

# VU Research Portal

## Endometriosis: From Diagnosis to Implantation and Pregnancy

Lier, M.C.I.

2021

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Lier, M. C. I. (2021). *Endometriosis: From Diagnosis to Implantation and Pregnancy*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift is het resultaat van het promotieonderzoek van Marit C.I. Lier, met de naar Nederlandse vertaalde titel: 'Endometriose; van diagnose naar implantatie en zwangerschap'.

Dit proefschrift focust zich op de pathofysiologische aspecten van endometriose. Het proefschrift is opgesplitst in twee delen: deel 1 focust zich op de verbetering van de chirurgische diagnose en (fertiliteits) behandeling van patiënten met endometriose, deel 2 focust zich op de consequenties van endometriose tijdens de zwangerschap.

### VERBETERING VAN CHIRURGISCHE DIAGNOSE EN BEHANDELING

Laparoscopische identificatie, inclusief histologische verificatie, is de gouden standaard voor de diagnose endometriose [1]. Echter, ten gevolge van het polymorfe uiterlijk van endometriose weefsel, kan de laparoscopische visualisatie worden beperkt. Met name niet-gepigmenteerde endometriose laesies zijn soms moeilijk te onderscheiden van gezond peritoneum [2-4]. In hoofdstuk 2 evalueren we de beschikbare literatuur welke rapporteert over het gebruik van laparoscopische visualisatietechnieken bij endometriose chirurgie. Gebaseerd op het resultaat van negen onderzoeken (voornamelijk cohort studies), waarbij in totaal 432 patiënten werden onderzocht, kon worden geconcludeerd dat met het gebruik van laparoscopische visualisatietechnieken endometriose kon worden gedetecteerd met een hogere sensitiviteit en gelijkblijvende specificiteit ten opzicht van conventionele 2D wit-licht laparoscopie. In hoofdstuk 3 hebben we het gebruik van laparoscopische visualisatietechnieken verder onderzocht in een klinisch onderzoek en aangetoond dat met het combineren van 3D wit-licht laparoscopie en 'narrow-band imaging' (NBI), de sensitiviteit voor laparoscopische detectie van endometriose significant verbeterde (91.2% versus 75.8%,  $P < 0.001$ ) in vergelijking met 2D wit-licht laparoscopie. Het enkele gebruik van NBI of "near-infrared imaging met indocyanine groen" (NIR-ICG) bleek niet van toegevoegde waarde. Door het verbeteren van de laparoscopische detectie van endometriose, kan zowel het diagnosticeren alsmede de chirurgische behandeling van endometriose worden verbeterd, met als gevolg een completere verwijdering van endometriose weefsel en een potentiële reductie van terugkeer van de ziekte. Gerandomiseerde onderzoeken zijn echter nodig om aan te tonen dat een verbeterde laparoscopische detectie van endometriose, resulteert in een meer complete resectie van endometriose en eveneens positieve invloed heeft op de lange termijn effecten na chirurgie.

### VERBETERING VAN FERTILITEITSBEHANDELINGEN

Endometriose komt voor bij ongeveer 50% van de patiënten met subfertiliteit [5]. IVF/ICSI-behandelingen worden daarom frequent toegepast bij patiënten met endometriose. Echter, lagere succesansen worden beschreven, voornamelijk bij patiënten met matige tot ernstige endometriose (ASRM graad III-IV) en bij patiënten



met ovariële endometriose [6-9]. De ESHRE richtlijn adviseert daarom om deze groep patiënten voorafgaand aan de IVF/ICSI-behandeling te behandelen met een GnRH agonist om de kansen op zwangerschap te vergroten [1]. Deze aanbeveling staat echter ter discussie, omdat het achterliggende bewijs is gebaseerd op slechts drie kleine studies, uitgevoerd in een ander IVF/ICSI tijdperk, waarbij verschillende patiëntenpopulaties werden geïncludeerd met wisselende graderingen endometriose (ASRM graad II-IV).

Recent is een gereviseerde versie van de Cochrane systematische review gepubliceerd welke rapporteert over het langdurig gebruik van GnRH agonisten voorafgaand aan een IVF/ICSI-behandeling bij patiënten met endometriose [10]. In vergelijking met de vorige Cochrane systematische review [11], is de conclusie ten aanzien van het positieve effect op de reproductieve uitkomsten van GnRH agonist voorbehandeling bij patiënten met endometriose afgezwakt en gewijzigd naar 'onzeker' [10]. In [hoofdstuk 4](#) beschrijven wij een onderzoeksprotocol van een gerandomiseerde studie (COPIE studie: Continuous use of Oral contraceptives as an alternative for long term Pituitary desensitization with a GnRH agonist prior to IVF/ICSI in Endometriosis patients; Nederlands Trial Register registratienummer: NTR6357), waarin onderzoek gedaan zal worden naar voorbehandeling middels de orale anticonceptiepil in een continu schema als een alternatief voor langdurige hypofysaire onderdrukking met een GnRH agonist voorafgaand aan een IVF/ICSI behandeling bij vrouwen met matig tot ernstige endometriose (ASRM graad III-IV). Observationale data laten zien dat behandeling met de orale anticonceptiepil gunstig is bij patiënten met ernstige endometriose voorafgaand aan de IVF/ICSI-behandeling, aangezien kansen op een klinische zwangerschap hoger zijn in vergelijking met patiënten zonder voorbehandeling en vergelijkbaar met controle patiënten zonder endometriose [12]. Een gerandomiseerde vergelijking tussen de behandeling met de orale anticonceptiepil versus behandeling met een GnRH agonist voorafgaand aan een IVF/ICSI-behandeling bij vrouwen met endometriose is echter nog niet gemaakt. De COPIE studie is momenteel actief patiënten aan het includeren in zes verschillende Nederlandse ziekenhuizen en onderzoekt de effectiviteit, veiligheid, patiënttevredenheid en kosteneffectiviteit van de twee verschillende voorbehandelingen. Naast dit gerandomiseerde onderzoek loopt een prospectief cohort onderzoek waarin patiënten worden geïncludeerd die niet gerandomiseerd willen worden. In 2015 heeft de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) de onderzoeksvraag van deze studie geprioriteerd als belangrijk kennishiaat binnen de voortplantingsgeneeskunde. Daarnaast wordt de studie ondersteund door patiëntenverenigingen de Endometriose Stichting en Freya.

Zoals reeds eerder genoemd, kan endometriose gerelateerde subfertiliteit eveneens gebaseerd zijn op een verminderde receptiviteit van het endometrium. Om te onderzoeken of 'uterien baden' met farmacologisch neutrale echo gel (ExEm gel) voorafgaand aan een IVF/ICSI-behandeling de kans op een levendgeborene na verse

embryo terugplaatsing zou verbeteren, werd de TUBIE studie (Trial on Uterine Bathing before IVF/ICSI treatment in patients with Endometriosis) uitgevoerd en beschreven in [hoofdstuk 5](#). Een multicenter gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, klinisch onderzoek dat werd uitgevoerd in vier endometriose verwijst centra in Nederland en België. Een interim-analyse die werd uitgevoerd nadat 50% van de geplande studiepopulatie had deelgenomen aan de studie liet geen verschil zien in de primaire uitkomstmaat. Het aantal levendgeborene na verse embryo terugplaatsing was 16/60 (26.7%) na gel echo en 8/52 (15.4%) na placebo procedure (RR 1.73, 95% CI 0.81-3.72; p 0.147). Het verrichten van een gel echo resulteerde in een hogere pijnscore in vergelijking tot een placebo procedure (VAS score 2.7 [1.3-3.5] versus 1.0 [0.0-2.0], p<0.001). Het standaard toepassen van 'uterien baden' met echografische gel voorafgaand aan een IVF/ICSI-behandeling bij patiënten met endometriose wordt daarom niet geadviseerd.

## **ENDOMETRIOSE IN DE ZWANGERSCHAP**

In deel 2 van dit proefschrift worden de pathofysiologische aspecten van endometriose in de zwangerschap bediscussieerd, met name het voorkomen van een spontaan hemoperitoneum in de zwangerschap (SHiP; Spontaneous Hemoperitoneum in Pregnancy). SHiP wordt gedefinieerd als een 'spontane (niet traumatische) intra peritoneale bloeding die optreedt in de zwangerschap of tot 42 dagen postpartum, waarbij chirurgische interventie of embolisatie noodzakelijk is. Exclusief buitenbaarmoederlijke zwangerschappen, uterus rupturen en bloedingen ten gevolge van een keizersnede' [13]. Om meer inzicht te krijgen in deze zeldzame, maar potentieel levensgevaarlijke, complicatie van de zwangerschap werd, in samenwerking met de Nederlandse Werkgroep Endometriose, Nederlandse SHiP casuïstiek verzameld. Uiteindelijk konden 15 originele SHiP cases worden geïdentificeerd en gepubliceerd in de grootste originele case-serie aangaande dit onderwerp. In deze case-serie, beschreven in [hoofdstuk 6](#), worden belangrijke praktische take-home boodschappen gegeven voor behandeling van dit ziektebeeld. Om de uitkomsten van zwangerschappen die gecompliceerd worden door SHiP verder te verbeteren is meer kennis noodzakelijk. Daarom werd een systematisch review geschreven met de beschikbare internationale literatuur ([hoofdstuk 7](#)) waarin het klinische beloop van en de zwangerschapsuitkomsten na SHiP worden geëvalueerd. Endometriose was aanwezig in 56% van de gevallen (33/59 cases), een associatie tussen de ernst van SHiP en het stadium van endometriose kon echter niet worden vastgesteld, overeenkomstig met eerdere literatuur [14]. SHiP ontstond voornamelijk in het derde trimester van de zwangerschap (51%) waarbij het voornaamste symptoom waarmee patiënten zich presenteerden een (sub)acut ontstane abdominale pijn was (95%). Voor het eerst in de literatuur werd het herhaaldelijk voorkomen van SHiP gerapporteerd in 8.5% van de cases. Omdat de exacte etiologie van SHiP nog onbekend is en preventieve maatregelen ontbreken, is het identificeren van risico factoren van groot belang om hoog risico patiënten te detecteren. In [hoofdstuk 8](#) wordt beschreven dat, naast endometriose,



het gebruik maken van ovariële hyperstimulatie bij fertiliteitsbehandelingen bijdraagt aan het vóórkomen en de ernst van SHiP. Dit lijkt van belang gezien subfertiliteit en het gelijktijdig gebruik maken van fertiliteitsbehandelingen vaker voorkomen bij vrouwen met matige tot ernstige endometriose [15]. In hoofdstuk 9 werden de type laesies die resulteren in SHiP geïdentificeerd. Na het verzamelen van informatie over de pathologisch en histologische bevindingen van SHiP laesies, werd aangetoond dat er een connectie bestaat tussen decidualisatie in ectopisch endometrium en het vóórkomen van SHiP.