

Ovulatie-inductie*

DOOR E. GOORMANS**

De prognose van de groep infertiele vrouwen ten gevolge van het falen van de ovulatie, is in de laatste tien jaar revolutionair veranderd door de ontdekking van Clomifeen en het gebruik van humane gonadotrope hormonen.

Indicaties. Genoemde patiënten zullen de huisarts om hulp verzoeken wegens een ongewenst kinderloos gebleven huwelijk, anderen wegens menstruatieproblemen. De belangrijkste indicatie om hen voor ovulatie-inductie naar de gynaecoloog te verwijzen is infertiliteit door anovulatie, welke zich kan uiten als primaire of secundaire amenorrhoea en oligomenorrhoea. Ovulatie-inductie als routinemaatregel bij amenorrhoea, infertiliteit of bij diverse typen menstruatiestoornissen is onjuist. De patiënt moet follikels in de ovaria hebben die kunnen rijpen en barsten onder invloed van een adequate gonadotrope stimulus.

Bij primaire amenorrhoea is succes te verwachten van de behandeling bij patiënten met een (te) late menarche, niet bij patiënten met congenitale of chromosomale afwijkingen (Mc Gillavray 1968). Belangrijke symptomen van anovulatie op basis van een hypothalame-hypofysaire functiestoornis zijn secundaire amenorrhoea en oligomenorrhoea; bij infertiliteit die met dergelijke stoornissen gepaard gaat is van ovulatie-inductie vaak succes te verwachten. Gunstige resultaten worden ook beschreven bij het syndroom van Stein-Leventhal (vergroete cysteuze ovaria, anovulatie en infertiliteit), het syndroom van Chiari Frommel (post partum amenorrhoea en galactorrhoea) en het syndroom van Del Castillo en Forbes-Albright.

Sommige artsen behandelen ook ovulatoire oligomenorrhoea. Ovulatiestoornissen, samenhangend met psychiatrische afwijkingen, chronische organische ziekten, stoornissen van bijnier- en schildklierfunctie moeten echter op een andere wijze worden benaderd.

* Voordracht, gehouden tijdens de Boerhaave-cursus: Nieuwe ontwikkelingen in de verloskunde en gynaecologie van belang voor de huisarts, 11 en 12 december 1970, te Leiden.

** Afdeling verloskunde en gynaecologie, Academisch Ziekenhuis, Leiden.

Voorwaarden voor behandeling, selectie, vooronderzoek (tabel 1).

- 1 Gynaecologisch onderzoek naar afwijkingen aan uterus, ovaria, tubae met aansluitend
- 2 Steriliteitsonderzoek, waartoe behoren onderzoek naar cervixfactor, pertubatie en het maken van een hysterosalpingogram.
- 3 Endocrinologisch onderzoek. Tot het ontbreken van ovulaties dient te worden geconcludeerd naar aanleiding van de gegevens van een basale temperatuurcurve (B.T.C.) en van de resultaten verkregen bij het onderzoek naar hormonale invloed op de vagina, vast te stellen op uitstrijkpreparaten en op veranderingen van het cervixslijm in de zin van hoeveelheid, varenkristallisatie en „Spinnbaarheid”. Tevens worden bepaald de uitscheiding van oestro-

Tabel 1. Status gebruikt bij vrouwen, ingeschreven voor ovulatie-inductie.

Academisch Ziekenhuis Leiden, Vrouwenkliniek. Polikliniek voor steriliteit en gynaecologische endocrinologie.

Steriliteitsonderzoek

- 1 Gynaecologisch onderzoek
- 2 Onderzoek echtgenoot
- 3 Sperma
- 4 B.T.C.
- 5 Kweken menstrueel bloed
- 6 Cervixfactor
- 7 Hühnertest
- 8 Sondage
- 9 Pertubatie
- 10 Hysterosalpingografie

Bijzondere technieken

- 1 Cervixkweek
 - 2 Sperma-agglutinenen
 - 3 Laparoscopie
- Endocrinologisch onderzoek
- 1 Hormonale cytologie
 - 2 Microcurettage
 - 3 F.S.H. („folliële stimulating hormone”)
 - 4 17-keto/17 ketogenen
 - 5 Röntgen sella turcica
 - 6 P.B.I./B.M./cholesterol
 - 7 Sexchromatine chromosomen
 - 8 Progressieve onttrekkingsbloedingen

genen en gonadotrofinen, de produktie aan 17-keto- en 17-ketogenesteroiden, terwijl ook de 24-uurs urine wordt onderzocht op de hoeveelheden oestrogenen. Chromosomale afwijkingen worden uitgesloten. Veelal wordt een endometriumbiopsie verricht.

4 Onderzoek van de man.

5 Zwangerschap dient te worden uitgesloten.

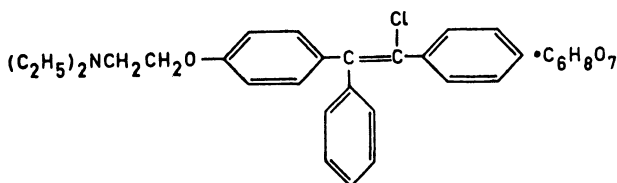
Contra-indicaties zijn: zwangerschap; abnormale gynaecologische bloeding door (nog) onbekende oorzaak; leverziekten, vroeger geconstateerde leverfunctiestoornissen en ovariumcysten.

Ter behandeling van de anovulatie staan ons tegenwoordig de volgende voornaamste principes ten dienste: stimulatie van de gonadotrope hypofysefunctie en substitutie van de hypofysaire gonadotrofines door toevoer van gonadotrope hormonen.

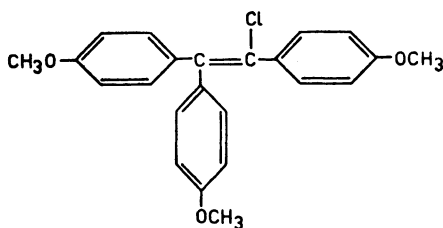
De stimulatie berust op het principe dat de hypothalamus wordt aangezet tot produktie en uitscheiding van specifieke „releasing factors”, die op hun beurt een vermeerderde secretie van hypofysair „follicle stimulating hormone” (F.S.H.) en „luteinizing hormone” (L.H.) tot gevolg hebben. Voor de ovulatie-inductie bij de vrouw zijn thans een aantal synthetische steroiden en hormoonachtige non-steroiden bekend. Hiertoe behoren onder andere:

Ro 4-8347 (Roche), een retrosteroïd gelijkend op dydrogesteron, met progestatieve activiteit.

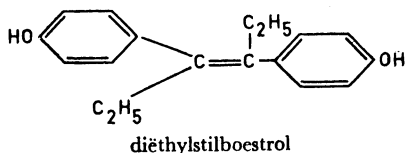
Figuur 1. Structuurformules van verbindingen ter ovulatie-inductie.



clomifeen



chlorotrianiseen



diëthylstilboestrol

Clomifeen (Merrell), afkomstig van chlorotrianisen (Tace) met anti-oestrogene werking bij de mens.

Sexovid F 6066, Ferrosan, een cyclofenyl met eveneens anti-oestrogene werking bij de mens.

Als vermoedelijk werkingsmechanisme van deze oraal werkzame ovulatie-inductoren geven bijna alle onderzoekers aan dat het gaat om een centrale stimulatie van de gonadotrofinenproduktie en -uitscheiding. Daarnaast bezitten Clomifeen en Sexovid waarschijnlijk een direct remmende werking op de biosynthese van oestrogenen in de ovaria.

In de Leidse Vrouwenkliniek worden gedurende ongeveer drieënehalf jaar behandelingen ingesteld met Clomifeen, dat een hogere ovulatie-index heeft dan beide andere verbindingen (75 procent ten opzichte van Sexovid 59 procent).^{*} Het wordt toegediend in een dosering van 50 tot 100 mg daags gedurende vijf opeenvolgende dagen in de folliculaire fase, indien mogelijk vanaf de zevende dag van de cyclus (figuur 2). Tijdens de behandeling werden, gezien de ervaringsfeiten, op gezette tijden de volgende onderzoeken verricht.

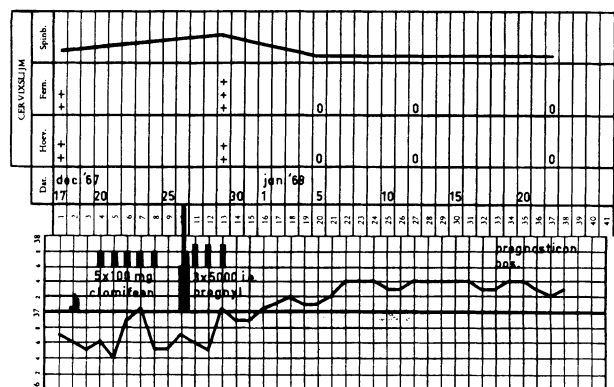
- 1 Beoordeling van de basale temperatuurcurve (B.T.C.).
- 2 Varentest en „Spinnbaarheid” van het cervixslijm.
- 3 De stijgingen van het gehalte aan oestrogenen in de 24-uurs urine (normale waarden 20 tot 50 g per 24 uur).
- 4 Herhaald inwendig onderzoek om pathologische reacties van de ovaria (cysteuze veranderingen) en om overstimulatie vast te stellen.
- 5 Informatie naar subjectieve bezwaren: hoofdpijn, opstijgingen, buikpijn, visusklachten.

Als criteria voor waarschijnlijke ovulatie werden ingesteld:

- 1 Conceptie.

^{*} (1970) Ned. T. Geneesk. 114, 1770-1774.

Figuur 2. Schema Clomifeenbehandeling.



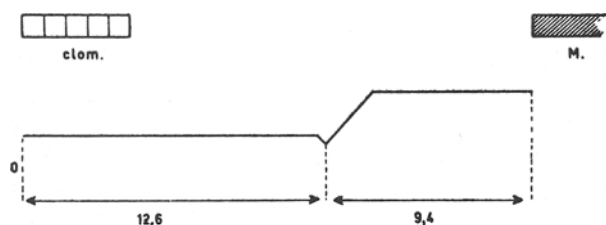
- 2 Visuele vaststelling van een vers corpus luteum (bij pelviscopie).
- 3 Bifasisch worden van de B.T.C. (stijging van 0,3° Celsius of meer gedurende tenminste tien dagen) met aansluitend vaginaal bloedverlies.
- 4 Gelijktijdige specifieke veranderingen van het cervixslijm en in het gehalte van oestrogenen en van pregnandiol (2,5 mg per 24 uur).
- 5 Bij microcuretage op de eerste dag van vloeien het histologische beeld van een menstruerend endometrium.

Het gemiddelde beloop van de B.T.C. is te zien in *figuur 3*. De luteale fase is in deze cycli gemiddeld 9,4 dagen, dus korter dan in normale ovulatoire cycli (12 tot 14 dagen). In de literatuur is het vóórkomen van deze insufficiënte luteale fase („luteal deficiency”) vooral na Clomifeen beschreven; door ons wordt dan de volgende behandeling ingesteld: Clomifeen gecombineerd met humaan choriongonadotrofine (H.C.G. = Pregnyl) 3000 tot 5000 I.E. daags gedurende drie opeenvolgende dagen, te beginnen drie tot vijf dagen na het laatste Clomifeentablet. Op deze wijze is het mogelijk een beter coïtus-advies te geven dan na alleen Clomifeen.

Uit vele klinische experimenten blijkt dat Clomifeen geen progestatieve, androgene of glucocorticoïde werking heeft; het remt de bijnierschors niet en het heeft geen invloed op de uitscheiding van A.C.T.H.. Wel is gebleken dat het een duidelijke anti-oestrogene werking ontplooit zoals is vast te stellen uit de volgende kenmerken.

- 1 Het negatief worden van de varentest.
- 2 Stugger worden van het cervixslijm.
- 3 Dalen van de karvo-psychose index in de vaginale uitstrijken.
- 4 Opheffen van ovulatieblokkade door ethinyl-oestradiol (Lynoral).
- 5 Opvliegingen.
- 6 Regressie van cysteus gedegeneerde mammae (kystische mastopathie).
- 7 Primair versterkte F.S.H.-uitscheiding.
- 8 Het weer normaal respectievelijk atrofisch worden van het endometrium bij vrouwen met een hy-

Figuur 3. Gemiddeld verloop van de basale temperatuurcurve. (Naar J. Wildschut en G. Wielenga (1968) Ned. T. Geneesk. 112, 2309.)



perplasia glandularis cystica en zelfs met endometriumcarcinoom.

Hiertegenover staat echter dat de meeste onderzoekers juist een stijging van de uitscheiding der drie klassieke oestrogenen in de urine tijdens, respectievelijk na toediening van Clomifeen hebben vastgesteld.

De bezwaren die aan de behandeling kleven zijn cysteuze zwelling van de ovaria en het ontstaan van meerlingzwangerschappen; dergelijke effecten zijn bij de nu gebruikelijke, ook door ons toegepaste doseringen zeldzaam, maar niet uitgesloten.

Conclusie. Clomifeen is een non-steroïd tri-ethyleen derivaat, dat anovulatoire ovaria kan stimuleren tot secretie van oestrogenen. Het werkt in op de hypothalamus, hetgeen weer leidt tot de produktie en het vrijmaken van gonadotrofinen door de hypofyse, waardoor ovulatie optreedt in ongeveer 70 procent en conceptie in ongeveer 33 procent bij patiënten die tevoren niet ovuleerden.

De inductie van ovulatie door substitutie van hypofysaire gonadotrofines na toediening van gonadotrope hormonen verloopt als volgt. Genoemde behandeling blijft in eerste instantie geïndiceerd wanneer geen of nagenoeg geen gonadotrofinen met de urine worden uitgescheiden en bij non-gonadotrope patiënten alleen dan wanneer Clomifeen geen uitwerking heeft.

Als gonadotrope hormonen gebruikt men preparaten met humane menopausale gonadotrofines (H.M.G.) bereid uit urines van vrouwen die in de menopauze zijn. Dergelijke preparaten zijn Hume-gon (Organon) en Perganol (Istituto Serono, Italië) met F.S.H.-werking en preparaten met humane choriongonadotrofines (H.C.G.), bereid uit urines van zwangere vrouwen, zoals Pregnyl (Organon).

De gonadotrofines worden door ons toegediend volgens een soort sequentieprincipe: eerst krijgt de patiënte het F.S.H.-achtige H.M.G.-preparaat, totdat zich tekenen voordoen van voortgeschreden follicelrijping. Dan volgt het effectueren van de eigenlijke ovulatie met overwegend L.H.-achtig H.C.G. Andere onderzoekers gebruikten de simultaanmethode (Staemmler), dit is H.M.G. in dalende en H.C.G. in stijgende doseringen — evenwel zonder goede resultaten — of de stootdosismethode (Crooke) dit is hoge doses F.S.H. gedurende enige dagen met een interval tot een eenmaal toegediende hoge dosering H.C.G..

In het algemeen wordt de H.M.G.-behandeling begonnen met 75 tot 150 I.E. F.S.H.. Zodra zich gedurende drie dagen een oestrogeen beeld voordoet dat correspondeert met de fysiologische pre-ovulatoire fase, wordt dagelijks 5 000 I.E. H.C.G.

geïncieerd, meestal gedurende drie opeenvolgende dagen tot het stijgen van de B.T.C. (figuur 4).

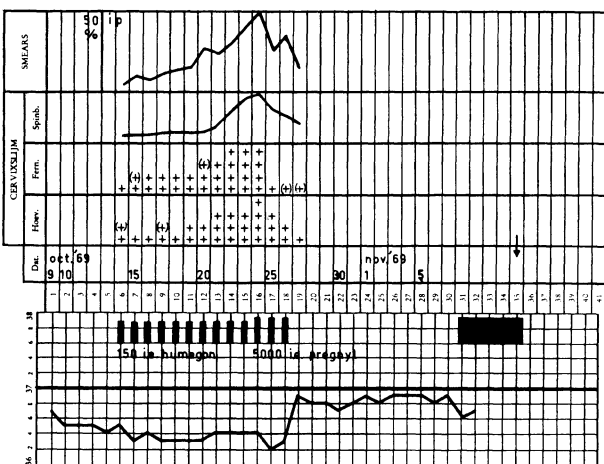
Ter vermindering van ernstige nevenverschijnselen dienen alle indirecte indicatoren van de follikelrijping gedurende de behandeling te worden onderzocht, namelijk beoordeling van de B.T.C.; controle van de cervixfactoren: hoeveelheid, varentest en „Spinnbarkeit”; oestrogeenuitscheiding indien mogelijk en index „pynotique” in de vaginale uitstrijk.

Het moeilijkste probleem blijft het vaststellen van de optimale dosering van de H.M.G.-preparaten.

De voornaamste complicaties bij de behandeling met gonadotropinen zijn meerlingzwangerschappen en het zogenaamde overstimulatiesyndroom. De oorzaak van de meerlingzwangerschap kan drievoudig zijn: 1 overdosering van F.S.H., waardoor meer follikels zullen rijpen; 2 verlengde behandeling met H.C.G., waardoor meer follikels zullen barsten wanneer zij achtereenvolgens tot rijping zijn gekomen; 3 hoge concentratie L.H. in het mengsel F.S.H./H.C.G..

Overstimulatie is de meest ernstige complicatie. Lunenfeld en Rabau (1967) onderscheiden zelfs zes typen. Bij overstimulatie wordt geklaagd over lage buikpijn, opzetting van de buik met misselijk-

Figuur 4. Schema toediening H.M.G./H.C.G.



Tabel 2. Resultaten ovulatie-inductie met Clomifeen.

Totale aantal patiënten	128
Aantal nog onder behandeling	48
Behandeling met H.M.G./H.C.G.	20
Toediening aantal cycli Clomifeen	591
Toediening aantal cycli Clomifeen + H.C.G.	198
Cycli met bifasische B.T.C.	591
Cycli met monofasische B.T.C.	198
Totale aantal graviditeiten	50
Aantal gezonde kinderen	34
Spontaan à terme	33
Abortus	4
Missed abortion	2
Extra-uteriene graviditeit	2
Gemelli	3
Nog gravida	7

Tabel 3. Resultaten ovulatie-inductie met H.M.G./H.C.G.

Totale aantal behandelde patiënten	15
Toediening aantal cycli	42
Cycli met aangetoonde ovulatie	42
Graviditeiten	3

heid en braken, soms diarrhoea, terwijl vergrote, cysteuze, weke ovaria worden gepalpeerd. In de meer ernstige vormen wordt dit beeld gecompliceerd door ascites en pleuravocht en in de uiterste gevallen door hemoconcentratie, verhoogde stollingstijd en trombose. De eerste symptomen treden op twee tot vier dagen na de ovulatiedosis van H.C.G.. Men vindt tegelijkertijd een hoge excretie van oestrogenen. De behandeling kan conservatief zijn; soms is laparotomie geïndiceerd.

Hoe succesvol genoemde behandelingen in onze Vrouwenkliniek verlopen, blijkt uit de resultaten samengevat in de tabellen 2 en 3.

Uit het bovenstaande komt duidelijk naar voren dat de behandeling van de door anovulatie veroorzaakte steriliteit inderdaad mogelijk is met Clomifeen en humane gonadotrofines. De indicatie en supervisie bij de behandeling dient mijns inziens te worden overgelaten aan endocrinologisch geïnteresseerde gynaecologen.