

Forse prijsdaling recombinante hormonen na overheveling

Stimulatie met follikelstimulerend hormoon (FSH) wordt vaak ingezet bij vruchtbaarheidsproblemen. Volgens een Cochrane review zijn humane en recombinante vormen van FSH-preparaten hierbij even effectief.

Auteur **Marc de Leeuw**

“Er wordt wel eens gezegd dat het vooral hoogopgeleiden zijn die vruchtbaarheidsproblemen hebben doordat ze laat zwanger worden. Maar dat is niet meer zo”, zegt prof. dr. Frank Broekmans, hoogleraar voortplantingsgeneeskunde aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht. “Hoogopgeleiden krijgen door dat ze tijdig moeten beginnen met zwanger te worden.”

Werking fertiliteitsmedicatie

De vrouwelijke cyclus vindt plaats langs de hypothalamus-hypofyse-ovariums. De hypothalamus produceert gonadoreline, ook wel gonadotropine ‘releasing’-hormoon (GnRH) genoemd. Dit zet de hypofysevoorkwab aan tot afgifte van FSH (follikelstimulerend hormoon) en LH (luteïniserend hormoon). FSH zorgt voor follikelgroei en -rijping in de ovaria en stimuleert de aanmaak van oestrogeen door de follikels, LH induceert de ovulatie. Via een negatief feedbackmechanisme remt de stijgende oestrogeenspiegel de FSH-afgifte, via een positief feedbackmechanisme stimuleert oestrogeen de LH-afgifte, resulterend in de ovulatie. De hypothalamus geeft GnRH pulserend af, zodat de cyclus in stand blijft [5].

Gonadoreline wordt in synthetische vorm als geneesmiddel (nafareline) pulsgewijs toegediend om de FSH- en LH-secretie te stimuleren bij gecontroleerde ovariële hyperstimulatie. Dat induceert de follikelgroei en ovulatie. Bij gecontroleerde ovariële hyperstimulatie (COH) en bij IVF worden **GnRH-antagonisten** gebruikt (cetrorelix en ganirelix), vijf tot zes dagen na de start van de ovariële stimulatie met een FSH-preparaat. Deze stoffen remmen competitief de GnRH-receptoren in de hypofyse. De afgifte van FSH en LH wordt geremd en een endogene LH-piek wordt voorkomen. Bij voldoende follikelgroei wordt eenmalig hCG gegeven om de laatste fase van de follikelrijping te induceren.

Clomifeen, een anti-oestrogeen, induceert de ovulatie door de FSH- en LH-afgifte te stimuleren. Dit middel remt waarschijnlijk het genoemde negatieve feedbackmechanisme [2].

Er is sprake van verminderde vruchtbaarheid als na een jaar proberen een zwangerschap uitblijft. Dit komt voor bij twaalf van de honderd paren in de vruchtbare leeftijd, aldus Broekmans. De oorzaak ligt in 30% van de gevallen bij de vrouw, in 30% bij de man, in 30% bij beiden en bij 10% wordt geen oorzaak gevonden. Broekmans: “Behandeling start als de kans op zwangerschap in het komende jaar minder is dan 30%. Dat beoordelen we aan de hand van onder meer de leeftijd van de vrouw en beweeglijkheid van de spermacellen.”

Laat zwanger worden is dikwijls de oorzaak van de verminderde vruchtbaarheid. Boven de 30 neemt de vrouwelijke vruchtbaarheid af, boven de 35 jaar exponentieel. Maar er zijn ook andere oorzaken, zoals het uitblijven van een (regelmatige) ovulatie of een afgesloten eileider, de klassieke indicatie voor IVF. Bij verminderde vruchtbaarheid zonder duidelijke oorzaak, bij ovulatieproblemen, en bij IVF, is ovariële stimulatie met FSH gangbaar. Ook clomifeen, een anti-oestrogeen, wordt daartoe ingezet. Deze en andere fertiliteitshormonen, zoals humaan choriongonadotrofine (hCG), zijn sinds 1 januari van dit jaar overgeheveld naar het ziekenhuisbudget. De prijs van recombinante fertiliteitshormonen daalde daardoor met zo’n 30%. Kostte recombinant FSH op 1 januari 2013 nog € 29 tot € 30 per 75 IU, versus € 20 tot € 24 voor de urinaire variant, een jaar later bedragen de kosten voor zowel urinair als recombinant € 17 tot € 23 per 75 IU, afhankelijk van de korting die ziekenhuizen wisten te bedingen.

De strijd over de effectiviteit van urinaire versus recombinant vervaardigde hormonen lijkt daarmee definitief beslecht.

Meta-analyses uit de Cochrane Library [4] hadden al duidelijk gemaakt dat de effectiviteit van beide middelen gelijk was in termen van het aantal levendgeboren baby's. Nu is ook het verschil in kosten geslecht. Rest alleen nog het verschil in gebruiksgemak: urinaire producten geven meer rootheid en zwelling en de losse ampullen zijn onhandiger dan de voorgevulde pennen met recombinant FSH.

Milde stimulatie

Bij de meeste verminderd vruchtbare vrouwen met een regelmatige cyclus wordt milde stimulatie met follikelstimulerend hormoon (FSH)-preparaten ingezet (zie tabel). Ook clomifeen voldoet. De vrouw dient zichzelf vanaf het begin van haar cyclus tien dagen dagelijks een FSH-preparaat toe of gebruikt clomifeen, vijf dagen per cyclus vanaf dag 3 tot 5 [2]. Daardoor rijpen er twee of drie follikels of eiblaasjes. Broekmans: "Wanneer de follikels groot genoeg zijn, zo'n 18 tot 20 mm, wordt met een hCG-injectie de eisprong in gang gezet. Anderhalve dag later worden zaadcellen van de partner kunstmatig in de baarmoeder gebracht." Deze intra-uteriene inseminatie (IUI) is onderwerp van controverse. Volgens prof. dr. Fulco van der Veen, hoogleraar voort-

plantingsgeneeskunde, AMC Amsterdam, is niet bewezen of kunstmatige inseminatie effectiever is dan geslachtsgemeenschap.

"Een onderzoek hiernaar gaat binnenkort van start."

Milde stimulatie geeft weinig bijwerkingen. De belangrijkste is de verhoogde kans op een tweelingzwangerschap. Om een meerling te voorkomen vindt IUI niet plaats als echoscopisch blijkt dat er te veel follikels zijn gerijpt.

Clomifeen

Clomifeen wordt wegens het gebruiksgemak – tabletten – vaak gebruikt bij het polycysteus ovariumsyndroom (PCOS), dat zich kenmerkt door veel follikels, een uitblijvende ovulatie en onregelmatige of afwezige menstruatie. PCOS-patiënten hebben veelal overgewicht, een mannelijk beharingspatroon (hirsutisme en haaruitval), verhoogde LH- en testosteronconcentraties en een verlaagde insulinegevoeligheid [3].

De prevalentie van PCOS bedraagt 5 tot 10% van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Vaak gebruikten deze al jong de pil wegens onregelmatige menstruaties. Stoppen ze met de pil, dan is de cyclus opnieuw onregelmatig of blijft uit. Behandeling bestaat uit ovulatie-inductie. Ook door af te vallen kan de ovulatie terugkeren [2].

Clomifeen geeft bij 70% van de vrouwen een eisprong. Ruim de helft wordt zwanger, waarbij de kans op een meerling is verhoogd

HOOGOPGELEIDEN KRIJGEN DOOR DAT ZE TIJDIG ZWANGER MOETEN WORDEN

Overzicht van fertiliteitsmedicatie

	werkzame stof	merknaam
FSH-preparaten	menopauzegonadotrofine (FSH + LH, 1:1) urofolitropine (FSH + LH, 50:1) follitropine alfa follitropine bèta corifollitropine alfa	Menopur (humaan) Fostimon (humaan) Gonal-F (recombinant) Puregon (recombinant) Elonva (recombinant)
synthetisch GnRH	gonadoreline	Lutrelaf
anti-oestrogeen	clomifeen	Clomid
GnRH-agonist	nafareline	Synarel
GnRH-antagonisten	ganirelix cetorelix	Orgalutran Cetrotide
choriongonadotrofinen	choriongonadotrofine	Pregnyl (humaan)
	choriongonadotrofine	Ovitrelle (recombinant)

TABEL 1 Bron: presentatie ziekenhuisapotheker Judith Schornagel, Haga Ziekenhuis, Den Haag.

INTRA- UTERIENE INSEMINATIE IS ONDERWERP VAN CONTRO- VERSE

[3]. “Als clomifeenresistentie optreedt, bij ongeveer 30% van de vrouwen, zullen de meeste behandelaren overstappen op FSH-preparaten. Nadelig aan clomifeen zijn de bijwerkingen”, aldus Broekmans. Meer dan 10% van de patiënten heeft last van opvliegers, stemmingseffecten en een milde variant van OHSS (buikpijn, misselijkheid en braken) [2].

Sporadisch wordt clomifeen gecombineerd met metformine omdat bij PCOS insuline-resistentie en overgewicht een rol spelen. Broekmans: “In de praktijk blijkt metformine echter weinig effectief.”

Hyperstimulatie

Leidt milde stimulatie bij herhaling niet tot een zwangerschap, is het zaad van de man extreem slecht, of zijn de eileiders afgesloten, dan komt in-vitrofertilisatie (IVF) of zelfs intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) in beeld. De IVF-behandeling bestaat uit vier stappen: het stilleggen van de cyclus; hyperstimulatie van de ovaria; de pick-up van eicellen en het voorbereiden van het baarmoederslijmvlies met progesteron. Het stilleggen van de cyclus geschiedt op hypothalamusniveau met een gonadotropine ‘releasing’ hormoon (GnRH)-agonist als nafareline (kan ook per inhalatie worden toe-

gediend). Of met een GnRH-antagonist als cetrorelix (zie kader).

Hyperstimulatie, met een FSH-preparaat, zorgt voor rijping van gemiddeld zo’n acht of negen follikels. Zijn die groot genoeg, dan volgt een hCG-injectie (imitatie van de natuurlijke LH-piek) om de ovulatie te induceren. Vervolgens worden met een punctie binnen 36 uur de eicellen uit de ovaria gehaald en in vitro bevrucht.

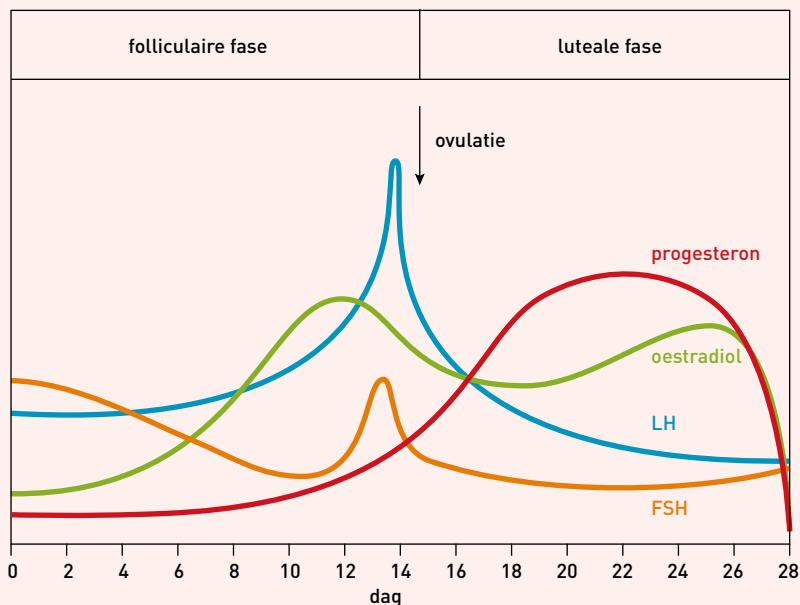
Hyperstimulatie leidt in 0,1 tot 2% van de gevallen tot het ovariëel hyperstimulatiesyndroom (OHSS), soms zelfs tot overlijden, zegt Broekmans. “Vanaf 1984 waren er vier OHSS-gerelateerde sterfgevallen op ongeveer 200.000 stimulatiecycli.”

OHSS ontstaat alleen in de luteale cyclusfase, vooral na stimulatie met gonadotrofinen, met name in combinatie met een GnRH-agonist. Het treedt vrijwel uitsluitend op als hCG wordt geïnjecteerd of geproduceerd bij een zwangerschap [4].

OHSS ontstaat als de follikels na hyperstimulatie vasoactieve stoffen zoals *vascular endothelial growth factor* (VEGF) gaan afscheiden. Daardoor treedt vocht lekkage op, die kan uitmonden in ernstige ascites en dyspneu. Broekmans. “Hierdoor is er risico op arteriële en veneuze trombo-embolie. Als OHSS dreigt, worden vrouwen vaak misselijk of ervaren een gevoel van malaise.”

FIGUUR 1: VERANDERINGEN IN
HORMOONSPIEGELS TIJDENS
EEN NORMALE CYCLUS.
Bron: Prof dr. Frank
Broekmans.

Hormoonspiegels fluctueren sterk



Aangepaste dosering

Is het risico op OHSS verhoogd (magere vrouwen, jonger dan 35, polycysteuze ovaria, eerder doorgemaakt OHSS) dan moet een low dose, step up-schema worden gebruikt. Bij deze gecontroleerde ovariële hyperstimulatie wordt gestart met een aangepaste dosering FSH (<150 IU). Verhoging gebeurt met kleine stapjes, bijvoorbeeld 25-37,5 IU [4]. Bij een hoog risico op OHSS wordt het embryo niet geplaatst, maar ingevroren, zegt Broekmans. “De hCG-productie in de vroege zwangerschap geeft een verhoogde kans op OHSS. Soms wordt het embryo toch geplaatst met frequente controle op OHSS-symptomen, veel drinken en tromboseprofylaxe.” ■

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

- 1 Van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, Al-Inany HG. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD005354.
- 2 KNMP Kennisbank.
- 3 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Patiëntenvoorlichting. <http://bit.ly/1fPqVK8>, geraadpleegd op 6 mei 2014.
- 4 NVOG. Ovariëel hyperstimulatiesyndroom, versie 2.0. <http://bit.ly/QEiUM1>, geraadpleegd 13 mei 2014.
- 5 Bron: Farmacologie 5e druk, J.M.A Sitzen et al. www.studiecloud.nl, geraadpleegd 13 mei 2014.