

38. Kesner JS, Wright DM, Schrader SM et al. Methods of monitoring menstrual function in field studies: efficacy of methods. *Reprod Toxicol* 1992; 6: 385-400.
39. Fahie-Wilson M. Polyethylene glycol precipitation as a screening method for macroprolactinaemia (Letter). *Clin Chem* 1999; 45: 436-7.
40. Fahie-Wilson M, Soule SG. Macroprolactinaemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 252-258.
41. Fahie-Wilson M, Brunson P, Surrey J, Everitt A. Macroprolactin and the Roche Elecsys prolactin assay: characteristics of the reaction and detection by precipitation with polyethylene glycol (Technical Brief). *Clin Chem* 2000; 46: 1933-5.
42. Sale JK, Hughes HR, Fahie-Wilson M. Macroprolactin and the Abbott Architect prolactin assay: characteristics of the reaction and detection by precipitation with polyethylene glycol (Abstract). In: Martin SM, ed. *Proceedings of Pathology* 2000. London: Association of Clinical Biochemists, 2000: 149.
43. Lenton EA, Neal LM, Sulaiman R. Plasma concentrations of human chorionic gonadotropin from the time of implantation until the second week of pregnancy. *Fertil Steril* 1982; 37: 773-778.
44. NCCLS I/LA 10-A. Choriogonadotropin Testing: Nomenclature, Reference Preparations, Assay Performance, and Clinical Application; Approved Guideline.
45. Warren MP. Clinical review 77: Evaluation of secondary amenorrhoea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 437-42.

Summary

Endocrinologic laboratory investigations in diagnosis and treatment in case of assisted reproduction in the female. Anckaert E and Smits J. Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 313-328.

Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 328-333

Behandeling van onvervulde kinderwens in Nederland anno 2001

M.H.J.M. CURFS

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de technieken die beschikbaar zijn bij de behandeling van onvervulde kinderwens, waarbij tevens de belangrijkste indicaties en complicaties aan de orde komen. Achtereenvolgens komen aan de orde: ovulatie-inductie, intra-uteriene inseminaties, in-vitro-fertilisatie, intracytoplasmatische sperma-injecties met geëjaculeerde zaadcellen en met chirurgisch verkregen zaadcellen en tot slot pre-implantatie genetische diagnostiek. Speciale aandacht gaat uit naar wat op dit moment in Nederland mogelijk is.

Fertiliteitslaboratorium, Isala klinieken, locatie Sophia, Zwolle

Correspondentie: Dr. M.H.J.M. Curfs, klinisch embryoloog, Fertiliteitslaboratorium, Isala klinieken, locatie Sophia. Postbus 10400, 8000 GK Zwolle.
E-mail: M.H.J.Curfs@isala.nl

Endocrine laboratory investigation is an integral part of female infertility diagnosis. Anovulation is an important cause of infertility. Based on hormone determinations, anovulation can be divided in 4 groups: hyperprolactinaemia, hypogonadotrophic, normogonadotrophic and hypergonadotrophic hypogonadism. These four distinct endocrine entities should be recognized to allow specific ovulation-induction therapy. In ovulation induction, maturation of a single follicle is aimed for. However, the risk for the development of multiple follicles is substantial. Therefore, minimal monitoring with endocrine parameters and ovarian ultrasound is recommended. When besides ovulatory disorders, mechanical or severe andrologic factors are involved, superovulation is required for in vitro fertilisation (IVF) or intracytoplasmatic sperm injection (ICSI). Prior to superovulation, suppression of endogenous luteinizing-hormone (LH) secretion is induced with gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonists and more recently also with GnRH antagonists. This strategy prevents negative effects of premature LH surges associated with ovarian-gonadotrophin stimulation. Superovulation requires close monitoring of the ovarian response, to estimate the therapeutic efficiency and to prevent the potentially life threatening ovarian-hyperstimulation syndrome. This review summarizes the different therapeutic schemes and illustrates the hormonal and ultrasound follow-up. The determination of serum human-chorionic gonadotrophin (hCG) plays an important role not only in the diagnosis of pregnancy, but also because assisted reproduction treatments are associated with an increased risk for spontaneous abortion, ectopic pregnancy and multiple pregnancy. In view of the important technological evolution in the laboratory, indications and analytical specifications of the most relevant hormone assays in the fertility clinic are reviewed.

Key-words: ovulation induction; assisted reproduction; hormone assays; endocrinology

Trefwoorden: kunstmatige voortplantingstechnieken; ovulatie-inductie; IUI; IVF; ICSI

De behandeling van onvervulde kinderwens heeft met name door de geboorte in 1978 van Louise Brown, de eerste reageerbuisbaby ter wereld, een enorme vlucht genomen. De hormonale stimulatieschema's werden ontwikkeld, er kwamen meer verfijnde en betere medicijnen ter beschikking en de ontwikkeling van laboratoriumprocedures als het bewerken van sperma en de kweek van embryo's kreeg een enorme impuls. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de behandelingen die op dit moment in Nederland beschikbaar zijn. Daarnaast komen technieken aan de orde die in Nederland nog niet, maar elders al wel worden toegepast en die ook, al dan niet in de nabije toekomst, in Nederland toegepast kunnen gaan worden. Het gaat hierbij om een overzicht, waarbij volledigheid niet wordt nagestreefd.

Onvervulde kinderwens (ook wel aangeduid met ongewenste kinderloosheid, ondanks het feit dat paren toch al een of meerdere kinderen kunnen hebben) komt zeer algemeen voor. Volgens schattingen bezoekt ongeveer 1 op de 4 paren in Nederland op enig moment in de reproductieve leeftijd de huisarts vanwege onvervulde kinderwens. Vanaf dan kan er fertiliteitsdiagnostiek verricht worden, eventueel nadat het paar naar een specialist verwezen is. Aan de hand van de algemene anamnese en de diagnostiek wordt getracht een oorzaak voor het probleem te vinden en wordt bekeken of er een indicatie bestaat voor een van mogelijke fertiliteitsbehandelingen die er bestaan. Hierbij wordt telkens afgewogen in hoeverre de behandeling iets toevoegt aan de spontane kans op zwangerschap. Een belangrijke factor hierbij is de leeftijd van de vrouw en de duur van de kinderwens, gerelateerd aan de tijd dat het paar reeds een zwangerschap probeert te bewerkstelligen zonder anti-conceptie toe te passen. Het is evident dat bij een extreme oligoasthenoteratozoöspermie, azoöspermie of absolute tubopathologie de spontane kans op zwangerschap klein is en ingrijpende behandeling geïndiceerd is. Ook wanneer er sprake is van gevorderde leeftijd bij de vrouw is het duidelijk dat niet te lang gewacht moet worden. Anderzijds zal bij een paar dat pas een jaar kinderwens heeft en waarbij geen oorzaak gevonden wordt, de spontane kans nog aanzienlijk zijn. Behandelingen zullen in dit geval (nog) niets toevoegen. Het is in deze gevallen dan ook zinvol (nog) niets te doen. Wanneer er wel ingegrepen wordt, staan de volgende behandelingen ter beschikking: ovulatie-inductie, intra-uteriene inseminatie (IUI) eventueel aangevuld met milde ovariële hyperstimulatie, in-vitro-fertilisatie (IVF), IVF in combinatie met intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) met geëjaculeerde zaadcellen, IVF/ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen uit de epididymis of testis. In bijzondere gevallen kan pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) aangewezen zijn.

Ovulatie-inductie (1, 2)

Er is sprake van cyclusproblematiek indien er geen of niet altijd een ovulatie optreedt. Dit uit zich in het uitblijven van menstruaties, of wanneer de cyclus (meestal) langer duurt dan 42 dagen. Tot de diagnostische mogelijkheden behoren onder andere de basale temperatuurcurve (BTC), de bepaling van het follikelstimulerend hormoon (FSH), oestradiol (E_2) en prolactine in het bloed en soms wordt de clomifeenbelastingstest uitgevoerd. De vrouw krijgt bij deze laatste test clomifeencitraat toegediend en FSH en E_2 worden op 2 momenten tijdens de folliculaire fase van de cyclus bepaald. Indien de problematiek zijn oorsprong heeft in de hypothalame-hypofysaire as (FSH en E_2 verlaagd), kan behandeling plaatsvinden met pulsatiel afgegeven gonadotrophin-releasing hormone (GnRH), of met gonadotrofines (zoals humaan menopauzaal gonadotrofine (hMG, uit de urine van postmenopauzale vrouwen) of recombinant-FSH). Als de oorzaak ligt in de hypofysaire-ovariële as (FSH en E_2 in de normale range) kan behandeling plaatsvinden met clomifeencitraat, gonadotrofines al

dan niet in combinatie met humaan choriongonadotrofine (hCG, uit de urine van zwangere vrouwen) of dopamine-agonisten indien het prolactine verhoogd is. Indien het FSH verhoogd is en het E_2 verlaagd, is behandeling meestal niet zinvol aangezien dit duidt op een verminderde ovariële reserve. Dergelijke hormoonniveaus (hoog FSH, laag E_2) zijn kenmerkend voor vrouwen in en na de overgang. Indien er ovariële stimulatie plaatsvindt, met name met gonadotrofines, is het belangrijk dat de ovariële reactie gecontroleerd wordt, dit in verband met de verhoogde kans op meerlingen.

Intra-uteriene inseminatie (2, 3)

Intra-uteriene inseminatie (IUI) wordt veelvuldig toegepast en vormt, indien goed uitgevoerd, een zinvolle behandeling bij een aantal indicaties. Naast IUI zijn er nog een aantal andere vormen van kunstmatige inseminatie in omloop, die echter niet zo veel worden toegepast. Als voorbeelden kunnen genoemd worden: Fallopian tube sperm perfusion (FSP), intravaginale (IVI) en intracervicale inseminatie (ICI). IUI kan toegepast worden in combinatie met ovariële stimulatie, waarbij met behulp van clomifeencitraat of gonadotrofines getracht wordt zich meer dan één eicel te laten ontwikkelen. Van groot belang is de timing van de IUI ten opzichte van de ovulatie. In verband hiermee dienen idealiter 7 dagen per week inseminaties aangeboden te kunnen worden. Hoewel elk centrum zijn eigen ondergrens zou moeten bepalen, lijkt het insemineren van minder dan één miljoen zaadcellen niet erg zinvol. De IUI-behandeling berust op de selectie van morfologisch normale en goed motiele zaadcellen uit het ejaculaat en het direct inbrengen van die zaadcellen in een klein volume (0,2-0,5 ml) in de baarmoeder. Spermabewerking kan plaatsvinden door middel van dichtheidsgradientcentrifugatie. Hierbij wordt gebruik gemaakt van commercieel verkrijgbare oplossingen van gecoatete silicapartikels. Morfologisch normale en motiele zaadcellen dringen veel beter door tot in de pellet dan de overige cellen (immotiele en morfologisch afwijkende zaadcellen, leukocyten, bacteriën). De silicapartikels worden vervolgens met een centrifugatiestap uitgewassen. Minder frequent worden glaswolfiltratie of "swim up"-preparaten gebruikt. Hoewel deze laatste twee op zich een goede selectie van morfologisch normale motiele zaadcellen opleveren, worden met name de in het ejaculaat aanwezige stoffen minder goed verwijderd (bijvoorbeeld prostaglandines die baarmoedercontracties kunnen veroorzaken en moleculen die het proces van capacitatie van de zaadcellen voorkomen). IUI in de spontane cyclus is met name zinvol indien er in het ejaculaat minder dan 10 miljoen motiele zaadcellen aangetroffen worden of wanneer er sprake is van een cervixfactor, blijkend uit een negatieve postcoïtumtest. Het cervixslijm heeft dan dusdanige condities (bij voorbeeld een te lage pH) dat zaadcellen er niet of nauwelijks in kunnen overleven. Het tijdstip van IUI wordt bepaald aan de hand van het optreden van de piek in luteïniserend hormoon (LH). De LH-piek kan worden aangetoond in het bloed of de urine. IUI in een gestimuleerde cyclus kan worden toegepast bij

minder ernstige sperma-afwijkingen (meer dan 10 miljoen motiele zaadcellen in het ejaculaat) en als er sprake is van onverklaarde subfertiliteit. Het tijdstip van de IUI in een gestimuleerde cyclus hangt direct samen met cq. wordt bepaald door de injectie met hCG, dat de ovulatie induceert. Verder kan IUI onder meer worden toegepast bij sperma-antistoffen, als intravaginale ejaculaties niet mogelijk zijn en bij kunstmatige inseminatie met donorsperma. De belangrijkste complicaties van de behandeling zijn gerelateerd aan de ovariële stimulatie en betreffen het ontstaan van meerlingzwangerschappen en het optreden van het ovariëel hyperstimulatiesyndroom (OHSS). Ter voorkoming hiervan kan de ovariële reactie echoscopisch gecontroleerd worden, eventueel in combinatie met de bepaling van het E_2 in het bloed. Indien er teveel follikels ontstaan zal de stimulatie worden afgebroken, er wordt geen hCG toegediend en eventueel wordt het hebben van geslachtsgemeenschap ontraden.

In-vitro-fertilisatie (2,4-7)

In-vitro-fertilisatie (IVF), ook wel aangeduid met reageerbuisbevruchting, werd oorspronkelijk ontwikkeld om infertiele vrouwen met tubapathologie, waarbij de geövuleerde eicel de baarmoeder niet kan bereiken, te helpen hun kinderwens te vervullen. In de loop der tijd zijn er verschillende indicaties bijgekomen waarbij IVF ook met succes toegepast kan worden. IVF wordt vrijwel altijd in combinatie met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie toegepast om op die manier meerdere eicellen ter beschikking te hebben. In Nederland zijn er op dit moment 13 centra met een vergunning om de laboratoriumfase van IVF te mogen uitvoeren. De behandeling berust op het dicht bij elkaar brengen van eicellen en zaadcellen, de selectie van bevruchte eicellen en het transfereren van een of meerdere van de best ontwikkelde embryo's naar de baarmoeder.

Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie kan in diverse variaties worden uitgevoerd, afhankelijk van waar de kliniek goede ervaringen mee heeft en van de ovariële reactie van de vrouw. Meestal wordt gebruik gemaakt van gonadotrofines, in een hogere dosering dan bij ovulatie-inductie of IUI, eventueel nadat de eigen afgifte van FSH geremd is met behulp van GnRH-analogen of GnRH-antagonisten. Omdat er meer gonadotrofines worden toegediend dan bij IUI is het van nog groter belang dat de ovariële reactie echoscopisch scherp gecontroleerd wordt, eventueel aangevuld met regelmatige E_2 -controles in het bloed, dit ter voorkoming van het OHSS. Wederom zal bij een overmatige reactie de stimulatie gestaakt worden, terwijl bij onvoldoende reactie het voortgaan met deze cyclus niet zinvol is. Bij een eventuele volgende poging kunnen dan meer of minder gonadotrofines toegediend worden. Als de reactie wel voldoende is en de follikels voldoende groot zijn, wordt hCG toegediend dat de uiteindelijke rijping van de eicellen induceert. Op een vast tijdstip na de hCG-toediening wordt de follikelaspiratie uitgevoerd. Met behulp van echoscopie worden de ovaria in beeld gebracht, waarna de follikels een voor een transvaginaal wor-

den aangeprikt. Door het toepassen van negatieve druk worden de follikels leeggezogen en het follikelvocht wordt opgevangen. In het laboratorium worden vervolgens uit het aspiraats de eicellen geïsoleerd en in kweek gebracht. Het sperma wordt bewerkt middels dichtheidsgradientcentrifugatie om op die manier de motiele en morfologisch normale zaadcellen te selecteren en ze te capaciteren. Een aantal van deze zaadcellen wordt met de eicellen in kweek gebracht en na 20-24 uur incubatie wordt beoordeeld of er bevruchting is opgetreden. Nadat de cumuluscellen, die de eicel omringen, verwijderd zijn kunnen de pronuclei microscopisch in beeld gebracht worden. Wanneer er twee pronuclei aanwezig zijn, een afkomstig van de eicel en een van de zaadcel, is er sprake van normale bevruchting. Dit kan worden bevestigd door de aanwezigheid van het tweede poollichaampje, dat gevormd wordt na de tweede meiotische deling. Tijdens de eerste meiotische deling wordt het aantal chromosomen verdeeld, de ene helft (23 chromosomen) blijft in de eicel, de andere helft (23 chromosomen) wordt uitgestoten in het eerste poollichaampje. Tijdens de tweede meiotische deling worden de chromatiden verdeeld, de ene helft (23 chromatiden) blijft in de eicel, de andere helft (23 chromatiden) wordt uitgestoten in het tweede poollichaampje. Afhankelijk van de voorkeur van het centrum worden 2 tot 5 dagen na de follikelaspiratie één of meerdere embryo's naar de baarmoeder getransfereerd. Doordat de eigen cyclus van de vrouw, met name door de hormonale stimulatie, verstoord is dient de fase na de follikelaspiratie ondersteund te worden, teneinde het baarmoderslijmvlies in dusdanige conditie te krijgen en te houden dat implantatie mogelijk is. Deze zogenaamde 'luteal support' kan bestaan uit hCG-injecties of het toedienen van progesteron. Eventuele rest-embryo's van goede kwaliteit kunnen gecryopreserveerd worden.

De klassieke indicatie voor IVF is nog steeds tubapathologie. Indien de eileiders volledig zijn afgesloten en met name tubachirurgie niet zinvol is komt IVF meteen in aanmerking. Ook endometriose kan een dusdanige belemmering voor de eicel opleveren dat de eileider niet bereikt kan worden en ook dan is IVF de aangewezen behandeling. In geval een aantal cycli IUI niet tot succes hebben geleid in de zin dat er een zwangerschap is ontstaan, kan overgestapt worden op IVF. Dit geldt met name voor de indicaties mannelijke subfertiliteit, onverklaarde subfertiliteit en bij een cervixfactor. Wanneer ovulatie-inducties niet tot een zwangerschap hebben geleid of wanneer de respons bij herhaling onvoldoende of juist overmatig is geweest kan ook hier overgegaan worden op IVF. Tot de complicaties behoren behalve het reeds eerder genoemde OHSS verder nog infecties en bloedingen ten gevolge van de follikelaspiratie en meerlingzwangerschappen. Met het oog op de eerste twee dient, buiten de reeds eerder genoemde zorgvuldige controle van de ovariële respons, de patiënt zelf het lichaamsgewicht en de lichaamstemperatuur in de gaten te houden. Ter voorkoming van (grote) meerlingzwangerschappen worden er in de loop der tijd steeds minder embryo's getransfereerd. Gangbaar op

dit moment is dat er 2 embryo's in de baarmoeder geplaatst worden terwijl steeds meer centra onderzoeken in welke gevallen volstaan kan worden met de embryotransfer van slechts één embryo zonder de kans op zwangerschap al te zeer te verkleinen.

Intracytoplasmatische sperma-injectie met geëjaculeerde zaadcellen (2,6,8)

Bij intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) wordt met behulp van micromanipulators een zaadcel rechtstreeks in het cytoplasma van de eicel geïnjecteerd. De voorloper van ICSI, subzonale sperma-injectie (SUZI), waarbij enkele zaadcellen onder de zona pellucida in de perivitelline ruimte worden gebracht, wordt nauwelijks nog toegepast. Een ICSI-procedure volgt in principe dezelfde stappen als IVF, alleen de laboratoriumfase is veel uitgebreider. ICSI is primair aangewezen bij extreme sperma-afwijkingen (minder dan 1 miljoen motiele zaadcellen in het hele ejaculaat) of indien er geen succes bij een IVF-behandeling is opgetreden in de zin van geen of slechte bevruchting (minder dan 15% van de eicellen is bevrucht geraakt).

Voor de beschrijving van de stimulatiefase en de follikelaspiratie kan verwezen worden naar de IVF-paragraaf. Nadat de eicellen geïsoleerd zijn, dienen de cumuluscellen rondom de eicel verwijderd te worden opdat het eerste poollichaampje in beeld gebracht kan worden. Hyaluronzuur, dat een belangrijke component vormt in de extracellulaire matrix van cumuluscellen, wordt afgebroken met behulp van hyaluronidase, een enzym dat voorkomt in het acrosoom van de zaadcel en dat meestal gewonnen wordt uit de testes van runderen. Vervolgens kunnen de cumuluscellen weggespoeld worden met een nauwe pipet. Omdat vaak gebruik gemaakt wordt van relatief slechte semenmonsters wordt het sperma meestal volgens een aangepaste procedure opgewerkt, waarbij met name de centrifugatiestappen bij hogere g-krachten worden uitgevoerd. Onder het microscoop wordt een morfologisch normale motiele zaadcel opgezocht. Met een zeer fijne micro-injectiepipet wordt de staart van de zaadcel beschadigd, ten eerste om de zaadcel te immobiliseren zodat hij in de eicel geen schade kan aanbrengen en ten tweede omdat gebleken is dat dit gunstige effecten heeft op de fertilisatie, waarschijnlijk ten gevolge van het lekken van gunstige factoren uit de zaadcel. Vervolgens wordt de eicel in beeld gebracht en met een relatief grotere microhouderpipet zodanig georiënteerd en gefixeerd dat het eerste poollichaampje helemaal boven (op 12 uur) of onderaan ligt (op 6 uur). Het eerste poollichaampje wordt uitgestoten na de eerste meiotische deling en de aanwezigheid ervan betekent dat de eicel de juiste kernmaturing heeft bereikt en zich in metafase II bevindt. In het eerste poollichaampje bevindt zich een set chromosomen, de andere set bevindt zich in de eicel vlakbij het poollichaampje. Door het poollichaampje op 12 of 6 uur te oriënteren is de afstand van de injectiepipet bij het penetreren op 3 uur maximaal ten opzichte van de chromosomen van de eicel. De injectiepipet wordt door de zona pellucida gestoken en door middel van negatieve druk wordt de membraan

gebroken, waarna de zaadcel in de eicel geïnjecteerd kan worden. Het beoordelen van de fertilisatie, de selectie en transfer van de embryo's en de 'luteal support' is weer identiek aan de IVF-behandeling.

Tot de complicaties van een ICSI-behandeling behoren, behalve de reeds bij IVF vermelde risico's op OHSS, infectie en bloedingen ten gevolge van de follikelaspiratie en meerlingzwangerschappen, verder de nog steeds onbekende gevolgen op de langere termijn van de technische handelingen op zich en het risico dat bepaalde genetische aandoeningen worden doorgegeven aan volgende generaties. Ten aanzien van de gevolgen van de techniek op zich kan geconstateerd worden dat hoewel ICSI nog maar relatief kort bestaat (sedert 1992) het niet gebleken is dat er een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen aangetroffen wordt bij de kinderen die geboren worden na een succesvolle ICSI-behandeling. Uitzondering hierop betreft geslachtschromosomale afwijkingen die mogelijk iets vaker voorkomen dan bij niet-ICSI-nakomelingen. Dit laatste zou verband kunnen houden met het feit dat zaadcellen in tegenstelling tot bij een natuurlijke bevruchting of na IVF met een intact acrosoom in de eicel terecht komen. Om de genetische risico's zo veel mogelijk uit te sluiten wordt mannen met extreme sperma-afwijkingen voor de behandeling genetisch onderzoek aangeboden. Bepaalde genetische afwijkingen kunnen namelijk samenhangen met extreem slechte semenparameters. Het genetisch onderzoek kan bestaan uit karyotypering en het opsporen van microdeleties op het Y-chromosoom.

Intracytoplasmatische sperma-injectie met chirurgisch verkregen zaadcellen (2, 8)

Wanneer er in het ejaculaat van een man bij herhaling geen zaadcellen worden aangetroffen en er feitelijk sprake is van een azoöpermie, komt ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen als behandeling in aanmerking. Uitsluitend de wijze waarop zaadcellen verkregen worden en niet de behandeling op zich vertoont verschillen met een ICSI-behandeling met geëjaculeerde zaadcellen. Er zijn op dit moment een aantal verschillende varianten die afhankelijk van de bron van de zaadcellen, de gebruikte techniek en de rijpheid van de verkregen zaadcellen toegepast kunnen worden. Met behulp van hormoononderzoek (FSH, LH, testosteron, prolactine) bij de man kan bepaald worden of er sprake is van een gestoorde spermatogenese of van een obstructieve azoöpermie (zie voor een uitvoerige beschrijving van de mannelijke endocrinologie in het kader van sub- of infertiliteit de bijdrage van Weber in dit nummer). Bij 'microscopic epididymal sperm aspiration' (MESA) wordt de epididymis aangeprikt nadat er een klein sneetje in de huid is gemaakt. Afhankelijk van waar een eventuele obstructie zich bevindt kan vervolgens vloeistof met daarin zaadcellen gewonnen worden uit het proximale of distale deel. Een variant op MESA die aanzienlijk minder belastend is voor de patiënt, is 'percutaneous epididymal sperm aspiration' (PESA). Hierbij wordt met een naald door de huid heen de epididymis aangeprikt. Een andere bron voor zaad-

cellen zijn de testes zelf. Wanneer er sprake is van een defect in de spermatogenese kunnen zaadcellen uit de testes gewonnen worden, aangezien er in de testis vaak toch kleine loci gevonden worden waar er sprake is van enige spermatogenese. Bij 'testicular sperm extraction' (TESE) worden testisbipten genomen, terwijl bij 'testicular fine-needle aspiration' (TEFNA) de testes geëxploreerd worden met een fijne naald. Indien er geen uitgerijpte spermatozoa gevonden worden is er nog de mogelijkheid spermatiden of eventueel secundaire spermatogonia (deze zijn nog niet haploïd) te gebruiken. Met name de ervaring met niet uitgerijpte zaadcellen is nog zeer beperkt en vaak experimenteel van aard.

Een aantal jaren geleden hebben de betrokken beroepsgroepen in Nederland, namelijk de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de vereniging van Klinisch Embryologen (KLEM) in samenspraak met de overheid besloten een moratorium over de toepassing van deze behandelingen af te kondigen. In die tijd waren er nog geen mogelijkheden voor dierexperimenteel onderzoek en er had ook nog geen zogenaamd 'medical technology assessment' plaatsgevonden. Er waren dus ook geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de risico's die samenhangen met het gebruik van nog niet volledig uitgerijpte dan wel verouderde zaadcellen. Ondertussen ging het onderzoek en vooral de toepassing van deze methodes in de rest van de wereld wel gewoon verder. Inmiddels is er met name dankzij de toepassing in andere landen meer duidelijkheid over de risico's op aangeboren afwijkingen vooral voor wat betreft MESA en TESE met spermatozoa. In Nederland is recent vanuit het Academisch Ziekenhuis Nijmegen een onderzoek gestart, waarbij paren waarvan de man een obstructieve azoöspermie heeft een MESA-behandeling kunnen ondergaan. De kinderen die uit de succesvolle behandelingen voortkomen zullen onderzocht en in de tijd gevolgd worden. Alle overige in deze paragraaf genoemde behandelingen zullen voorlopig in Nederland niet uitgevoerd gaan worden.

Pre-implantatie genetische diagnostiek (2, 5)

Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) neemt in dit overzicht een bijzondere positie in. Het betreft hier weliswaar paren met kinderwens, het is echter niet een fertiliteitsprobleem maar het feit dat een of beide partners leidt aan, of drager is van, een genetische afwijking die de indicatie vormt tot fertiliteitsbehandeling. In plaats van gebruik te maken van een vlokkestest of vruchtwaterpunctie kan voor steeds meer aandoeningen gekozen worden het embryo reeds voor de implantatie te onderzoeken op genetische afwijkingen. Bij PGD wordt van een meercellig embryo één of twee cellen afgenomen (embryobiopsie, meestal op de derde dag in het achtcellig stadium uitgevoerd) die met behulp van fluorescentie-in-situ-hybridisatie (FISH) of PCR worden onderzocht. Alleen niet-aangedane embryo's kunnen dan naar de baarmoeder getransfereerd worden. Indien voor diagnostiek van een bepaalde erfelijke aandoening alleen FISH beschikbaar is, kan een IVF-behandeling worden toegepast. Indien echter voor diagnostiek PCR

dient te worden verricht is een ICSI-behandeling noodzakelijk. Dit laatste, omdat na een IVF-behandeling de bevruchte eicel gecontamineerd is met het DNA van meer zaadcellen dan uitsluitend van degene die de eicel bevrucht heeft. Veel minder toegepast is genetisch onderzoek van het eerste en/of tweede poollichaampje, aangezien de resultaten hiervan veel moeilijker en minder eenduidig te interpreteren zijn. PGD wordt wereldwijd nog slechts in een beperkt aantal centra uitgevoerd, terwijl ook het aantal aandoeningen dat onderzocht kan worden nog maar beperkt is. Als voorbeeld kunnen genoemd worden taaislijmziekte, de ziekte van Huntington, hemofilie, enkele spierziekten en ziekten die aan het x-chromosoom zijn gebonden, waardoor alleen jongens worden getroffen. In dat laatste geval kan door met FISH de geslachtschromosomen te kleuren gekozen worden alleen de vrouwelijke embryo's te transfereren. In Nederland is PGD alleen nog maar mogelijk in het Academisch Ziekenhuis in Maastricht. De ontwikkelingen gaan echter snel; het aantal op te sporen afwijkingen zal spoedig toenemen, alsmede het aantal centra dat PGD kan aanbieden. Het is bij uitstek een multidisciplinaire behandeling waar gynaecologische, klinisch embryologische en klinisch genetische expertise noodzakelijk zijn.

Nawoord

Het niet kunnen krijgen van kinderen grijpt zeer diep in in het welzijn van mensen. Het zal duidelijk zijn dat er op dit moment reeds veel mogelijkheden zijn voor de behandeling van onvervulde kinderwens. Echter, zowel behandelaars als patiënten dienen zich te realiseren dat geen van de in dit overzicht genoemde behandelingen een wondermethode is die honderd procent succes garandeert. Om wat cijfers te noemen: met IUI kunnen doorgaande zwangerschapspercentages gehaald worden van zo'n 10-15% per inseminatie, bij IVF en ICSI ligt dit rond de 20-25% per gestarte cyclus. Cumulatief, dat wil zeggen een paar heeft enkele behandelingen ondergaan, kunnen percentages van 25-30% gehaald worden met IUI en 50-60% met IVF en ICSI. Als gevolg hiervan blijven er na allerlei behandelingen te hebben ondergaan nog steeds vele paren over die moeten leren leven met een onvervulde kinderwens. In de toekomst zal er dan ook nog veel onderzoek verricht moeten worden, niet alleen om nieuwe methodes te ontwikkelen maar ook om de reeds bestaande behandelingen te verbeteren. Het is een controversieel vakgebied. Neem bijvoorbeeld de ontwikkelingen rondom het kloneren van mensen en de embryonale stamcellen. Ondanks dat is het een vakgebied dat, met zijn vele ethische dilemma's, zijn plaats in de moderne geneeskunde stevig verworven heeft.

Literatuur

1. Richtlijn 02, Anovulatie en kinderwens, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, juni 1996. Via Website: www.nvog.nl.
2. Adashi, EY, Rock, JA, Rosenwaks, Z (eds.) Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.

3. Richtlijn 29, Intra-uteriene inseminatie, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, januari 2000. Via Website: www.nvog.nl.
4. Richtlijn 09, Indicaties voor IVF, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, september 1998. Via Website: www.nvog.nl.
5. Bras, M, Lens, JW, Piederiet, MH, Rijnders, PM, Verveld, M, Zeilmaker, GH (eds.). IVF Lab, laboratory aspects of in-vitro fertilization. N.V. Organon, 1996.
6. Dale, B, Elder, K. In vitro Fertilization. Cambridge University Press, 1997.
7. Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. Het planningsbesluit IVF, Rijswijk 1997.
8. Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF, ICSI. Den Haag 1996.

Summary

Treatment of unsatisfied childwish in The Netherlands in the year 2001. Curfs MHJM. Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 328-333.

In the present paper an overview is given of the artificial reproduction technologies which are available nowadays, with special focus on the Netherlands, in combination with the indications for treatment and the major complications. Respectively the induction of ovulation, intra-uterine inseminations, in-vitro fertilisation, intracytoplasmatic sperm injection and pre-implantation genetic diagnosis are discussed.

Key-words: artificial reproductive technologies; induction of ovulation; IUI; IVF; ICSI