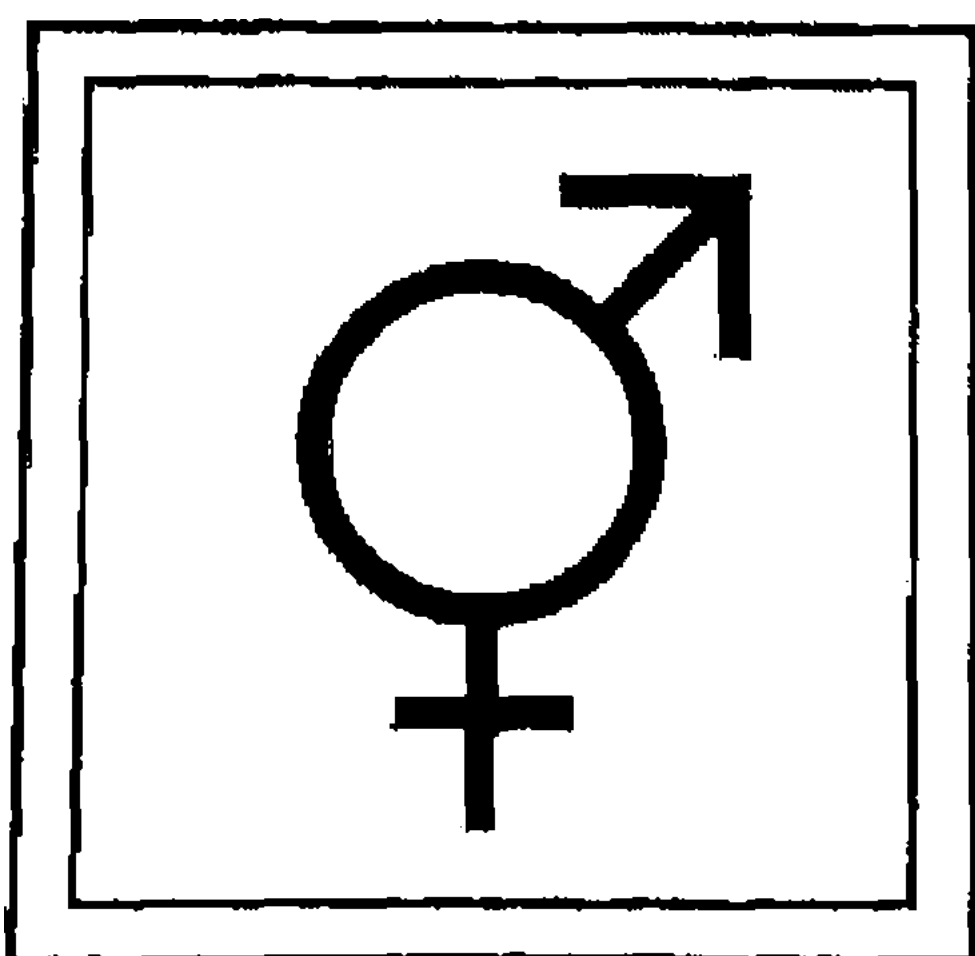
*Nijmegen St.-Radboud, Nijmegen*

B.J.N. Wetzels-van Drunen

*huisarts, Nijmegen*

De introductie van twee nieuwe medicijnen met recombinant DNA-technieken én de intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) hebben de infertiliteitsproblemen zowel bij de vrouw als bij de man weer een stapje dichterbij een oplossing gebracht. (Tijdschr Huisartsgeneeskd 1997; 14(4): 108-13.)

*Sleutelwoorden: infertiliteit, intra-cytoplasmatische sperma-injectie, intra-uteriene inseminatie, in-vitrofertilisatie, ovariële stimulatie.*



**R**ecent zijn twee nieuwe medicijnen (Puregon en Gonal-F) geïntroduceerd, die voorgeschreven zullen worden in de voortplantingsgeneeskunde. Het betreft Follikel Stimulerend Hormoon (FSH)-preparaten die ontwikkeld zijn met recombinant DNA-technieken en daardoor een grotere mate van zuiverheid, beschikbaarheid, veiligheid en (mogelijk) werkzaamheid hebben dan de bestaande, uit urine afkomstige preparaten [humaan menopauzaal gonadotropine (hMG) of hieruit gezuiverd FSH] (tabel 1). Daarnaast heeft de introductie van intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) recentelijk een doorbraak betekend voor de behandeling van mannelijke infertiliteit.

Deze twee ontwikkelingen vormden de aanleiding voor het schrijven van dit artikel, waarin een overzicht wordt gegeven van de geassisteerde voortplantingstechnieken en de daarbij gebruikte medicijnen; dit in relatie tot de oorzaak van ongewenste kinderloosheid.

## SELECTIE VAN PATIËNTEN

Patiënten met een onvervulde kindervens zullen na verloop van tijd allereerst hun huisarts raadplegen. Deze kan na het afnemen van een anamnese, het verrichten van lichamelijk onderzoek en het uitvoeren van een aantal tests [basale temperatuurcurve (BTC),

postcoitumtest (PCT), semenanalyse (SA)] een afwachtende houding aannemen of besluiten tot verwijzing naar een gynecoloog.<sup>1</sup> Een afwachtende houding, tot één jaar onbeschermd coïtus, is gerechtvaardigd, indien:

- de menstruele cyclus regelmatig is (26-35 dagen)
- de genoemde tests een normale uitslag geven
- er geen verdenking is op tuba-pathologie, adhesies en/of uterusanomalieën
- de leeftijd van de vrouw niet te hoog is (boven 36 jaar nemen de kansen op zwangerschap met en zonder geassisteerde voortplanting snel af).

In alle andere gevallen ligt een verwijzing naar de gynecoloog, en bij azoöspermie de uroloog, voor de hand.

Naar aanleiding van eigen bevindingen zal de gynecoloog een therapie instellen of alsnog afwachten. Bij onbegrepen infertiliteit wordt, met uitzondering van de vrouwen boven de 35 jaar, een termijn van drie jaar onbeschermd coïtus aangehouden, alvorens men begint met geassisteerde voortplanting.

Veel patiënten zullen uiteindelijk te maken krijgen met ovariële stimulatie al dan niet gecombineerd met andere geassisteerde voortplantingstechnieken. De te onderscheiden diagnosen hiervoor zijn onder meer hormonale stoornissen [bijvoorbeeld

TABEL 1.  
Belangrijkste medicijnen in voortplantingsgeneeskunde.

Stofnaam	Werking	Merknamen
Clomifeencitraat	Antioestrogeen	Clomid
Tamoxifen	Antioestrogeen	Nolvadex
LHRH (luteïniserend hormoon releasing hormoon)	Stimulatie van FSH/LH-afgifte door hypofyse	Lutrelif, HRF
LHRH-a (LHRH-agonist)	Suppressie van FSH/LH-afgifte door hypofyse	Decapeptyl, Suprefact, Suprecur, Synarel, Lucrin
hMG (humaan menopauzaal gonadotropine; uit urine postmenopauzale vrouwen)*	Stimuleert follikelgroei; bevat FSH en LH	Humegon, Menogon
Gezuiverd hMG (als hMG, maar verder gezuiverd)*	Stimuleert follikelgroei; vrijwel zuiver FSH	Metrodin-HP
rhFSH (recombinant humaan follikelstimulerend hormoon)*	Stimuleert follikelgroei; zuiver FSH	Puregon, Gonal-F
hCG (humaan choriogonadotropine; uit urine zwangere vrouwen)*	Stimuleert LH-piek (ovulatieinductie); ter ondersteuning van luteale fase na IVF	Pregnyl, Profasi
Progesteron	Ondersteuning luteale fase	Progestan
Oestrogenen	Prepareren endometrium	Progynova

\* Voor overzicht zie Merkus, 1996.<sup>10</sup>

amenorroe van (supra)hypofysaire origine, polycysteus ovariumsyndroom (PCO) of corpus-luteum-insufficiëntie], andrologische oorzaken, tubopathologie en onbegrepen infertiliteit.

### OVARIËLE STIMULATIE

Er bestaan verschillende protocollen voor het stimuleren van ovariële follikelgroei. Deze protocollen kunnen worden ondergebracht in twee categorieën: ovulatie-inductie en ovariële hyperstimulatie. In de regel wordt een ovulatie-inductieschema gebruikt bij anovulatie. Het beleid is erop gericht om één follikel tot volledige rijping te brengen. Al naargelang de diagnose wordt hierbij gebruikgemaakt van clomifeencitraat, pulsatiel (d.w.z. met een pompje pulsgewijs) toegediend luteïniserend hormoon re-

leasing hormoon (LHRH), gonadotropinen, of een combinatie van deze medicijnen. De cyclus waarin deze medicijnen worden toegediend, wordt nauwkeurig echoscopisch en hormonaal (oestrogenen) gevolgd, opdat er niet te veel follikels tot rijping komen. Is dat wel het geval, dan zal met de behandeling worden gestopt en zal de patiënt onbeschermd coïtus worden afgeraden ter voorkoming van meerlingzwangerschap.

Ovariële hyperstimulatie is gericht op de ontwikkeling van meerdere rijpe follikels. Hierbij wordt gebruikgemaakt van dezelfde medicijnen, echter in andere doseringen en toedieningsschema's. Ovariële hyperstimulatie wordt alleen gebruikt als voorbereiding op intra-uteriene inseminatie (IUI) of in-vitro-fertilisatie (IVF).

### OVULATIE-INDUCTIE

#### Clomifeencitraat

Clomifeencitraat is het middel van eerste keus ingeval van anovulatoire cycli met een normogonadotrope, normo-oestrogene status (bijvoorbeeld PCO).

Het middel wordt voorgeschreven voor 5 dagen (beginnend op cyclusdag 3, 4 of 5). Het heeft een antioestrogene werking, waardoor een stijging van het endogene FSH wordt bewerkstelligd. Het risico op multifolliculaire groei is beperkt; het percentage meerlingen is, vergeleken met andere medicatie, laag en betreft dan nog hoofdzakelijk tweelingen. Voor het vaststellen van een goede respons en ter voorkoming van meerlingen wordt cyclusmonitoring geadviseerd.

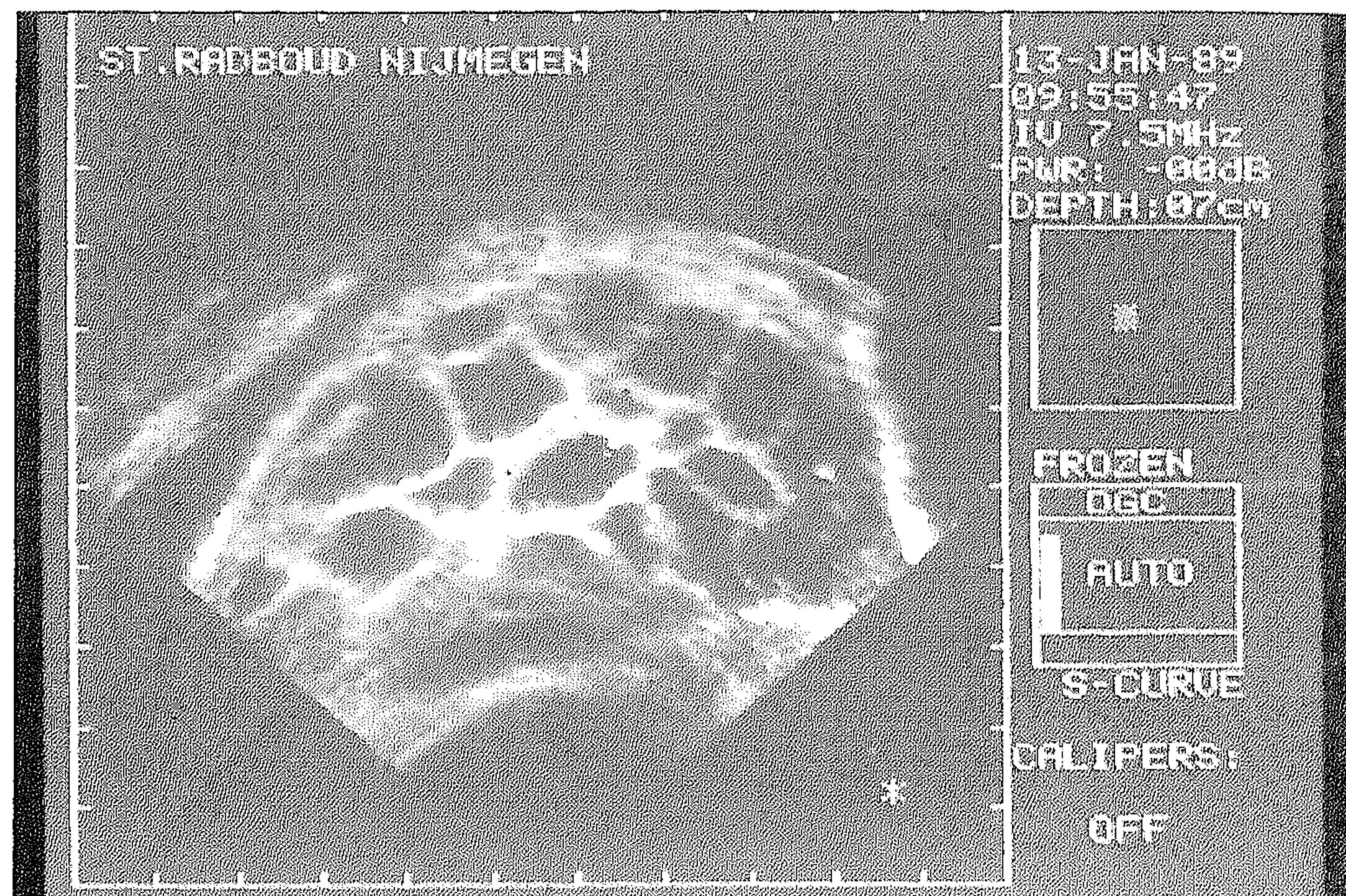
**LHRH**

Bij hypogonadotrope, hypo-oestrogene ovulatiestoornissen wordt in eerste instantie LHRH pulsatieel toegediend. Het hormoon wordt normaal in de hypothalamus gevormd en stimuleert de afgifte van LH en FSH door de hypofyse. Er wordt normaal gesproken begonnen met een lage pulsdosis, waarbij de eerste cyclus echoscopisch en hormonaal (oestrogenen) wordt gevolgd. Indien tijdens de eerste cyclus een adequate reactie optreedt, is ook hier bewaking tijdens volgende cycli meestal overbodig. Bij juiste toepassing van deze behandeling kan een zwangerschapspercentage van circa 20% per cyclus worden behaald.<sup>2</sup> Het meerlingrisico was vroeger vrij hoog als gevolg van te hoge doses, maar is tegenwoordig niet hoger dan bij clomifeencitraattherapie (circa 5% van de zwangerschappen). Bij PCO-patiënten blijkt het zwangerschapscijfer met pulsatiele LHRH-toediening dusdanig laag te zijn dat PCO geen indicatie meer is voor deze behandeling.

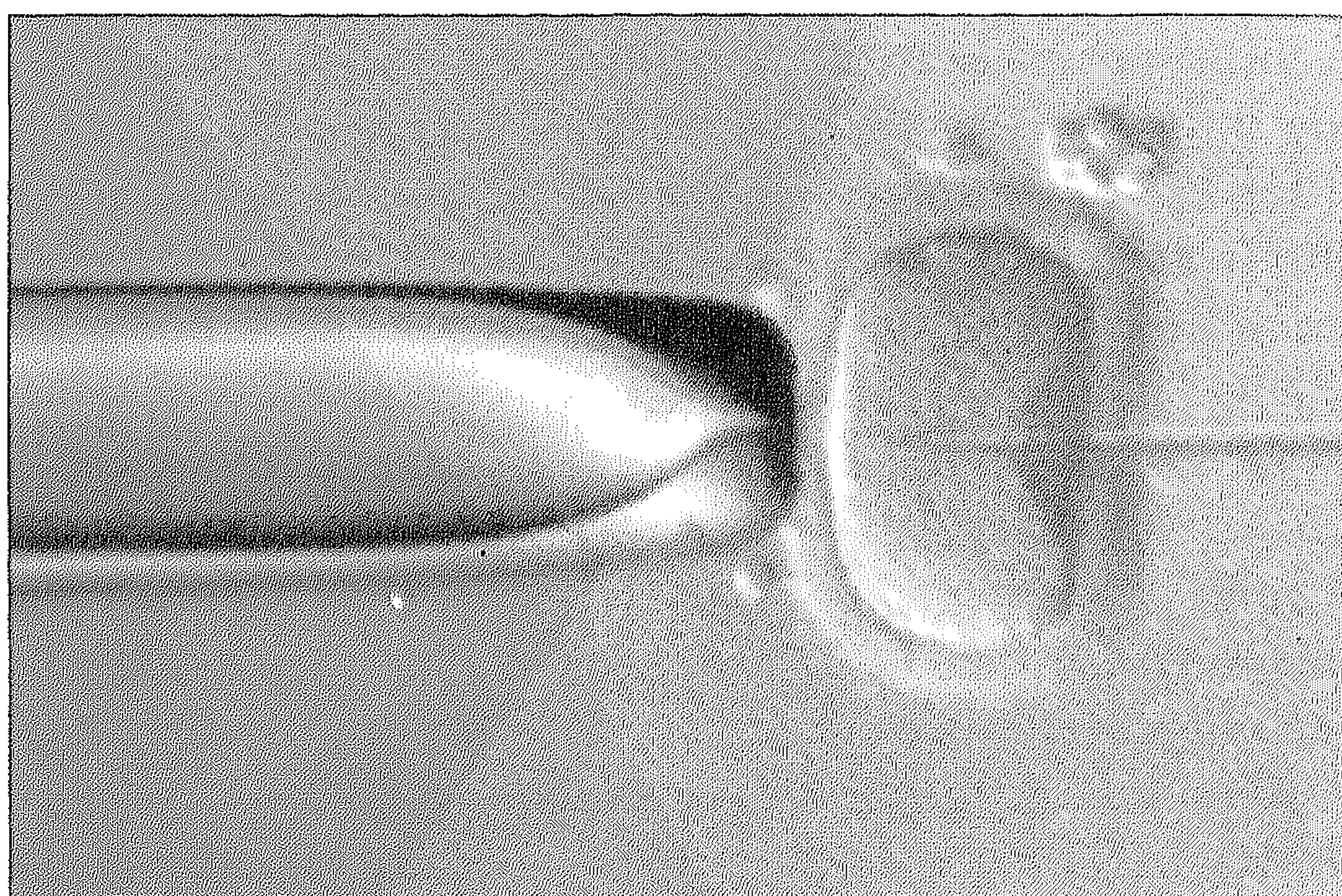
**Gonadotropinen**

De enige gonadotropinen die tot nog toe in de voortplantingsgeneeskunde werden gebruikt, zijn hormonen geïsoleerd uit urine van postmenopauzale en zwangere vrouwen, zoals humaan menopauzaal gonadotropine (hMG, bestaande uit FSH en LH) en humaan choriogonadotropine (hCG). Sinds kort zijn er tevens recombinant humaan FSH-(rhFSH-)preparaten (Puregon en Gonal-F). Dit rhFSH is geïsoleerd uit het kweekmedium van in vitro gekweekte ovariumcellen van de Chinese hamster, waarin het gen voor hFSH is ingebouwd.

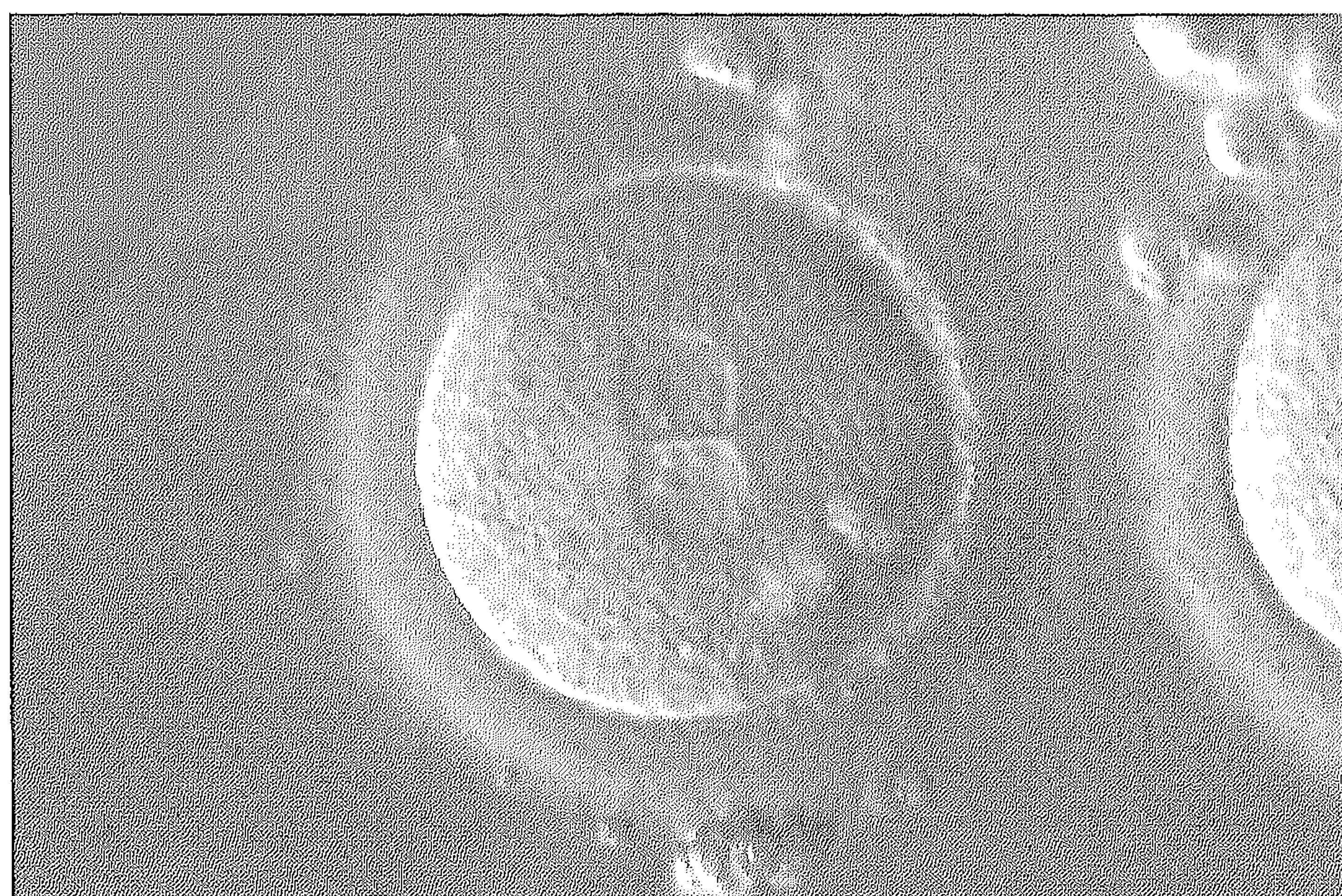
*Figuur 1. Echo van ovarium na stimulatie.*



*Figuur 2. ICSI in uitvoering.*



*Figuur 3. Eerste celdeling van een bevruchte eicel.*



Behandeling met hMG (of rhFSH) in combinatie met hCG wordt gebruikt bij patiënten die niet reageren op bovenstaande methoden en bij patiënten met een corpus-luteuminsufficiëntie.

Bij de hMG/hCG-behandeling wordt de follikelgroei gestimuleerd door de FSH-activiteit van hMG, waarbij monofolliculaire groei wordt nagestreefd. Met echoscopie en oestrogeenbepalin-

gen wordt de follikelgroei gevolgd en het tijdstip voor ovulatie bepaald. De ovulatie wordt geïnduceerd door toediening van hCG. Circa 36 uur na toediening van hCG zal de ovulatie plaatsvinden en rond dit tijdstip spreekt men dus coïtus of inseminatie af.

Het risico op het ontstaan van meerlingzwangerschappen is bij het gebruik van gonadotropinen relatief groot. Goede bewaking van de cyclus is dus noodzakelijk. Gedurende de stimulatie kan naar aanleiding van de resultaten van echoscopie en oestrogeenbepaling de dosis hMG worden verhoogd (step up) of verlaagd (step down). Bij het step-down-schema begint men met een relatief hoge dosis hMG. Zodra er follikelgroei is waar te nemen, verlaagt men deze dosis. Het step-up-schema gebruikt men tegenwoordig het meest en hiermee bewandelt men de omgekeerde weg.

Men kan de behandeling met hMG/hCG eventueel combineren met toediening van LHRH-analogen (LHRH-a). De toediening van LHRH-a leidt, na een initiële stijging van FSH-afgifte, tot extreme remming van de afgifte van FSH en LH, omdat de hypofyse ongevoelig wordt voor endogeen LHRH. Hierdoor voorkomt men endogene (prema-  
ture) LH-pieken. Het gebruik van hMG/hCG in combinatie met LHRH-a is meestal geen eerste keus bij ovulatie-inductie, omdat het tot een verhoogde kans op multifolliculaire groei leidt.

## Ovariële hyperstimulatie

Ovariële hyperstimulatie wordt toegepast bij IUI en IVF. Het doel van de stimulatie is het opwekken van multifolliculaire groei, waar-

door de kans op succes van deze behandelingen toeneemt. Men maakt gebruik van hMG (of rhFSH) en hCG, eventueel in combinatie met LHRH-a.

Idealiter komen bij een IUI-behandeling circa 2-3 follikels tot ontwikkeling. Bij IVF wordt gemikt op circa 10 follikels. Bij een lager (< 7) aantal zal de zwangerschapskans dalen; zijn er te veel follikels, dan is er het risico op het ovariële-hyperstimulatiesyndroom, hetgeen ernstige gevolgen kan hebben voor de patiënte. Dit hyperstimulatiesyndroom kenmerkt zich door bloedindikking, overmatige ascites en oligurie. De vrouw kan klagen over een opgezette buik, buikpijn, misselijkheid en gewichtstoename. Zij heeft de instructie gekregen om bij dergelijke klachten direct het IVF-team te consulteren.

In een hyperstimulatieschema voor IVF gebruikt men meestal LHRH-a en hMG/hCG. LHRH-a dient men via injecties of een neusspray toe vanaf dag 21 van de cyclus, voorafgaande aan de IVF-cyclus. Na circa 10 dagen is, normaal gesproken, een hypo-oestrogene status bereikt en kan de stimulatie met hMG (of rhFSH) beginnen. De stimulatie wordt nauwkeurig gevolgd (echoscopie en oestrogeenbepaling) en duurt gemiddeld circa 11 dagen. Op het moment dat er voldoende, rijpe follikels aanwezig zijn, dient men hCG toe en circa 36 uur later (net voor de ovulatie) verricht men een follikelpunctie.

## IUI

De indicaties voor IUI zijn cervixafwijkingen, andrologische infertiliteit (matige oligo-asthenoterato-zoöpermie) of onbegrepen

infertiliteit. Meestal wordt IUI gecombineerd met een gecontroleerde ovariële hyperstimulatie om de kans op zwangerschap te vergroten. De toegevoegde waarde van hyperstimulatie staat echter vooral bij onbegrepen infertiliteit ter discussie.<sup>3,4</sup> De zwangerschapskans na IUI is gemiddeld circa 8% per cyclus, maar is sterk afhankelijk van de indicatie.<sup>5</sup>

## IVF en ICSI

IVF past men bij alle vormen van infertiliteit toe als laatste behandelingsmethode. De patiënten worden volgens eerdergenoemd schema gestimuleerd, waarna er een follikelpunctie volgt. Na de follikelpunctie isoleert men eicellen uit het follikelvocht en incubiert men deze in het laboratorium. Enkele uren na de follikelpunctie vindt inseminatie plaats met circa 100.000 goed beweeglijke zaadcellen. Per eicel levert dit een bevruchtungskans op van circa 65%. Na bevruchting treden de eerste klievingsdelingen op en enkele dagen na de punctie worden maximaal twee à drie embryo's via een catheter in de uterus geplaatst. Eventueel resterende embryo's van goede kwaliteit kan men invriezen voor een embryotransfer (ET) in een volgende cyclus.

De resultaten van IVF zijn vooral afhankelijk van de indicatie, de leeftijd van de vrouw, het aantal en de kwaliteit van de beschikbare embryo's. Gemiddeld bedraagt het aantal doorgaande zwangerschappen per aangevangen stimulatie circa 15%. Patiënten bij wie het mogelijk is embryo's in te vriezen, hebben een extra kans om zwanger te worden. Deze bedraagt circa 10% per ET van ontdooide embryo's.

Beduidend slechtere resultaten worden behaald bij andrologische indicatie, hogere leeftijd (> 36 jaar) van de vrouw en slechte embryokwaliteiten.

Voor wat betreft de andrologische indicatie, bestaat er sinds enkele jaren de mogelijkheid tot het uitvoeren van intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI). Binnen een IVF-procedure met micromanipulatie-apparatuur injecteert men bij deze techniek één zaadcel per eicel. De indicatie voor ICSI is een zeer slechte spermakwaliteit (minder dan 1 miljoen beweeglijke zaadcellen per ejaculaat) of het uitblijven van fertilisatie bij minstens twee IVF-behandelingen. De ICSI-techniek is dusdanig effectief dat men hiermee ook bepaalde vormen van azoöspermie kan behandelen. Hiertoe dient men eerst langs operatieve weg semen te verkrijgen uit de testis (Testicular Sperm Extraction = TESE) of epididymis (Microscopic Epididymal Sperm Aspiration = MESA).

ICSI staat momenteel enigszins ter discussie, omdat er mogelijk risico's aan kleven voor het nageslacht (zie Hollanders et al.<sup>7</sup>). Mannen met extreme oligo- of azoöspermie blijken vaker chromosomale of DNA-afwijkingen te hebben dan mannen met normaal sperma. Vooral DNA-afwijkingen op het Y-chromosoom komen vaker voor en dit zou kunnen betekenen dat de onvruchtbaarheid wordt doorgegeven van vader op zoon. In een groep van 423 en 1200 ICSI-kinderen blijkt het aantal congenitale afwijkingen niet significant verhoogd te zijn ten opzichte van IVF en normaal ontstane zwangerschappen.<sup>8,9</sup> Desalniettemin wordt sinds kort aan alle ICSI-

mannen een erfelijkheidsonderzoek (familieanamnese, chromosoomonderzoek en DNA-onderzoek van het Y-chromosoom) aangeboden.

Voor zaadcellen verkregen uit de epididymis of testis gelden mogelijk de volgende risico's: zaadcellen uit de epididymis zouden schade kunnen hebben opgelopen door veroudering, terwijl de zaadcellen uit de testis mogelijk onrijp zijn. Hoewel ook voor MESA en TESE geen significant verhoogde risico's werden gevonden, rust er in Nederland momenteel een moratorium op deze technieken.<sup>9</sup> ■

## LITERATUUR

- 1 Voorn Th, Wempe PA, Dubelaar JM, et al. NHG-Standaard Subfertiliteit. Huisarts wet 1992; 34: 398-403.
- 2 Braat DDM, Schoemaker R, Schoemaker J. Life table analysis of fecundity in intravenously gonadotropin-releasing hormone treated patients with normogonadotropic and hypogonadotropic amenorrhea. Fertil Steril 1991; 55: 266-71.
- 3 Zwertbroek W. Intra-uteriene inseminatie bij idiopathische infertiliteit. In: Slager E, Schoemaker J, Gerris JMR. Fertilitetsonderzoek en behandeling anno 1994. Organon Nederland NV, 1994: 240-4.
- 4 Cohlen BJ, Velde ER te, Kooij RJ van. IUI: stimuleren of niet? In: Slager E, Schoemaker J, Gerris JMR. Fertilitetsonderzoek en behandeling anno 1994. Organon Nederland NV, 1994: 228-32.
- 5 Schats R, Lens J. IUI: behandeling van mannelijke infertiliteit. In: Slager E, Schoemaker J, Gerris JMR. Fertilitetsonderzoek en behandeling anno 1994. Organon Nederland NV, 1994: 233-9.
- 6 Wetzels AMM, Duijkers IJM, Hollanders JMG. In vitro fertilisatie: halen we de 65? Een theoretische verkenning naar nieuwe mogelijkheden van in vitro fertilisatie. Tijdschrift voor Fertilitetsonderzoek 1995; 9: 8-13.
- 7 Hollanders JMG, Metuleman EJH, Wetzels AMM. Risico's van intracytoplasmatische zaadcelinjectie voor het nageslacht. Ned Tijdschr Geneesk 1996; 140: 1976-8.
- 8 Bonduelle M, Legein J, Buysse A, Assche E van, Wisanta A, Devroey P, Steirteghem AC van, Liebaers I. Prospective follow-up study of 423 children born after intracytoplasmatic sperm injection. Hum Reprod 1996; 11: 1558-64.
- 9 Bonduelle M. Titel onbekend. Voordracht op Symposium on 'Intracytoplasmatic sperm injection: basic and clinical aspects'. Thessaloniki, Greece, 20-21 september 1996.
- 10 Merkus JMW. Recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH); hoelang nog 'grootmoeders' voor moeders? Ned Tijdschr Geneesk 1996; 140: 1976-8.

## PRAKTISCHE PUNTEN

- Niet alleen bij spontane, maar ook bij geassisteerde voortplanting neemt de zwangerschapskans sterk af als de vrouw ouder is dan 36 jaar.
- Ovariële stimulatie dient gepaard te gaan met een goede cyclusbewaking ter controle van voldoende of overmatige respons.
- Er bestaan verschillende protocollen voor het stimuleren van ovariële follikelgroei, die men in twee categorieën kan onderbrengen: ovulatie-inductie en ovariële hyperstimulatie.
- De indicatie voor ICSI is een zeer slechte spermakwaliteit (minder dan 1 miljoen beweeglijke zaadcellen per ejaculaat) of het uitblijven van fertilisatie bij minstens twee IVF-behandelingen.
- Inductie van follikelgroei kan worden bewerkstelligd met behulp van clomifeencitraat, LHRH of gonadotropinen, afhankelijk van de indicatie.