

HOOFDSTUK ONDERZOEK EN BEHANDELING VAN VERMINDERDE VRUCHTBAARHEID

- I. Inleiding
- II. Omschrijving en definities
- III. Factoren van normale fertiliteit
- IV. Prevalentie van infertiliteit
- V. Oorzaken van infertiliteit
- VI. Fertiliteitsdiagnostiek
 - A. Vrouw
 - I. Anamnese
 - II. Klinisch Onderzoek
 - III. Ovulatoire functie
 - IV. Transportfunctie
 - V. Implantatiefunctie
 - VI. Cervicale factor
 - B. Man
 - C. Counseling
- VII. THERAPEUTISCHE MOGELIJKHEDEN**
 - A. Mannelijke factoren
 - B. Gynecologische fertiliteitschirurgie
 - C. Ovariële stimulatie
 - I. Polycystisch Ovarieel Syndroom (PCOS)
 - II. Hypothalamus-hypofysaire anovulatie zonder PCOS (Polycystisch ovarieel syndroom) of POF (Premature Ovarian Failure)
 - III. Hyperprolactinemie
 - IV. Hypo(normo)gonadotrope hypo-oestrogene normoprolactinemische amenorrhoe
 - D. Intra-uteriene inseminatie (IUI)
 - E. In-vitrofertilisatie (IVF)
 - F. Intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI)
 - G. Pre-implantatie genetische diagnostiek
 - H. Spermadonatie, eiceldonatie, embryodonatie

I. INLEIDING

Voortplanting wordt door de meeste mensen beschouwd als een fundamenteel menselijk recht, maar feitelijk gaat het om een diep-menselijk verlangen naar een kind. Vruchtbaarheidsstoornissen kaderen in een groter geheel van reproductieve geneeskunde. Hierbij is verminderde vruchtbaarheid een vorm van verminderde reproductieve gezondheid, vaak veroorzaakt door medische problemen, en altijd beïnvloed door psychologische, sociale en emotionele factoren.

II. OMSCHRIJVING EN DEFINITIES

Indien kinderwens niet binnen het jaar vervuld is, spreekt men over verminderde vruchtbaarheid (subfertiliteit) of volledige onvruchtbaarheid (infertiliteit/steriliteit), naargelang de oorzaak die na diagnostisch onderzoek aan het licht komt. In de meerderheid van de gevallen gaat het om verminderde vruchtbaarheid.

- Verminderde vruchtbaarheid of subfertiliteit komt voor wanneer na een periode van 1 jaar kinderwens met regelmatige coïtus nog geen spontane zwangerschap is voorgekomen. Primaire subfertiliteit komt voor indien de vrouw nog geen enkele maal zwanger is geweest. Secundaire subfertiliteit wordt gedefinieerd als onvervulde kinderwens na een voorgaande klinisch aantoonbare zwangerschap (miskraam, ectopische zwangerschap of levend geboorte). Bij de man is er sprake van primaire subfertiliteit indien hij nog nooit een zwangerschap tot stand heeft gebracht, van secundaire subfertiliteit indien dat wel zo is.
- Volledige onvruchtbaarheid (infertiliteit of steriliteit) wordt gedefinieerd als een onmogelijkheid tot spontane voortplanting met de eicellen en zaadcellen die afkomstig zijn van het koppel zelf (vb azoöspermie, premature menopauze, sterilisatie bij man of vrouw). Soms kan infertiliteit medisch worden verholpen en kan ofwel een spontane zwangerschap (na reanastomose eileiders of vasovasostomie bij de man), ofwel een zwangerschap na medisch begeleide bevruchting (vb testisbiopsie met invriezen zaadcellen, gevolgd door intracytoplasmatische injectie van zaadcel in eicel, en embryotransfer) ontstaan. In andere gevallen (premature menopauze, azoöspermie zonder levende zaadcellen in de testis) is voortplanting enkel mogelijk mits gebruik van gameten van anonieme donoren (donorinseminatie, eiceldonatie, embryodonatie).

Een belangrijk begrip in het fertiliteitsonderzoek is de fecundabiliteit of maandelijkse kans op zwangerschap (monthly fecundity rate). Deze maandelijkse kans op zwangerschap bedraagt ongeveer 25% (30% gedurende de eerste maanden) gedurende de eerste maanden van kinderwens. Fecundabiliteit daalt omgekeerd evenredig met de tijd die nodig is voor de conceptie, en is na enkele maanden reeds gedaald tot maximum 20%. De fecundabiliteit is na 1 jaar nog maximum 10% per maand, en na 2 jaar is dit gedaald tot maximum 5%.

De fecundabiliteit daalt verder ook met de toenemende leeftijd van de vrouw: gedurende het eerste jaar kinderwens is de gemiddelde fecundabiliteit respectievelijk 20% en 10 % bij koppels waarvan de vrouw respectievelijk 25 jaar en 35 jaar is.

De cumulatieve kans op zwangerschap beschrijft de kans op zwangerschap na x maanden of x jaren kinderwens, en is gebaseerd op de fecundabiliteit. Indien de maandelijkse fecundabiliteit 20% bedraagt, dan kan berekend

worden (life table analysis) dat de cumulatieve zwangerschapskans na 1 jaar 93% bedraagt. In de realiteit bedraagt de cumulatieve evenwel ongeveer 70%, 85% en 93% bij koppels met regelmatige coïtus binnen de 6 maanden, 1 jaar en 2 jaar, respectievelijk. Dit kan verklaard worden door de observatie dat de fecundabiliteit maandelijks niet constant 20% bedraagt, maar gedurende de eerste 12 maand stilaan daalt.

Voorbeeld: Bij koppels met 2 tot 3 jaar “Unexplained Infertility” (volledig negatieve infertiliteitsinvestigatie) bedraagt de fecundabiliteit gemiddeld nog 3% per maand met een gemiddelde cumulatieve zwangerschapskans van ongeveer 30% na een jaar. Ook hier is de leeftijd van de vrouw en de duur van de subfertiliteit erg belangrijk. Indien er subfertiliteit is sedert 2 jaar en de vrouw 30 jaar oud is, is de cumulatieve kans op zwangerschap met levendgeboorte 36%. Indien er subfertiliteit is sedert 3 jaar en de vrouw 34 jaar oud is, bedraagt de cumulatieve kans op zwangerschap met levendgeboorte slechts 14% .

Begrippen als fecundabiliteit en cumulatieve kans op zwangerschap zijn erg belangrijk om de spontane zwangerschapskans van een koppel te beschrijven, en om met een koppel te overleggen welke meerwaarde een medische behandeling kan hebben.

III. FACTOREN VAN NORMALE FERTILITEIT

A. Leeftijd

De kans op zwangerschap daalt, en de kans op spontaan miskraam stijgt met de leeftijd van de vrouw, omdat de kwaliteit van de eicellen vermindert (toenemende chromosomale afwijkingen). Dit begint reeds vanaf de leeftijd van 32 jaar, wordt uitgesproken vanaf 35 jaar, en in bijzonder mate na 40 jaar. Daarom wordt algemeen aangeraden dat een vrouw haar volledig kinderwens zou gerealiseerd hebben voor de leeftijd van 35 jaar.

B. Coïtus

- Tijdstip

Tot voor kort werd aanvaard dat de eisprong precies 14 dagen voor het begin van de volgende menstruatie plaatsvindt and dat de fertiele periode bij een cyclus van 28 dagen begint bij de 12de en eindigt bij de 16de dag. Uit zeer recent onderzoek blijkt dat de fertiele periode in feite zeer variabel is, zelfs bij vrouwen met een zeer regelmatige cyclus, dat meer dan 70% in hun fertiele periode zijn voor dag 10 en na dag 17 van de cyclus, en dat er slechts weinig dagen van de cyclus zijn waarin een vrouw niet potentieel fertiel is. Op basis van deze studie werd berekend dat vrouwen met een regelmatige cyclus van 28 dagen in feite het meest vruchtbaar zijn tussen dag 8 en dag 15 van hun cyclus. Het is mogelijk dat de kans op zwangerschap verder kan toenemen door rekening te houden met preovulatoire veranderingen ter hoogte van het cervixslijm.

- Frequentie

Zonder rekening te houden met de dag van de cyclus / het moment van de eisprong geeft een frequentie van coïtus om de 2 dagen (2 tot 3 maal per week) een maximale kans op zwangerschap. Dit advies is gebaseerd op het feit dat zaadcellen 2 dagen hun bevruchtend vermogen behouden tijdens hun verblijf in de endocervicale

crypten, terwijl een eikel slechts 24 uur bevruchtbaar is. Een hogere frequentie van coitus is niet aan te raden omdat dan de spermakwaliteit kan dalen..

C. Lactatie

- Moeders die geen borstvoeding geven:

gonadotrope hormonen zijn normaal tussen de derde en vijfde week van het postpartum (6 weken). De eerste postpartum-cyclus is ovulatoir in 75 %. In geval van suppressie van lactatie door middel van bromocryptine kan de ovulatie reeds voorkomen in de tweede week na de bevalling.

- Moeders die borstvoeding geven:

- eerste 6 weken: geen kans;
- 6de - 12de week: 30 % kans op zwangerschap;
- eerste 9 maanden: 50 % kans.

De vruchtbaarheid is afhankelijk van de frequentie van de borstvoeding, al dan niet gemengd met flesvoeding, en van de voedingstoestand van de moeder. Het mechanisme van verminderde fertiliteit tijdens borstvoeding is slechts gedeeltelijk te verklaren door anovulatie.

IV. PREVALENTIE VAN INFERTILITEIT

In ontwikkelingslanden is er voornamelijk een probleem van secundaire infertiliteit, in belangrijke mate veroorzaakt door een hoge prevalentie van genitale infecties zowel bij man als bij vrouw.

In ontwikkelde landen wordt de prevalentie van subfertiliteit geschat op 10 tot 15% van de koppels die proberen tot een zwangerschap te komen. Alhoewel de indruk bestaat dat fertiliteitsproblemen toenemen, is dit niet duidelijk via epidemiologisch onderzoek aangetoond. Wel zijn er een aantal belangrijke tendensen die tot deze indruk kunnen bijdragen.

1. De leeftijd waarop een vrouw haar eerste kind heeft is in de meeste westerse landen aan het toenemen door welbekende evoluties: latere keuze van vaste partner, toenemende scholingsgraad, prioriteit voor carrière of werk, toename van tweede relaties na eerste relatie zonder kinderwens, . In 2005 waren in Vlaanderen 40 % van de vrouwen die hun eerste kind kregen ouder dan 30 jaar, en 10% ouder dan 35 jaar, wat meer dan een verdubbeling is in vergelijking met 1990. Het uitstellen van de eerste zwangerschap tot latere leeftijd heeft dus als gevolg dat een toenemend aantal vrouwen kinderwens heeft op een moment dat de biologische vruchtbaarheid afneemt, waardoor de proportie biologisch subfertiele vrouwen toeneemt.
2. Het is mogelijk dat de mannelijke vruchtbaarheid daalt. Een aantal studies tonen een dalende spermakwaliteit, maar dat wordt niet bevestigd in andere studies. Er lijkt wel een tendens tot stijgende incidentie van het aantal testiscarcinomen. Verder onderzoek is noodzakelijk, doch het is te vroeg om de bevolking te alarmeren.
3. Epidemiologische toename van overgewicht/obesitas en van seksueel overdraagbare ziekten in het westen. Overgewicht is negatief voor alle aspecten van mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid, en gaat ook gepaard met verhoogde kans op miskraam, en complicaties tijdens zwangerschap en postpartum.

4. De coïtusfrequentie is een erg belangrijke factor in de vruchtbaarheid. Anamnestic is het vaak moeilijk om precies te weten wat de coïtusfrequentie is, en of een daling van de coïtusfrequentie een verklaring kan zijn voor subfertiliteit. Indien de coïtusfrequentie evenwel daalt door stress, drukke professionele of andere activiteiten, vermoeidheid, . . . , dan kan dit een oorzakelijke factor zijn in de subfertiliteit.
5. Het taboe dat tot voor enkele decennia belangrijk bestond rond onvruchtbaarheid, is in belangrijke mate verdwenen. Subfertiliteit is meer bespreekbaar geworden binnen het koppel, hun familie, vriendenkring, sociale/professionele omgeving en de media. De periode waarin kinderwens wordt nagestreefd, wordt meer gepland en gecontroleerd (planning contraceptie, rekening houden met vruchtbare periode, gebruik van commercieel beschikbare urinaire LH-testen die toelaten om de LH-piek te detecteren, ..). Er wordt wellicht sneller dan vroeger medisch advies gevraagd wanneer het na zekere tijd niet lukt.
6. Wetenschappelijke ontwikkelingen van de laatste jaren laten behandeling toe van vruchtbaarheidsproblemen die tot voor kort onbehandelbaar waren (vb intracytoplasmatische sperma-injectie voor mannelijke infertiliteit, preimplantatie genetisch onderzoek).

V. OORZAKEN VAN INFERTILITEIT

Fertiliteitsproblemen worden voor ongeveer 1/3 veroorzaakt door vrouwelijke problemen, voor ongeveer 1/3 door mannelijke problemen en voor ongeveer 1/3 door gecombineerde problemen bij man en vrouw. Daarom is een multidisciplinaire aanpak van vruchtbaarheidsproblemen met aandacht voor de vrouwelijke, de mannelijke en de psychologische factor essentieel.

A. Oorzaken bij de vrouw

1. **Leeftijd** (cfr supra)
2. **Duur van de kinderwens:** hoe langer de duur, hoe lager de maandelijks kans op zwangerschap
3. **Ovulatoire dysfunctie**

.1. *Anovulatie (oligo-ovulatie) met amenorrhoe (oligomenorrhoe).*

Mogelijke oorzaken:

1.1 Polycystisch Ovarieel Syndroom

Syndroom met oligo- of amenorrhoe, dysfunctioneel uterien bloedverlies (oestrogeen doorbraakbloeding/endometrium hyperplasie), hirsutisme en acne (vooral zo gestegen BMI), obesitas. verhoogd risico voor: endometriumcarcinoom, cardiovasculaire ziekten, diabetes mellitus zo hyperinsulinisme.

De diagnose wordt gesteld via:

- anamnese en klinisch onderzoek: (cyclus, gewicht, tekens van hyperandrogenisme),
- labo: verhouding LH/FSH > 2 (gestegen LH, normaal FSH) in 60-80% van de gevallen, vaak gestegen androgenen (testosterone, androsteendion, DHEAS), vaak insuline resistentie (nuchtere glucose/insuline verhouding in plasma minder dan 3), soms gestegen prolactine, normaal estradiol en TSH en 17alphahydroxyprogesterone.

- Positieve progesterone challenge test (bloeding na 5 dagen behandeling met 10 mg medroxyprogesterone (Provera) of na 10 dagen behandeling met 10 dydrogesterone (Duphaston) of andere equivalente progestagenen)
- Echografie: uni- of bilateraal micropolycystische ovaria (multipel perifere microcysten van 2-3 mm), vaak toegenomen in volume, met toegenomen hyperechogene centrale stromale component

1.2 **Hyperprolactinemie**

Klinisch beeld:

- asymptomatisch
- cyclusstoornissen: regelmatige cycli met korte (minder dan 10 dagen) of deficiënte (midluteaal progesteron lager dan 15 nmol/L), onregelmatige cycli met intermitterende anovulatie, oligo- of amenorrhoe met anovulatie, eventueel dysfunctioneel uterine bloedverlies
- tekens van estrogeendeficiëntie: vaginale droogte, dyspareunie, verminderde libido
- bilaterale galactorrhee
- CZS: hoofdpijn, visusstoornissen (bitemporale hemianopsie), soms ander hormonaal deficit (ACTH, GH, LH, FSH, TSH).

Diagnose:

- Estradiol, LH, FSH, TSH, prolactine bij screening. Zo verhoogd prolactine (> 1000 mIU/L): 4 x prolactine per uur, om verhoging door stress uit te sluiten. Zo systematisch verhoogd: NMR hypofyse (beter dan CT scan, RX sella turcica niet meer adequaat), IGF-1, ionogram, cortisol nuchter. Hyperprolactinemie gaat vaak gepaard met verlaagd estradiolgehalte (osteoporose-risico) en verminderd SHBG.
- Galactorrhee bilateraal bij klinisch onderzoek
- NMR micro- of macro-adenoom hypofyse

1.3. **Hypothalame amenorrhoe**

Klinisch beeld

Amenorrhoe of oligomenorrhoe, vaak in het kader van stress, gedaald gewicht (BMI < 20), anorexia nervosa, overmatige fysieke activiteit.

Diagnose

Normaal of laag (< 5 IU/L) FSH en LH, Normaal prolactine, normale NMR hersenen

Laag estradiol (< 50 pg/mL)

Geen progestageen dervingsbloeding

4. **Tubaire pathologie:**

Adnexeïale adhesies, afgesloten eileiders met of zonder hydrosalpinx, open eileiders die functioneel gestoord zijn door externe of interne adhesies.

Oorzaken: ernstige endometriose, sekwellen van acute/chronische PID, tubachirurgie (sterilisatie, salpingotomie voor ectopische zwangerschap) of postoperatieve vergroeiingen (bv. gesprongen appendix, vorige ingreep in het klein bekken, ...).

5. **Endometriose** (cfr hoofdstuk II: endometriose).

6. **Cervicale infertiliteit.**

Zeldzaam. Vooral veroorzaakt door afwijkingen waarbij de functie van de endocervix aangetast is: congenitale afwijkingen, postoperatieve gevolgen na endocervicale coagulatie, conisatie, Endocervicale klieren produceren mucus, verantwoordelijk voor pre-ovulatoire mucorrhoe en bieden een reservoir waar zaadcellen 1 tot 2 dagen kunnen overleven.

7. **Stoornissen van de uteriene implantatie.**

In deze gevallen is de implantatie van het embryo in het endometrium verstoord door infecties (chronische of subacute focale endometritis), postinfectieuze of postoperatieve inflammatie (Ashermann syndroom: partiele of volledige occlusie van de baarmoeder door adhesievorming na intrauteriene infectie na miskraam, PID, ...), congenitale afwijkingen (DES-syndroom met T-vormige of buisvormige uteriene caviteit), verworven afwijkingen (myomen met submucoseuze uitbreiding, endometriale poliepen), dun endometrium (congenitaal, na destructie endometrium bij curettage, hysteroscopische ingrepen,...).

8. **Psychische stress, seksuele dysfunctie**

9. **Unexplained infertility: 10 TOT 20%**

B. Oorzaken bij de man

Ongeveer 40% van de mannelijke infertiliteit is ongekend en wordt beschreven als idiopathische oligo-astoteratospermie, mogelijks veroorzaakt door milieufactoren.

De aanwezigheid van een varicocele is een onzekere oorzaak van subfertiliteit. Een varicocele wordt aangetroffen bij 40% van de infertiele populatie en bij ongeveer 15% van de fertiele populatie mannen. De behandeling van varicocele via de sclerosering van de vena spermatica (ambulante behandeling) kan de spermakwaliteit verbeteren, doch heeft tot nog toe niet geresulteerd in een duidelijke verhoging van de kans op zwangerschap. Het nut van deze behandeling is daarom controversieel.

De mannelijke fertiliteit daalt minder duidelijk met de leeftijd dan de vrouwelijke fertiliteit. Indien de man ouder is dan 40 jaar op het moment van de conceptie, is de kans op congenitale afwijkingen wel 20% verhoogd (basisrisico: 2-3% kans op congenitale afwijkingen bij geboorte).

De zekere oorzaken van mannelijke infertiliteit bevatten de volgende factoren:

- Obstructie (6-10%), congenitale bilaterale afwezigheid van de ductus deferens (75% eveneens drager van het mucoviscidosegen), obstructie van de ductus ejaculatorius.
- Gefaalde spermatogenese (10-30%), veroorzaakt door cryptorchidie, trauma, torsie/infectie, voorgaande radiotherapie of chemotherapie, genetische afwijkingen,
- Hormonale problemen of seksuele disfunctie (5%)

VI. FERTILITEITSDIAGNOSTIEK

Taak van de arts.

De taak van de arts bestaat in de eerste plaats uit een goede diagnose met opsporen van factoren die de fertiliteit verminderen. De diagnostische fase dient best parallel te gebeuren bij man en bij vrouw, en rekening te houden met psychosociale factoren (fertiliteitscounseling). De arts dient eveneens nuttige informatie te verstrekken aan het echtpaar inzake de maandelijkse kans op zwangerschap (fecundabiliteit) en de cumulatieve kans op zwangerschap na 1 jaar en 2 jaar. De arts dient hierbij ook emotionele steun te verlenen aan het koppel met fertiliteitsproblemen en dient informatie te geven over het verband tussen stress en infertiliteit. Tenslotte is het eveneens van belang dat de arts adviseert welke behandeling (hormonaal, chirurgisch, medisch begeleide voortplanting) wenselijk is, rekening houdend met de kans op normale zwangerschap, met het succes en de nevenwerkingen van de voorgestelde behandeling, en met de wensen van het echtpaar. De arts dient eveneens deskundig advies te geven wanneer een behandeling best gestopt wordt. Hierbij is het belangrijk aandacht te hebben voor de levenskwaliteit van het koppel, ook indien uiteindelijk na diagnose en behandeling geen zwangerschap tot stand komt.

Men moet beseffen dat patiënten met een verminderde fertiliteit vaak spontaan zwanger worden: ongeveer 50% wordt nog spontaan zwanger na 1 jaar van primaire subfertiliteit, ongeveer 40% wordt zwanger na het stoppen van een fertiliteitsbehandeling, en ongeveer 35% van subfertiele echtparen wordt zwanger zonder enige behandeling. In de meeste gevallen vindt men geen absolute oorzaak voor verminderde vruchtbaarheid, maar wel een combinatie van vruchtbaarheidsverminderende factoren bij zowel de man als bij de vrouw.

De leeftijd van de vrouw en de duur van de kinderwens zijn de belangrijkste prognostische factoren. Het fertiliteitsonderzoek bestaat uit de volgende essentiële elementen.

A. **VROUW**

I. ANAMNESE

- Leeftijd en duur kinderwens
- Beroep: toxische stoffen, stress, ...
- Familiale anamnese: subfertiliteit, aangeboren afwijkingen, endometriose, PCO, ovariumkanker
- Cyclusanamnese: hoe onregelmatiger, hoe lager de kans op ovulatie; kennis vruchtbare periode. Dysmenorree kan een teken zijn van endometriose.
- Coïtusanamnese, sexuologische anamnese.
- Fertiliteitsanamnese en verloskundige voorgeschiedenis: anticonceptie, binnen hoeveel tijd is zwangerschap ontstaan, niveau van diagnose van zwangerschap (achterstel, positieve zwangerschapstest op urine of bloed, positieve echo met aanwezigheid vruchtzak, echografische aanwezigheid van embryonale hartactiviteit, doorgaande zwangerschap met/zonder complicaties, bevalling, geboortegewicht, neonatale en postpartale toestand)

- Ernstige ziektes: PID, chronische medische problemen, aangeboren afwijkingen, ...
- Operaties: alle buikoperaties, voornamelijk relevant indien invloed op pelvis (vb appendectomie met ruptuur, gynecologische operaties, darmchirurgie, urologische ingrepen,...)
- Medicaties, Allergieën.
- Lifestyle: roken, alcohol, drugs, koffie, eetgedrag, ... Roken heeft een slechte invloed op zowel de eicelkwaliteit als de zaadcelkwaliteit en onder meer om deze reden moet rookstop altijd worden aanbevolen.

II. KLINISCH ONDERZOEK

- Gewicht, lengte, BMI. Te hoge of te lage BMI zijn geassocieerd met verminderde vruchtbaarheid
- Beharingspatroon: detectie hirsutisme.
- Borstonderzoek: deel van algemeen gynecologisch onderzoek, ook specifiek nagaan van galactorrhee.
- Abdominaal onderzoek: grote fibromen, grote ovariele cysten, zwangerschap, niet-gynecologische afwijkingen,....
- In speculo: PAP-uitstrijkje, diagnose vaginale of cervicale infectie, congenitale afwijkingen (DES, septum, ..)
- Bimanueel gynecologisch onderzoek: cfr semeiologie en vaardigheidstrainingen.

III. OVULATOIRE FUNCTIE:

A. Basale Temperatuurscurve (BTC)

▪ Rationale

Het thermogene effect van progesterone wordt weerspiegeld in een temperatuurstijging op de BTC. Deze temperatuurstijging (minstens 3/10 graad Celsius) treedt ongeveer op omstreeks het moment van de ovulatie, met een nauwkeurigheid van ongeveer 3 dagen.

▪ Methode

Dagelijks, op hetzelfde tijdstip, vooraleer uit bed te stappen, thermometer in de mond, bij voorkeur na ongeveer 7 uur slaap, gebruikmakend van een klassieke of digitale thermometer. Best te volgen gedurende een maximum van 3 cycli. Tijdens de luteale fase stijgt de temperatuur gewoonlijk met 2/10 tot 5/10 graden gedurende een periode van 11 tot 16 dagen.

Nut

- diagnose van een korte luteale fase (normaal tussen 11 en 16 dagen)
- vaststellen van ovulatie.
- deze methode is goedkoop en kan informatie geven over verschillende cycli
- Beperking
- Sommige ovulatoire vrouwen hebben monofasische curves.
- Stress t.g.v. fixatie van de patiënt op basale temperatuurcurve.
- De BTC stijging tijdens de ovulatie is onbetrouwbaar als methode voor timing van betrekkingen.

- Interobserver variability.

B. Endometriumbiopsie of progesteronebepaling in het bloed tijdens de midluteale fase (ongeveer 7 dagen voor de verwachte menstruatie).

▪ Nut

1. Detecteren van eisprong.
2. Diagnose van endometritis
3. Evaluatie van hormonale respons van endometrium tijdens menstruele cyclus via histologische datering

- Alternatieve diagnose voor zekerheid van eisprong:

Een progesteron bepaling in het bloed met waarden van meer dan 6 ng/ml in de midluteale fase (ongeveer 7 dagen voor de volgende maandstonden) is het bewijs van een eisprong.

C. Basaal Hormonaal bilan op dag 2-5 van de cyclus.

De secretie van reproductieve hormonen is zeer afhankelijk van het tijdstip van de cyclus. Een FSH- of LH-waarde van 15 IU/L kan wijzen op een eisprong, of op premature menopauze, afhankelijk van het tijdstip van de bloedname.

Klassiek wordt daarom een basaal hormonaal bilan bepaald tijdens de vroeg-folliculaire fase met meting van FSH (2-10 IU/L), LH (2-10 IU/L) en Estradiol (30-70 pg/mL), prolactine en TSH. Basaal FSH stijgt met de leeftijd en geeft in zekere mate de “ovariële leeftijd/ovariële reserve” aan. Een verminderde ovarieële reserve wordt gekenmerkt door een FSH van meer dan 10 IU/L. Vrouwen met basale FSH waarden van meer dan 15 IU/L hebben een sterk verminderde zwangerschapskans, zowel spontaan als na medische behandeling. Eenmalige hyperprolactinemie is meestal het gevolg van stress en dient altijd gecontroleerd te worden met een bloedname waarbij prolactine 4 x per uur wordt bepaald.

Bij vrouwen met een oligo- of amenorrhoe (en/of hirsutisme) worden ook de volgende hormonen nuchter bepaald: testosterone, vrije testosterone, SHBG, 17- α -hydroxy-progesterone, DHEA-sulfaat, androstendion, insuline en glucose. In geval van obesitas wordt, naast metabole parameters, best cortisolurie bepaald om Cushing syndroom uit te sluiten. In geval van galactorrhee en/of amenorrhoe wordt steeds de schildklierfunctie en de prolactinebepaling uitgevoerd.

Dit basaal hormonaal bilan wordt vaak in 1 bloedname gecombineerd met een algemeen laboratoriumonderzoek dat de volgende elementen bevat:

- Preconceptioneel onderzoek: bloedgroep, Rubella, Toxoplasma
- Specifiek serologisch onderzoek: Chlamydia, HIV, HBV, HCV, CMV

IV. TRANSPORTFUNCTIE

Deze kan worden nagekeken via een laparoscopie met methyleenblauw test of via hysterosalpingografie.

1. Laparoscopie met methyleenblauwtest:

Laparoscopie is een invasief onderzoek dat onder algemene verdoving wordt uitgevoerd, zodat het meestal als laatste onderzoek wordt uitgevoerd, wanneer er een infertiliteitsprobleem is dat meer dan 1 jaar bestaat. Een laparoscopie wordt dan meestal uitgevoerd samen met een hysteroscopie in het kader van 1-dags hospitalisatie.

Een laparoscopie laat toe volledige informatie te verkrijgen over de pelvische caviteit: aanwezigheid van endometriose, vergroeiingen, mobiliteit van de ovaria, fibromen, ... Terzelfdertijd kan optimale reconstructie van de reproductieve organen plaatsvinden via resectie van endometriose (hoofdstuk I), adhesiolyse, myomectomie, ... Dit chirurgisch voordeel is erg belangrijk t.o.v minder invasieve technieken als hysterosalpingografie, hysterosonografien of transvaginale hydrolaparoscopie.

Tijdens de laparoscopie wordt eveneens een oplossing met methyleenblauw transcervicaal ingespoten, waarbij dan via de laparoscopus wordt nagekeken of deze contraststof via de eileiders in de buikholte loopt (Methyleenblauw test).

- Nadelen
 - Algemene narcose en 1 week postoperatief herstel
 - Beperkte risico's bij laparoscopie: perforaties van darm of bloedvat (< 1%)
- Indicaties

In principe alle vrouwen met ongeveer 1.5 tot 2 jaar subfertiliteit, zeker indien er geen andere duidelijke oorzaak is, zeker indien de leeftijd ongeveer 30 jaar is.

2. Hysterosalpingografie (HSG):

Hysterosalpingografie is een onderzoek waarbij contraststof rechtstreeks in de baarmoeder wordt ingebracht, waarna op verschillende tijdstippen radiologische foto's worden genomen van de baarmoedercaviteit en van de eileiders. Initieel treedt er vulling op van de baarmoederholte. Gewoonlijk ziet men na enkele minuten, wanneer de eileiders doorgankelijk zijn, dat er peritonealisatie optreedt van de contrastvloeistof. Tijdens het inspuiten van de contraststof kan er wat pijngevoel optreden in de onderbuik. Daarom wordt gewoonlijk aan de patiënte gevraagd om een pijnstiller te nemen ongeveer 30 minuten voor de hysterosalpingografie. Eveneens wordt altijd een cytologisch onderzoek van de cervix uitgevoerd voor dit onderzoek, om cervicitis uit te sluiten. In geval van cervicitis wordt patiënte eerst behandeld met antibiotica en wordt de hysterosalpingografie uitgesteld.

- Voordelen
 - geen algemene narcose
 - basisinfo over vorm uterus caviteit en doorgankelijkheid eileiders
- Nadelen
 - in zekere mate pijnlijk, zelfs al worden analgetica een uur voordien gebruikt.
 - Beperkte info over pelvis: open eileiders op HSG sluiten geen tuba dysfunctie met significante externe of interne tubavergroeiingen uit, endometriose wordt niet gedetecteerd
 - Geen therapeutische opties
 - Indien afwijkende HSG dient toch nog hysteroscopie en/of laparoscopie te gebeuren voor aanvullende diagnostiek en eventueel behandeling
- Indicaties

Meestal bij patiënten jonger dan 30 jaar met beperkte duur van subfertiliteit (maximum 1.5 jaar) en andere waarschijnlijke oorzaak van subfertiliteit (duidelijke mannelijke subfertiliteit, ovulatiestoornis). In alle andere gevallen lijkt endoscopische exploratie een betere optie.

V. IMPLANTATIEFUNCTIE

1. Hysterosalpingografie/hysterosonografie.

cfr. supra Visualisatie van baarmoederholte voor het opsporen van intra-uteriene vergroeiingen (Ashermann-syndroom), myomen (submucosaal of gesteeld), congenitale afwijkingen, ...

2. Endometriumbiopsie: cfr. supra

Subacute focale endometritis komt voor in ongeveer 8% van de subfertiele populatie en zou embryo-implantatie negatief kunnen beïnvloeden.

3. Hysteroscopie:

De hysteroscopie is een rechtstreeks visueel onderzoek van de intrauteriene caviteit dat ofwel volledig ambulantly kan gebeuren zonder algemene narcose, ofwel gecombineerd wordt met een laparoscopie tijdens algemene narcose in het kader van een ééndagshospitalisatie. Via hysteroscopie kan men rechtstreeks de baarmoedercaviteit onderzoeken na instillatie van een waterige oplossing. Tijdens de hysteroscopie kan men aanwezigheid van endometriale poliepen en submucose myomen vaststellen, en kunnen deze afwijkingen verwijderd worden. Eveneens kunnen intra-uteriene adhesies en congenitale afwijkingen van de uterus vastgesteld en behandeld worden tijdens de hysteroscopie.

VI. CERVICALE FACTOR

Systematisch onderzoek van de cervicale factor wordt heden ten dage niet meer gedaan buiten het cervicaal uitstrijkje in het kader van screening voor cervix carcinoom. Vroeger werd een postcoitale test uitgevoerd met de bedoeling om via rechtstreeks microscopisch onderzoek de aanwezigheid van progressief motiele zaadcellen na te kijken in preovulatoir cervicaal mucus, maar deze methode is in de meeste centra verlaten wegens beperkte diagnostische/prognostische waarde en problemen bij de praktische organisatie.

B. MAN

Onderzoek van mannelijke infertiliteit:

1. **Anamnese en klinisch onderzoek:**

Mannelijke subfertiliteit kan vermoed worden in gevallen van cryptorchidie, voorgaande genitale heelkunde, voorgaande genitale en/of primaire infecties, mannelijke sexuele dysfunctie, een laag spermavolume, ... Lifestyle factoren (roken, alcohol, koffie, drugs, ...) dienen bevraagd te worden. Een spermogram is het belangrijkste onderzoek (cfr infra). Indien nodig dient de anamnese en het klinisch onderzoek aangevuld te worden met een hormonale evaluatie (schildklierfunctie, prolactine, FSH, LH en testosteroone-bepaling), urinecultuur, semencultuur, echografisch onderzoek van prostaat, ductus deferens, ductus ejaculatorius en zaadblaasjes (bij

vermoeden van infectie of bij laag volume van het spermastaal, bij azoöspermie). Dit kan opgevolgd worden met een echografisch onderzoek van het scrotum in geval van klinische varicocele of bij afwijking ter hoogte van de ductus deferens, epididymitis of testis, of bij azoöspermie. In alle gevallen van azoöspermie of ernstige oligo-astheno-teratospermie dient een karyotype, mucoviscidose screening en bepaling Y-deleties te gebeuren.

Spermiogram:

De spermatogenese is bij alle mannen erg variabel met toppen en dalen. Een eenmalig sperma-onderzoek van mindere kwaliteit moet daarom altijd gecontroleerd worden, vooraleer enige conclusies worden getrokken. Daarom worden in het Leuvens Universitair Fertiliteitscentrum altijd 2 sperma-onderzoeken gepland, aangevuld met een klinisch andrologisch onderzoek. Het is evenwel niet aangetoond dat anamnese en klinisch onderzoek bij nomospermie een bijdrage leveren tot het oplossen van de subfertiliteit.

▪ Richtlijnen:

- Abstinentieduur: 2-5 dagen. Te korte abstinentieduur kan de concentratie verlagen, te lange abstinentieduur kan de beweeglijkheid verminderen.
- Volume: minstens 2 mL. Lagere volumes worden meestal verklaard door een opvangprobleem van het spermastaal in het recipiënt. Bij persisterende opvangproblemen of moeilijkheden om een spermastaal aan te maken, kan gebruik gemaakt worden van een niet-toxisch condoom.
- Concentratie: minstens 20 miljoen zaadcellen per mL. Bij te lage concentratie wordt gesproken over oligospermie.
- Progressieve beweeglijkheid: minstens 50% (combinatie van matig en sterk progressieve zaadcellen). Bij te lage motiliteit wordt gesproken over asthenospermie. De meest frequente reden van asthenospermie is afkoeling van het spermastaal vb tijdens transport van thuis: te lange duur, te koude temperatuur, of te lang blijven staan in het labo voor analyse. Het zaadonderzoek vindt bij voorkeur plaats binnen het uur na productie van het spermastaal. Bij voorkeur wordt het spermastaal geproduceerd in een speciaal daarvoor voorziene ruimte vlakbij het labo waar het onderzocht zal worden. Het spermastaal kan ook thuis worden geproduceerd, maar dan best worden getransporteerd met minimale afkoeling (vb recipiënt tegen huid houden onder kleding), en enkel indien de transporttijd minder dan een uur bedraagt.
- Morfologie: minstens 20% (afhankelijk van het centrum en van de gehanteerde criteria: interpretatie van morfologie is controversieel met grote inter-observer variabiliteit). Bij verminderde morfologie wordt gesproken over teratospermie.
- Vitaliteit: minstens 75 %. Borderline zo 50 - 75 %. Indien < 50 %: necrozoospermia
- MAR-test: Normaal zo < 40 %. Test om auto-antistoffen (IgG of IgA) tegen zaadcellen op te sporen. Deze antistoffen kunnen de interactie zaadcel-eicel negatief beïnvloeden.
- Witte bloedcellen: normaal < 1 miljoen/mL. Zo \geq 1 miljoen/mL: leukocytospermie.

▪ Interpretatie:

De belangrijkste prognostische factor is het totaal aantal beweeglijke zaadcellen (volume x concentratie x motiliteit). Bovenstaande waarden vermelden de grens waarboven de fertiliteit normaal is. De fertiliteit neemt nog in zekere mate toe naargelang deze waarden stijgen, m.a.w. de “time to pregnancy” is korter als het totaal aantal beweeglijke zaadcellen 40 miljoen bedraagt i.p.v. 20 miljoen.

C. COUNSELING

Fertiliteitsproblemen worden soms teveel vanuit de medische wereld bekeken als een mechanisch of biologisch probleem van zaadcellen, eicellen, eileiders en baarmoeders, dat technologisch kan opgelost worden via chirurgie of medisch begeleide bevruchting. Multidisciplinaire behandeling van subfertiliteit betekent ook dat er ernstig wordt rekening gehouden met het psycho-sociale kader waarin fertiliteitsproblemen zich bevinden. In de praktijk wordt dit aspect best professioneel nagekeken door een fertiliteitsconsulent (psycholoog of psychiater met interesse voor psychosomatische geneeskunde).

Bij fertiliteitscounseling wordt gepoogd om de emotionele keuzevrijheid van het echtpaar met subfertiliteit te verhogen en wordt er op gelet dat de levenskwaliteit tijdens de stresserende fertiliteitsonderzoeken en -behandelingen zoveel mogelijk intact blijft. Daarom wordt tijdens een initieel oriënterend gesprek aandacht geschonken aan de achtergrond van de relatie, de aard van de kindwens, de subfertiliteitsgeschiedenis, de aanwezigheid van stress, globaal psychosociaal functioneren en sexualiteit, aard van vorige medische ervaringen, Verdere begeleiding kan bestaan uit verdere individuele gesprekken, groepsgesprekken en/of een gemengd programma stress-management. In bepaalde gevallen dienen patiënten verder intensief persoonlijk begeleid te worden (bv. patiënten met psychiatrische antecedenten).

VII. THERAPEUTISCHE MOGELIJKHEDEN

A. MANNELIJKE FACTOREN

Soms kan de oorzakelijke factor kan worden gecorrigeerd: varicocele (controversieel), toxische invloed: roken, geneesmiddelen,...., infectietoestand, seksuele disfunctie.

Hoge intra-uteriene inseminatie (HIUI) met gecapaciteerd sperma kan als behandeling voorgesteld worden indien er minimum 5 miljoen beweeglijke zaadcellen na capacitatie van het zaadstaal (zie verder in dit hoofdstuk). De kans op zwangerschap per cyclus met deze vorm van behandeling bedraagt ongeveer 10 à 15%, met een risico op tweelingzwangerschap van ongeveer 10%.

In-vitrofertilisatie (IVF) is een doeltreffende behandeling indien er minstens 1 miljoen beweeglijke zaadcellen aanwezig zijn na capacitatie. Hierbij bedraagt de kans op zwangerschap per embryotransfer ongeveer 35 tot 40% per cyclus (zie: IVF).

In het geval van extreme mannelijke infertiliteit (minder dan 1 miljoen na capacitatie of minder dan 2% normale vormen), kan in-vitrofertilisatie met micromanipulatie (intra-cytoplasmatische sperma-injectie of ICSI) als behandeling voorgesteld worden. Bij deze behandeling wordt een zaadcel rechtstreeks in de eicel ingebracht. De kans op zwangerschap na embryotransfer is vergelijkbaar met IVF. Bij mannen met azoöspermie is het

mogelijk tot een zwangerschap te komen via het ontdooien van zaadcellen die ingevroren zijn na een open testisbiopsie.

B. GYNECOLOGISCHE FERTILITEITSCHIRURGIE

Fertiliteitschirurgie heeft als doel reconstructie van de pelvis met correctie van tuboperitoneale en ovariële afwijkingen die de vruchtbaarheid kunnen verminderen en heeft een aantal duidelijke nadelen: de maandelijkse kans op zwangerschap is meestal niet hoger dan 3-5%, de kans op ectopische zwangerschap is 4 tot 6 keer vergroot na tubachirurgie, en de chirurgie zelf kan adhesies veroorzaken die de fertiliteit verder compromitteren. Anderzijds bestaat het voordeel dat met 1 interventie een verhoging van de zwangerschapskans op langere termijn kan verkregen worden: zelfs met een maandelijkse fecundabiliteit van 3% is de cumulatieve zwangerschapskans na 1 jaar nog 30%! Bovendien is er niet de stress van IUI of IVF behandelingen. Naargelang de kansen bij IVF evenwel verder stijgen (tot nu 40% kans op zwangerschap per embryotransfer), is het waarschijnlijk dat meer koppels sneller hun toevlucht zullen zoeken tot technieken van Medisch Begeleide Bevruchting.

- Tubachirurgie voor adhesiolyse. De maandelijkse kans op zwangerschap na adhesiolyse en /of salpingostomie is afhankelijk van de uitgebreidheid van de adhesies, de ervaring van de chirurg (duur chirurgie, weefselschade,..), en daalt indien er voordien reeds reconstructieve chirurgie werd uitgevoerd.
- Tuba reanastomose na sterilisatie (via microchirurgie of laparoscopie). De kans op een levendgeboren kind binnen 1 jaar na de reanastomose bedraagt ongeveer 60%. De cumulatieve kans op zwangerschap is hoger (80%) maar een relatief hoog aantal beginnende zwangerschappen zijn extra-uterien (5-10%) of eindigen in een miskraam (10-15%).
- Endometriose en myomen: zie desbetreffende hoofdstukken

C. OVARIELE STIMULATIE

I. POLYCYSTISCH OVARIEEL SYNDROOM (PCOS)

1. Gewichtsreductie met minstens 5% (of zeker streven naar BMI < 27):

Verwacht resultaat: herstel (partieel of volledig) van ovulatie, correctie hyperinsulinisme, daling vrij testosterone.

2. Ovulatie-inductie met clomifeencitraat (Clomid)

Dosis

Best wordt gestart met de laagste dosis clomifeencitraat (50 mg per dag) van dag 3 tot dag 7 van de cyclus, waarbij de eerste dag wordt gerekend als de eerste dag van helderrood bloedverlies.

Monitoring tijdens clomidstimulatie

Echografische en hormonale screening (oestradiol, progesterone en LH) op dag 10 of 11 van de cyclus is nuttig. Van zodra het oestradiolgehalte meer dan 150 pg/ml bedraagt, is echografische screening zinvol. Een injectie HCG (5000 of 10000 IU) wordt aangeraden om ovulatie en een adequate luteale fase te verzekeren en wordt gegeven wanneer de follikel en de maturatie maximaal is (gemiddeld 7 dagen na de laatste pil

clomifeen citraat, indien de follikelgrootte 18 tot 20 mm bedraagt, en het oestradiolgehalte minstens 150 tot 200 pg/ml per mature follikel bedraagt).

Coïtus wordt aangeraden om de 2 dagen (of elke dag) vanaf de dag van de HCG-injectie.

Duur van behandeling:

4-6 cycli (1 rustcyclus na 2 behandelingscycli gezien lange halfwaardetijd van clomifeencitraat)

Neveneffecten:

1. anti-oestrogeen: verminderd cervicaal mucus, dun endometrium, luteale insufficiëntie (20%), positieve correlatie met gebruikte dosis clomifeencitraat
2. 5% tweelingzwangerschappen, 5% -10% milde ovariële hyperstimulatie
3. vasomotorische flushes (10%), abdominale opzetting (5%), borstspanning, nausea en braken, haarverlies of droog haar
4. Gemoedswisselingen, depressieve gevoelens, gezichtsstoornissen
5. Ovariële hyperstimulatie: zeldzaam
6. Luteale insufficiëntie(2 x endometriumbiopsies 3 of meer dagen uit fase): tot 24%

Resultaat:

- Kans op zwangerschap per behandelde maand: 12-25% per cyclus.
- Cumulatieve kans op zwangerschap na 6 maand behandeling: 40%
- Zo geen zwangerschap na 6 cycli: endoscopische exploratie met eventueel “drilling” van het ovariële kapsel met electrocoagulatie, nadien overschakelen naar gonadotrofines.

3. Gecontroleerde ovariële stimulatie met gonadotrofines

Produkten

- Human Menopausal Gonadotrophins of HMG, 75 IU per ampulle (Menopur)
- Recombinant Follicle Stimulating Hormone (pensystemen, Gonal-F, Puregon)

Dosis. Starten op de tweede (derde) dag van een spontane of via progestagenen geïnduceerde menstruatie met 37 IU HMG of FSH gedurende 5 tot 7 dagen.

Monitoring tijdens stimulatie met gonadotrofines

Monitoring is essentieel om ovarieel hyperstimulatiesyndroom en multiple zwangerschappen te voorkomen, zoals hierboven besproken bij stimulatie met clomifeen citraat.

Duur van behandeling

4 tot 6 cycli, met bij voorkeur een rustcyclus na elke behandelingscyclus, zeker indien multifollikulaire groei voorkomt.

Neveneffecten

1. Multiple zwangerschap: in het verleden 20-40%, mits lage startdosis en goede monitoring minder dan 10%.
2. Ovarieel hyperstimulatiesyndroom: prevalentie afhankelijk van dosis en duur behandeling
3. Ectopische zwangerschap: 1.5-3%
4. Ovariële torsie (< 1%)

5. Ovariële kanker: geen bewijs dat ovulatie-inductie de kans op ovariële kanker duidelijk verhoogt, evenwel ook geen bewijs dat er geen enkel risico is. Veiligheidshalve geen ovulatie-inductie toepassen bij patiënten met een familiaal voorkomen van ovariële kanker.

Resultaat

- Ovulatie bij 75% van alle behandelde patiënten
- Kans op zwangerschap per ovulatoire cyclus: 15-20 %,
- Cumulatieve kans op zwangerschap na 6 maand behandeling: 60%.
- Zo geen zwangerschap na 6 ovulatoire cycli overschakelen naar IVF

4. Ovulatie-inductie met LHRH-pomp

Produkten, Dosis, ...: zie IV. Hypo(normo)gonadotrope hypo-estrogene anovulatie

Resultaten: Cumulatieve zwangerschapskans na 6 cycli: 30-40%

II. HYPOTHALAMUS-HYPOFYSIAIRE ANOVULATIE ZONDER PCOS (POLYCYSTISCH OVARIEEL SYNDROOM) OF POF (PREMATURE OVARIAN FAILURE)

Diagnose: Uitsluitingsdiagnose: anovulatie zonder PCOS, zonder hyperprolactinemie, zonder hypo-estrogene hypo(normo)gonadotrope amenorrhoe, zonder prematuur ovarieel falen.

Behandeling (details cfr supra):

1. maximum 6 cycli clomifeen citraat
2. maximum 4 cycli gonadotrofines
3. IVF

III. HYPERPROLACTINEMIE

Medische behandeling

Oorzaak verwijderen: stress, hypothyroidie, PCOS, dopamine-antagonisten

Zo infertiliteit:

- Geen adenoma: dopamine-agonisten bromocriptine (Parlodel) of cabergoline (Dostinex, Sostilar).
- Zo micro-adenoom: idem + controle prolactine om de 6 maand, NMR om de 2 jaar.
- Zo macro-adenoom: enkel zwanger worden na 1 jaar normale PRL concentratie, dopamine-agonisten, controle PRL om de 3 maand, controle NMR zo stijging PRL.
(macro-adenoom enkel chirurgie zo persisterende NMR afwijkingen en geen respons op therapie, ongeveer 10% van de gevallen)

Dosis:

- Bromocriptine (Parlodel): 1 co = 2.5 mg. Therapeutische dosis 1.25 tot 5 mg per dag.

Nevenwerkingen: nausea, diarree, duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid.

- Cabergoline (Dostinex, Sostilar): 1co = 0.5 mg, therapeutische dosis 0.5 tot 2 mg per week.

Nevenwerkingen (minder dan bromocriptine): nausea, braken, constipatie, abdominaal-gastrische pijn, duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid

Resultaten:

- in 80%: ovulatie en menses binnen de 2 maand na bereiken van normoprolactinemie
- zo geen ovulatie: toevoegen clomifeencitraat of gonadotrofines voor ovulatie-inductie

IV. Hypo(normo)gonadotrope hypo-estrogene amenorrhoe**Ovulatie-inductie**

1. **Correctie van lichaamsgewicht**, indien nodig psychologische of psychiatrische begeleiding

2. LHRH-pomp**Resultaten**

- Zwangerschapskans per ovulatoire cyclus: 20-30%
- Cumulatieve zwangerschapskans na 6 tot 12 cycli: 80% en 93%.
- Kans op miskraam: 20%

3. Ovulatie-inductie met HMG

- Alternatief met hoger risico op meerlingzwangerschap: HMG, gebruik cfr supra

D. GECONTROLEERDE SUPEROVULATIE MET HOGE INTRA-UTERIENE INSEMINATIE**1. Indicaties voor gecontroleerde hyperstimulatie en intra-uteriene inseminatie**

De klassieke indicaties voor deze behandeling omvatten: milde mannelijke infertiliteit, unexplained infertility, endometriose zonder significante anatomische distorsie van de pelvische anatomie, cervicale factor infertiliteit.

2. Rationale

De rationale van hoge intra-uteriene inseminatie is gebaseerd op een optimalisatie van zowel de mannelijke als de vrouwelijke fertiliteitsfactoren. Langs vrouwelijke kant wordt de ovulatie gestimuleerd met de bedoeling 1 tot 2 mature follikels tot rijping te brengen. Langs mannelijke kant wordt het volledige spermastaal gecapaciteerd via Percoll of swim up technieken, geresuspendeerd in 0,5 ml medium, en via een specifieke catheter rechtstreeks intra-uterien gebracht (bypass van vaginaal en cervicaal opzwellen van de zaadcellen). Dit gebeurt ambulantly op de raadpleging Gynaecologie, na plaatsing van speculum en eventueel tenaculum voor tractie op de cervix.

3. Timing van intra-uteriene inseminatie**3.1 Natuurlijke cyclus**

De inseminatie wordt gewoonlijk gepland op de dag vóór of de dag van de eisprong. Deze behandeling wordt afgeraden wegens lage zwangerschapskans (maximum 5%) per cyclus.

3.2 Stimulatie met clomifeencitraat

Monitoring tijdens clomidstimulatie en timing van IUI: cfr supra

Zwangerschapskans per behandelde cyclus: ongeveer 8-10%

3.3 Gecontroleerde ovariële stimulatie met gonadotrofines: cfr supra

De zwangerschapskans per behandelde cyclus bedraagt ongeveer 15 tot 20%

E. IN VITRO FERTILISATIE (IVF)

1. Indicatie

Vrouwelijke subfertiliteit ten gevolge van mechanische factor (tubaire infertiliteit, ernstige endometriose), mannelijke subfertiliteit, onverklaarde infertiliteit, meestal nadat andere behandelingsmodaliteiten (chirurgie, IUI) niet tot zwangerschap hebben geleid.

2. Methode:

Ovariele stimulatie

Om voldoende eicellen te bekomen voor in-vitrofertilisatie, wordt een ovariële stimulatie met gonadotrofines uitgevoerd met de bedoeling een 10-12 eicellen te bekomen. Een normale ovariële stimulatie (cfr supra) kan leiden tot een spontane ovulatie van deze eicellen en dat is uiteraard niet de bedoeling. Om een premature ovulatie te inhiberen, wordt daarom het ovulatiemechanisme geïnhibeerd via LHRH-agonisten of LHRH-antagonisten die ter hoogte van de hypofyse de LHRH-receptor en zo het ovulatiemechanisme kunnen blokkeren.

Monitoring, in vitro fertilisatie en embryo transfer

Er wordt gestreefd naar verschillende follikels van minstens 17 mm en een 4-tal follikels van meer dan 14 mm in combinatie met een endometriumdikte van minimum 8 mm. Ovulatie wordt geïnduceerd via een intramusculaire inspuiting van 10.000 IU HCG, waarna de transvaginale pick-up van eicellen wordt uitgevoerd ongeveer 36 uur later. De eicellen worden opgevangen in medium. Zij worden beoordeeld qua maturiteit (poollichaampje, germinaal vesikeltje, morfologie van het cumulus-corona complex). Op dezelfde dag wordt aan de man een spermastaal gevraagd, dat wordt gecapaciteerd, waarna ongeveer 200.000 beweeglijke zaadcellen worden gebruikt voor inseminatie van 1 eicel. In geval van mannelijke subfertiliteit ligt dit aantal hoger, en kan men gaan tot 1.000.000 progressief beweeglijke zaadcellen per eicel. Vervolgens worden eicellen en zaadcellen in een IVF-cultuurmedium gebracht op 37°C, 5% CO₂ en 100% vochtigheid. De embryotransfer wordt uitgevoerd ongeveer 48 tot 80 uur na de pick-up, in een 2, 4- tot 6-cellig stadium. De mogelijkheid bestaat ook om embryo's in het blastocyststadium na 5 tot 6 dagen cultuur in vitro terug te plaatsen. De luteale fase wordt na embryotransfer ondersteund door progesteronesupplementen vaginaal of via intramusculaire inspuitingen van HCG.

4. Succescijfers:

De implantatiekans per in utero teruggeplaatst embryo (aangetoond als echografisch bewezen aanwezigheid van een intra-uteriene vruchtzak) is de belangrijkste parameter om de kwaliteit van een IVF-programma te beoordelen. De zwangerschapskans per embryotransfer wordt in hoofdzaak bepaald door de implantatiekans per embryo en door het aantal teruggeplaatste embryo's. De implantatiekans per embryo bedraagt ongeveer 30% bij patienten onder de 36 jaar, maar daalt tot 20% bij patienten tussen 36 en 39 jaar,

en tot 15% of lager bij patienten ouder dan 40 jaar (cijfers LUFC, 1999-2003). In België wordt, conform de nieuwe wetgeving sinds 2003, in de eerste 2 cycli bij patienten onder de 36 jaar slechts 1 embryo teruggeplaatst. Het zwangerschapscijfer per embryotransfer 2 dagen na IVF ligt op dit moment in Leuven rond de 40% bij patienten onder de 36 jaar. De kans op een levend geboorte per gestarte cyclus bedraagt evenwel niet meer dan 30%. Het verschil tussen deze 2 cijfers kan verklaard worden door het voorkomen van miskramen in ongeveer 20%, het voorkomen van ectopische zwangerschappen in ongeveer 3%, en het feit dat niet alle gestarte cycli leiden tot een pick-up, een bevruchting en embryotransfer. De kans op zwangerschap bij in-vitrofertilisatie daalt met toenemende leeftijd: de kans op een levend geboorte na in-vitrofertilisatie bij een vrouw van 42 jaar is niet hoger dan maximum 5% per embryotransfer.

Het percentage congenitale afwijkingen (ongeveer 2%) en percentage chromosomale afwijkingen (ongeveer 1%) zijn niet hoger bij kinderen geboren na in-vitrofertilisatie dan in de algemene populatie. Het percentage meerlingzwangerschappen is in België gedaald van ongeveer 30% (voor 2003) tot 10-15% (sedert nieuwe wetgeving van 2003).

F. INTRACYTOPLASMATISCHE SPERMA-INJECTIE (ICSI):

1. Indicatie

- a. Extreme oligoastenoteratospermie: minder dan 1 miljoen beweeglijke zaadcellen na capacitatie
- b. Gefaalde fertilisatie in 1 of meerdere IVF-cycli, ook indien met een eicelfactor vermoedt.

2. Techniek

Bij ICSI wordt 1 zaadcel rechtstreeks in de eicel ingebracht. Bij voorkeur wordt een goed beweeglijke zaadcel geïmmobiliseerd en via een micropipet in de eicel geïnjecteerd. De fertilisatiekans per eicel is vergelijkbaar met IVF. In principe wordt gebruik gemaakt van zaadcellen uit het ejaculaat; in geval van azoöspermie kunnen zaadcellen via testisbiopsie uit de teelbal worden gehaald (TESE of Testiculair Sperma Extractie) en ingevroren worden voor toekomstig gebruik bij ICSI.

3. Kans op succes: vergelijkbaar met IVF

4. Gevolgen op langere termijn.

De lange termijn gevolgen op nakomelingen zijn nog niet volledig bekend. De huidige stand van zaken kan als volgt worden samengevat:

- Het risico op chromosomale afwijkingen bij kinderen geboren na ICSI is gestegen van 1% (basisrisico bij spontane zwangerschap) tot ongeveer 2%, voornamelijk door een verhoogde frequentie van de novo afwijkingen van de geslachtschromosomen. Dit kan worden ontdekt via een vruchtwaterpunctie tijdens de zwangerschap.
- Door ICSI kunnen koppels zwanger worden die zich vroeger niet spontaan zouden hebben voortgeplant. Het is momenteel niet uitgesloten dat ernstige mannelijke subfertiliteit zou kunnen overgedragen worden naar de volgende generatie.
- Het is op dit moment nog niet duidelijk of de kans op aangeboren afwijkingen of op psychomotorische retardatie is toegenomen bij kinderen geboren na ICSI.

G. PRE IMPLANTATIE GENETISCHE DIAGNOSTIEK

Preimplantatie genetische diagnostiek is een techniek waarbij op dag 3 van de embryonale ontwikkeling (6 tot 8-cellig stadium) 1 of 2 cellen (blastomeren) van het embryo wordt verwijderd met de bedoeling om deze cellen te evalueren mbt genetische afwijkingen via FISH (Fluorescent In Situ Hybridizatie, van toepassing voor aneuploidie of voor translocaties) of via PCR (Polymerase Chain Reaction, van toepassing voor rechtstreeks DNA onderzoek van monogenetische aandoeningen).

Deze techniek kan toegepast worden bij patiënten met verhoogd risico om bepaalde ernstige genetische aandoeningen door te geven aan de volgende generatie (bijvoorbeeld Ziekte van Huntington, Ziekte van Duchenne, mucoviscidose), die een eventuele vroegtijdige zwangerschapsonderbreking willen vermijden in geval van zwangerschap van een fetus die positief is voor deze genetische aandoening. In dat geval opteert men ervoor om enkel embryo's terug te plaatsen waarvan de onderzochte cellen negatief zijn voor een specifieke genetische aandoening. Indien het genetisch risico uitsluitend van toepassing is op jongens (X-gebonden aandoeningen) of op meisjes, en indien het gen van deze genetische aandoening nog niet gekend is, kan geopteerd worden om enkel vrouwelijke, respectievelijk mannelijke embryo's terug te plaatsen. Er is voorlopig geen bewijs dat preimplantatie genetische screening op aneuploidie bij IVF patiënten zonder genetische aandoening, met de bedoeling om enkel embryo's terug te plaatsen die geen aneuploidie hebben voor een aantal chromosomen die frequent betrokken zijn bij miskramen, de kans op levendgeboorte vergroot.

H. SPERMADONATIE, EICELDONATIE, EMBRYODONATIE

De mogelijkheid tot voortplanting met gameten van een derde partij is een optie die pas na zeer zorgvuldige medische indicatiestelling en na medische, genetische en psychologische evaluatie van kandidaat-donoren en kandidaat-receptoren kan overwogen worden. Deze behandeling kan worden uitgevoerd op medische indicatie binnen een stabiele heterosexuele relatie na ruim overleg van het betrokken koppel. De anonimiteit van spermadonatie, eiceldonatie en embryodonatie is essentieel ter bescherming van alle betrokken partijen (donoren, receptoren, eventuele kinderen).

MEDISCHE INDICATIES:

1. Behandeling met donor-zaadcellen

- gefaalde reproductie met zaadcellen eigen aan de mannelijke partner van het paar
- Genetische indicatie, wanneer langs mannelijke kant een ernstige genetische aandoening kan worden doorgegeven (vb Ziekte van Huntington, ...)

2. Behandeling met donor-eicellen

1. Afwezige ovaria (congenitaal of na heekunde).
2. Infertiliteitsproblemen waarbij de ovaria niet toegankelijk zijn voor eicel pick-up.
3. Prematuur ovarieel falen (premature menopauze).
4. Patiënten met een bewezen genetisch defect in hun eigen eicellen
5. Patiënten met geen of zeer lage "response" op ovariële stimulatie bij IVF

3. Behandeling met donor-embryo's

Hierbij wordt gebruik gemaakt van ingevroren embryo's die hiervoor specifiek worden afgestaan door patienten die reeds kinderen hebben na IVF of ICSI

1. Koppel met gecombineerde indicatie voor eicelreceptie en voor spermareceptie.
2. Medische indicaties binnen het koppel zelf: persisterend probleem van embryo's van zeer slechte kwaliteit (totale fragmentatie, e.d...)
3. Alternatief voor eicelreceptie

Eicelreceptie is een procedure die in de praktijk soms moeilijk kan verlopen. Niet alle patiënten die in aanmerking komen voor eicelreceptie kunnen immers een donor vinden. Voor deze gevallen zou anonieme embryodonatie een alternatief kunnen zijn.