

VU Research Portal

Endometriosis associated subfertility

van der Houwen, L.E.E.

2019

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

citation for published version (APA)

van der Houwen, L. E. E. (2019). *Endometriosis associated subfertility: Surgical treatment and assisted reproduction techniques*. [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

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Endometriose geassocieerde subfertiliteit

Chirurgische behandeling en geassisteerde voortplantingstechnieken

Endometriose is een goedaardige, gynaecologische aandoening, waarbij endometrium cellen buiten het cavum uteri uitgroeien onder invloed van oestrogenen. De aandoening komt ongeveer bij 35% van de vrouwen met een verminderde vruchtbaarheid voor en kan daarnaast gepaard gaan met een verscheidenheid aan pijnklachten, zoals dysmenorroe, dyschezie, haematochezie, dysurie, haematurie, dyspareunie en chronische buikpijn.¹

Tot op heden bestaat nog veel onduidelijkheid over de exacte relatie tussen endometriose en subfertiliteit. Mogelijk kan een deel verklaard worden door een veranderde anatomie van het bekken. Ook een immunologisch vijandig intraperitoneaal milieu, verminderde receptiviteit van het endometrium, aanwezigheid van ovariële cysten, een potentieel negatief effect op aantal oocyten en de kwaliteit hiervan, spelen mogelijk een rol bij vruchtbaarheidsproblemen bij vrouwen met endometriose.²

Een curatieve behandeling voor endometriose bestaat tot op heden niet. Symptomatische behandeling bestaat vooralsnog uit pijnstilling, hormonale behandeling of chirurgische interventie. Uniforme behandelstrategieën ontbreken. In de praktijk wordt de behandeling individueel afgestemd, waarbij een balans moet worden gevonden tussen chirurgische en medicamenteuze behandeling. Het effect van behandeling moet gericht zijn op de reductie van endometriose gerelateerde klachten, waarbij de eventuele wens tot zwangerschap altijd in ogenschouw moet blijven.

Hoofdstuk 1 beschrijft de achtergrond en het doel van de inhoud van dit proefschrift. Uitleg over de pathofysiologie en classificatie van endometriose wordt uiteengezet. Informatie over de huidige stand van zaken met betrekking tot de relatie tussen peritoneale, ovariële en diepe endometriose met pijn en (on)vruchtbaarheid wordt bediscussieerd.

In **hoofdstuk 2** wordt stilgestaan bij de lange termijn effecten van chirurgische behandeling van vrouwen met diepe endometriose met betrokkenheid van de darmen, bij wie een segmentale darmresectie is verricht. Een segmentale darmresectie werd verricht vanwege ernstige pijn en defaecatieklachten, welke gerelateerd zijn aan een partiele of complete darmobstructie. Ook na een lange follow up duur geven patiënten een verbetering aan van hun pijn en ervaren zij een hoge tevredenheid van de behandeling. Na chirurgische behandeling worden veelbelovende zwangerschapsresultaten beschreven, welke via natuurlijke conceptie en middels in vitro fertilisatie (IVF) of intracytoplasmatische sperma injectie (ICSI) tot stand zijn gekomen.³

Ondanks deze gunstige resultaten blijft het de vraag of chirurgische behandeling van diepe endometriose met betrokkenheid van de darmen ingezet moet worden als primaire

behandeling ter verbetering van de vruchtbaarheid, aangezien dit tot op heden niet onderzocht is.⁴ Zeer belangrijk om in ogenschouw te nemen, is het risico op chirurgische complicaties leidend tot morbiditeit op de lange termijn, zoals het ontwikkelen van een neurogene blaas, rectovaginale fistels, pelviene abscessen en dehiscenties van darmnaden. Derhalve is het advies om terughoudend te zijn in het verrichten van dergelijke ingrepen indien het verbeteren van de vruchtbaarheid de enige reden is van chirurgische interventie. Gerandomiseerde studies van voldoende kwaliteit en omvang zijn nodig om vast te stellen of colorectale endometriose moet worden verwijderd om de vruchtbaarheid te verbeteren, rekening houdend met de voordelen, schade en kosten. In afwachting van deze resultaten, zou chirurgische behandeling van colorectale endometriose niet aangeboden moeten worden in de reguliere klinische zorg indien enkel verbetering van de vruchtbaarheid nagestreefd wordt.

In **hoofdstuk 3** wordt beschreven dat bij vrouwen met matig tot ernstige endometriose er veelbelovende kansen zijn op een levendgeborene na intra-uteriene inseminatie met name als gebruik wordt gemaakt van ovariële hyperstimulatie.⁵ Deze resultaten, in combinatie met de uitkomsten van de meta-analyse van observationele studies gepresenteerd in **hoofdstuk 4**, ondersteunen de hypothese dat intra-uteriene inseminatie een potentiële behandelingsoptie zou kunnen zijn bij vrouwen met matig tot ernstige endometriose.⁶

Of een behandelingsstrategie van drie cycli intra-uteriene inseminatie met ovariële hyperstimulatie effectiever is in vergelijking tot IVF/ICSI is tot op heden onbekend. Een gerandomiseerde studie naar effectiviteit van deze twee behandelstrategieën is wenselijk, waarbij tijd tot zwangerschap, kosteneffectiviteit, patiëntvoorkeur en patiënttevredenheid meegewogen moeten worden. Daarnaast zou het potentiële gunstige effect van langdurige hypofysaire onderdrukking met een GnRH (gonadotropine releasing hormone) agonist voorafgaande aan IUI nader onderzocht moeten worden, aangezien bewijs van effectiviteit hiervoor nog niet geleverd is.

In **hoofdstuk 5** wordt stilgestaan bij de effectiviteit en veiligheid van IVF/ICSI bij vrouwen met matig tot ernstige endometriose. Voorafgaand aan IVF/ICSI wordt een gunstig effect van langdurige hypofysaire onderdrukking met een GnRH agonist beschreven in een Cochrane meta-analyse⁷ en als zodanig geadviseerd in de huidige ESHRE richtlijn⁶. Er bestaat echter discussie over deze behandelstrategie, aangezien de desbetreffende meta-analyse is gebaseerd op drie studies van kleine omvang met als uitkomst het klinisch zwangerschapspercentage. Deze uitkomstmaat wordt hedendaags niet meer geaccepteerd als primaire uitkomstmaat, aangezien dit niet te extrapoleren is naar de uitkomstmaat welke ertoe doet: het aantal levendgeborenen. Daarnaast werden in de tijd van de drie geïnccludeerde studies veel agressievere IVF/ICSI stimulatie en embryo transfer protocollen gebruikt, waardoor de uitkomsten van toen niet zondermeer te extrapoleren zijn naar de huidige tijd. Tegenwoordig wordt het aanbevolen om vanwege verbeterde IVF/ICSI procedures een single embryo transfer

te verrichten en alle overige embryo's van hoge kwaliteit te cryopreserveren, wat resulteert in een lagere kans op een meerlingzwangerschap en een hoger cumulatief geboortecijfer.

Om de effectiviteit van langdurige hypofysaire onderdrukking met een GnRH agonist voorafgaand aan IVF/ICSI te onderzoeken op de huidige behandelingsprotocollen, hebben we een retrospectieve studie uitgevoerd welke is beschreven in **hoofdstuk 5**. Dit liet zien dat de kans op een doorgaande zwangerschap mogelijk lager is na deze voorbehandeling, maar de cumulatieve zwangerschapskans hoger is na plaatsing van gecryopreserveerde embryo's. Op basis hiervan formuleerden wij de hypothese dat langdurige hypofysaire onderdrukking met een GnRH agonist mogelijk een negatieve invloed heeft op de implantatie van een embryo, maar een positieve invloed op eicel kwaliteit.⁹ Dit kan onderbouwd worden met in de literatuur beschreven observaties van een slechtere receptiviteit van het endometrium na langdurige hypofysaire onderdrukking met een GnRH agonist als gevolg van een verlaagde expressie van genen, die van belang zijn voor succesvolle implantatie.¹⁰ Een tegengesteld effect van de GnRH agonist behandeling bij adenomyose wordt door anderen beschreven. Langdurige onderdrukking met een GnRH agonist resulteert in een hogere kans op zwangerschap, mogelijk vanwege de onderdrukking van het inflammatoire (intracavitare) milieu, wat een gunstig effect heeft op de receptiviteit van het endometrium.^{11,12,13}

Onze studie laat zien dat meer gedegen onderzoek gedaan moet worden naar de effectiviteit en veiligheid van deze langdurige hypofysaire onderdrukking met een GnRH agonist voorafgaand aan IVF/ICSI. Dit zou bij voorkeur onderzocht moeten worden bij verschillende fenotypen van endometriose, waarbij het effect op levendgeborenen, tijd tot zwangerschap, embryo implantatie, eicelkwaliteit, patiënttevredenheid, recidief klachten en kosteneffectiviteit moeten worden meegewogen.

In **hoofdstuk 6** presenteren we de gegevens van vrouwen die een IUI of IVF behandeling ondergaan, al dan niet voorafgegaan door langdurige hypofysaire onderdrukking middels een GnRH agonist. Deze prospectieve studie toont aan dat de intensiteit van behandeling niet gecorreleerd is aan de mate van tevredenheid. De tevredenheid ten aanzien van de behandelstrategie wordt met name bepaald door het met goed resultaat volbrengen van een behandeling, waaronder zwangerschap, maar ook de verwachting en mogelijkheid om op korte termijn zwanger te worden bepalen de tevredenheid.¹⁴

Ondanks dat vrouwen een lage tevredenheid hebben ten aanzien van de langdurige hypofysaire onderdrukking met een GnRH agonist, zijn ze gemotiveerd deze behandelingsoptie opnieuw in te zetten, vanwege de besproken positieve invloed op de kans op zwangerschap. Daarnaast toonden we aan dat het directe korte termijn effect van geassisteerde voortplantingstechnieken op recidief endometriose klachten bij vrouwen met matig tot ernstige endometriose gering is.¹⁴

Deze resultaten onderstrepen nogmaals dat het voor de klinische praktijk zeer van belang is om meer te weten over de daadwerkelijke effectiviteit en veiligheid van verschillende

behandelstrategieën door gerichte gerandomiseerde studies of grote cohort studies uit te voeren, zodat patiënten beter geïnformeerde keuzes kunnen maken.

In **hoofdstuk 7** beschrijven we het onderzoeksprotocol van een gerandomiseerde studie naar de effectiviteit, veiligheid, patiënttevredenheid en kosteneffectiviteit van twee verschillende behandelingen voorafgaand aan een IVF/ICSI behandeling bij vrouwen met matig tot ernstige endometriose: de orale anticonceptiepil in een continu schema vergeleken met de langdurige hypofysaire onderdrukking met een GnRH agonist.¹⁵ Dit onderzoek is inmiddels in meerdere centra in Nederland van start gegaan

In **hoofdstuk 8** worden de resultaten van het proefschrift samengevat en bediscussieerd. Tevens wordt een algoritme voor de behandeling van subfertiliteit bij vrouwen met endometriose gepresenteerd. Dit algoritme is gebaseerd op de noodzaak tot het onderdrukken van endometriose gerelateerde klachten met hormonale therapie en de effectiviteit van deze hormonale onderdrukking. Aangezien het gebruik van hormonale onderdrukking het nastreven van een zwangerschap in de weg staat, staat in dit algoritme niet de ernst van ziekte centraal, maar de ernst van endometriose gerelateerde klachten. In de basis vormt dit algoritme een *evidence based* overzicht, dat gebruikt kan worden in bespreken van de potentiële behandelstrategieën met patiënte en partner bespreken wat de potentiële behandelingsstrategieën zijn. Het visualiseert tevens met welke bewijskracht we deze behandelingen aanbieden en waar onze kennis lacunes zich bevinden. Dit onderstreept tevens de noodzaak tot het uitvoeren van nieuwe onderzoeksprojecten.