

rig onderzoek naar de werkelijke oorzaak van het letsel. Veelal zal daartoe opname in een ziekenhuis met een grote, multidisciplinaire, staf noodzakelijk zijn. Op deze wijze kan een wetenschappelijk verantwoorde differentiaal-diagnose worden gesteld. De ernstige fouten die kunnen worden gemaakt indien zo'n onderzoek niet plaatsvindt, worden daarmee voorkomen. Naar ik hoop is met deze toelichting het door collega Van Welzenis-Bunt gevreesde misverstand verdwenen.

Rotterdam, februari 1985

J.J. PIETERSE

De klinische betekenis van LHRH en zijn analogen

In zijn caput selectum over de klinische betekenis van LHRH en zijn analogen bespreekt Smals onder meer de pulsatiele toediening van LHRH bij patiënten met een hypothalame amenorroe (1985; 15-20). Hij wijst op het gevaar van langdurige intraveneuze toediening, waarschijnlijk doelend op het infectiegevaar, en breekt een lans voor de subcutane toedieningswijze. Hier zou, ten onrechte, de indruk kunnen ontstaan dat deze wijze van toediening thans duidelijk de voorkeur geniet. De farmacokinetische aspecten van intraveneuze en subcutane LHRH-toediening bleven echter onbesproken. Uit recente onderzoeken blijkt dat de subcutane toediening van 10-20 µg LHRH met 90 min. interval leidt tot dosisaccumulatie door de combinatie van de relatief trage resorptie en de lange halfwaardetijd van LHRH.^{1 2} Hierdoor zal na enige tijd een, ongewenste, continue in plaats van een intermitterende hypofytestimulatie kunnen ontstaan, met als gevolg een afname van de hypofysaire respons („desensitisatie”) en slechtere klinische resultaten.

Gezien de farmacokinetische aspecten van verschillende LHRH-toedieningswijzen en de noodzaak van intermitterende hypofytestimulatie met 60-90 min. interval laat zich de toepassing van een LHRH-neusspray bij mannen met een normogonadotrope oligospermie, zoals onderzocht door een groep Argentijnen, niet goed begrijpen. Het lijkt derhalve niet aannemelijk dat de waargenomen verbetering in semenkwaliteit mag worden toegeschreven aan deze medicatie. Zelfs na een meer fysiologische (dus intermitterende) LHRH-toediening bij eenzelfde groep mannen met oligospermie, waarbij sprake is van een betere theoretische onderbouwing, kon door ons geen verbetering van de semenkwaliteit worden waargenomen.³

LITERATUUR

- ¹ Spratt D, Crowley W, Butler J, Badger T. Plasma LHRH patterns and LH responses following iv and sc injections in men. *J Ster Biochem* 1984; 20: 1407.
- ² Handelsman DJ, Jansen RPS, Boylan LM, Spaliviero JA, Turtle JR. Pharmacokinetics of GnRH: Comparison of sc and iv routes. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 739-46.

³ Fauser BCJM, Rolland R, Dony JMJ, Corbey RS. Long-term, low dose, sc LH-RH administration in men with idiopathic oligozoospermia. Failure of therapeutic and hormonal response. *Andrologia* 1985; 17. (Ter perse).

Nijmegen, januari 1985

B.C.J.M. FAUSER
R. ROLLAND

Uiteraard zijn wij het geheel eens met de stelling van Fauser en Rolland, dat pulsatiele intraveneuze toediening van LHRH de voorkeur verdient boven subcutane, mede gezien zeer recente literatuurgegevens welke wijzen op een duidelijk verschil in farmacokinetiek tussen beide toedieningen.^{1 2} Wanneer echter toch, ondanks deze minder „fysiologische” subcutane toedieningswijze, door Hurley et al. ovulaties konden worden geïnduceerd in 83% van de cycli van vrouwen die voordien een hypothalame amenorroe hadden en zwangerschappen bij 54% van haar,³ valt het in de praktijk blijkbaar met de door de auteurs genoemde desensitizing na pulsatiele subcutane toediening nog wel mee.

Ook wat het tweede deel van de opmerking van Fauser en Rolland betreft, lijken de akten nog niet gesloten. In 1981 werden door Levalle et al. opmerkelijke resultaten beschreven bij patiënten met normogonadotrope oligospermie, behandeld met zeer lage doses (2 µg i.m. per 2 dagen) van het LHRH-analoog D'Trp-6 LHRH.⁴ Bij 5 van de 7 patiënten werd het aantal spermatozoën en ook de motiliteit ervan normaal. Op het 7e International Congress of Endocrinology te Quebec (1-7 juli 1984) presenteerde dezelfde Argentijnse groep voorlopige gegevens, waaruit blijkt dat pulsatiele LHRH-toediening (200 µg, 1 maal per 240 minuten) middels een neusspray tot normalisering van de spermadichtheid en motiliteit leidde bij 5 van de 14 normogonadotrope patiënten met oligospermie. Een opmerkelijke verbetering deed zich voor bij nog eens 4 patiënten.⁵ Hoewel wij het met Fauser en Rolland eens zijn dat de resultaten van genoemde groep onderzoekers, verkregen middels een minder „fysiologische” benaderingswijze, op zijn minst opmerkelijk mogen worden genoemd, wilden wij deze toch het voordeel van de twijfel geven.

LITERATUUR

- ¹ Spratt D, Crowley W, Butler J, Badger T. Plasma LHRH patterns and LH responses following iv and sc injections in men. *J Ster Biochem* 1984; 20: 1407.
- ² Handelsman DJ, Jansen RPS, Boylan LM, Spaliviero JA, Turtle JR. Pharmacokinetics of GnRH: Comparison of sc and iv routes. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 739-46.
- ³ Hurley DM, Brian R, Dutch K, et al. Introduction of ovulation and fertility in amenorrhoeic women by pulsatile low dose gonadotropin releasing hormone. *N Engl J Med* 1984; 310: 1069-74.
- ⁴ Levalle O, Tropeo L, Aparicio N, Guitelman A, Mancini A, Schally V. D'tryptophan 6 LHRH at low doses in the treatment of male subfertility. *Andrologia* 1981; 13: 207-11.
- ⁵ Levalle O, Aparicio N, Fiszbein R, Pacenza N, Guitelman A. Intranasal LHRH chronic and pulsatile administration in normogonadotropic idiopathic oligospermia. 7th International Congress of Endocrinology, July 1-7, Quebec, 1984. Abstr 1524.

Nijmegen, februari 1985

A.G.H. SMALS