

MEDISCHE BEHANDELING VAN ENDOMETRIOSE

P. R. KONINCKX *

Inleiding

Endometriose blijft een enigmatische ziekte, waarvan incidentie, etiologie en fysiopathologie grotendeels onbegrepen blijven. Ze komt voor als (kleine) heldere blaasjes of polypoïde letsels (niet-gepigmenteerde letsels) als typische zwarte puntjes in een sclerotische zone (typische „gunshot” letsels), chocoladecysten in het ovarium of als ernstige diepe of rectovaginale endometriose (voor rev.: 51).

De *associatie met infertiliteit* is door iedereen aanvaard, alhoewel hiervoor enkel bij *ernstige cystische ovariële endometriose met vergroeiingen* duidelijke evidentie bestaat. Of het geïsoleerd voorkomen van niet-gepigmenteerde letsels of typische letsels infertiliteit veroorzaakt, is minder zeker, aangezien de associatie tussen beide én als gevolg én als oorzaak kan worden verklaard. De *associatie met pelvische pijn* is duidelijk aangetoond voor diepe endometriose en voor cystische ovariële endometriose. Het is niet met zekerheid bewezen dat ook niet-gepigmenteerde letsels en typische letsels pijn veroorzaken.

Endometriose wordt algemeen beschouwd als een progressieve ziekte. Ook hiervoor is er weinig of geen directe evidentie. De enkele kleinere studies suggereren wel een lichte toename van typische letsels, doch de overgang van lichte vormen naar chocoladecysten en/of diepe endometriose is nooit duidelijk aangetoond, evenmin als een systematische verergering van ovariële of diepe endometriose.

Over de behandeling van endometriose is veel geschreven maar bestaat weinig duidelijkheid. Dit is niet te verwonderen vermits zowel

Samenvatting

Endometriose komt onder diverse vormen voor. Enkel van de ernstige vormen, de cystische ovariële endometriose en de diepe endometriose, is aangetoond dat zij een oorzaak zijn van infertiliteit en/of pelvische pijn. Het is dan ook twijfelachtig of het zinvol is de minimale vormen van oppervlakkige pelvische endometriose te behandelen. De keuzebehandeling van de ernstige vormen is chirurgie en de plaats van de medische behandeling is niet steeds duidelijk. Daarom wil dit overzicht de plaats van de medische behandeling schetsen. Deze laatste kan worden gebruikt als voorbereiding tot chirurgie of als nabehandeling. Een medische behandeling is nooit aangewezen als behandeling van infertiliteit. Bij pelvische pijn daarentegen zijn de resultaten uitstekend, ook na stopzetten van de therapie.

over de etiologie, de fysiopathologie als de associatie met pijn en infertiliteit, geen eensgezindheid bestaat.

Evaluatie van een behandeling van endometriose

Om een voorgestelde behandeling te beoordelen zijn twee aspecten belangrijk, namelijk de kwaliteit van de studie en het eindpunt. De inherente kwaliteit van de studie(s) (gecontroleerd, gerandomiseerd, prospectief, ... samen met het aantal patiënten) moet toelaten een waardeoordeel te hechten

* Dienst Verloskunde-Gynaecologie, Universitaire Ziekenhuizen, K.U. Leuven en Centrum voor Heelkundige Technologieën, K.U. Leuven.

aan de besluiten. Voor de medische behandeling van endometriose verschenen in de jaren 85-86, 87-88, 89-90, 91-92 en 93-94 respectievelijk 77, 99, 156, 114 en 89 studies waarvan er slechts 1 (43), 12 (6, 15, 22, 25, 36, 37, 42, 55, 70, 76, 77, 78), 25 (7, 9, 10, 14, 16-19, 26-28, 31, 33, 38, 40, 44-46, 60, 67, 71, 79-81), 11 (1, 13, 23, 24, 30, 32, 39, 54, 72, 74, 84) en 16 (2, 20, 21, 29, 34, 56, 62, 65, 66, 68, 73, 82, 83, 85, 86) gerandomiseerd waren. Indien als kwaliteitsnorm een studieaantal van 50-100 patiënten of van meer dan 100 patiënten zou worden vooropgesteld, zouden slechts 13 (10, 13, 14, 16, 23, 26, 32, 45, 57, 59, 68, 76, 82) of 16 (1, 2, 8, 9, 19, 36, 37, 42, 45, 64, 66, 67, 72, 79, 84, 85) studies hieraan voldoen. Opvallend is dat van deze 13 studies er 11, en van de andere 16 er 14 gerandomiseerd waren. Dit beperkt aantal gerandomiseerde studies ligt aan de basis van onze kennis van de medische behandeling van endometriose.

Het eindpunt bij endometriosestudies kan zijn een vermindering van de oppervlakte van de letsels tot een vermindering van de „rAFS score” (4) of „revised American Fertility Society score”, van een verhoging van de spontane vruchtbaarheid of bij IVF, van een vermindering van de pijn tijdens de behandeling tot een vermindering tijdens de follow-up periode. Hierbij moet worden opgemerkt dat een vermindering van de score in de meeste studies vooral op de niet-gepigmenteerde en de typische letsels slaat, niet op de cystische ovariële endometriose en zeker niet op de diepe endometriose. Bovendien moet rekening worden gehouden met het blijvend resultaat van de behandeling na het stopzetten van de medische therapie.

In dit overzicht zal getracht worden voor elke medische behandeling aan te geven of deze therapie een reductie geeft van de endometrioseletsels of het effect na het stoppen van de behandeling blijvend is, of er een toename is van de fertiliteit, of pijn kan worden verminderd en of deze effecten een duurzaam karakter hebben na het stoppen van de behandeling. Vooral gerandomiseerde studies zullen worden besproken, terwijl niet-gerandomiseerde studies zullen worden gebruikt om de leemten in de gerandomiseerde trials op te vullen. Voor de bespreking van het effect op fertiliteit zal vooral op de meta-analyse van Hughes et al. worden gesteund (41).

Rationale van een medische behandeling

Een medische behandeling van endometriose steunt op de kennis dat het endometrium — en ook endometriose — groeit onder invloed van oestrogenen, zich omvormt onder invloed van progestogenen en inactief wordt na de menopauze of oöphorectomie (58). De diepgaande veranderingen van het endometrium gedurende de zwangerschap samen met de observatie dat endometrioseklachten doorgaans verdwijnen tijdens de zwangerschap, alsook de introductie van orale contraceptiva lagen waarschijnlijk aan de basis van het concept van de pseudo-zwangerschap als behandeling van endometriose.

Hierbij dient te worden opgemerkt dat elke theoretische basis ontbreekt om aan te nemen dat endometrioseletsels zouden kunnen verdwijnen of genezen en dit geldt voor elke medische behandeling. Hooguit mag worden verwacht dat endometrioseletsels — zoals het endometrium — zullen involueren gedurende de behandeling. Na het stoppen van de behandeling mag worden verwacht dat de endometrioseletsels hun activiteit hernemen, net zoals het endometrium.

Behandelingsstrategieën

1. Pseudo-zwangerschap, orale contraceptie (3, 10, 35, 47, 69, 82)

Producten: Pseudo-zwangerschap met progressief stijgende doses oestro- en progestogenen werd geïntroduceerd en verdedigd door Kistner in de jaren '60-'70. Het rationale was de inductie van een endometriale deciduulatie. Later werd deze therapie geruisloos vervangen door een gecombineerde orale contraceptieve pil, zodra bekend was dat hiermede een atrofisch endometrium bekomen werd. De laatste 10 jaar zijn echter over het gebruik van orale contraceptie als behandeling van endometriose geen grote gerandomiseerde studies verschenen. De aandacht voor orale contraceptiva gaat thans vooral naar orale contraceptie als preventie van endometriose en als „add-back” therapie bij LH-RH agonisten (12).

rAFS score: Tijdens behandeling met orale contraceptie neemt men aan dat de rAFS

score daalt. Zeker voor het effect op cystische of diepe endometriose zijn weinig harde gegevens voorhanden.

Fertiliteit: In 1 kleine studie is er geen verschil met danazol (62).

Pijn: Orale contraceptie lijkt even effectief als een lage dosis danazol (83). Grote gerandomiseerde studies werden niet uitgevoerd. Bij extrapolatie is het zelfs niet onwaarschijnlijk dat het effect vrij vergelijkbaar is met het effect van danazol.

2. Danazol, Orgametril®, gestrinon (1, 8, 10, 16, 26, 32-34, 37, 42, 44-46, 57, 59, 66-68, 72, 75, 79, 80, 84, 85)

Producten: Deze 3 steroïden hebben een progestatieve, licht androgene en antigonadotrope werking. Klinisch induceren zij doorgaans amenorroe met vaak lichte androgeenbijwerkingen, zoals gewichtstoename, acne en soms licht hirsutisme. Het meest gebruikte en best gekende product, danazol, zal worden besproken aangezien dit in de meeste studies als referentieproduct wordt gebruikt. Voor de andere zullen vooral de verschillen worden aangegeven.

rAFS score: Een reeks goede studies toonde aan dat na een behandeling van 6 maanden de pelvische oppervlakte van endometriose en de rAFS score duidelijk verminderden. Er konden geen verschillen worden aangetoond tussen danazol, gestrinon en LH-RH agonisten. Voor Orgametril®, een steroïd dat vooral in Europa wordt gebruikt, ontbreken nagenoeg alle gegevens, alhoewel het profiel zeer vergelijkbaar is met dat van danazol. Na het stoppen van de behandeling worden de oppervlakkige endometrioseletsels weer actief (25). Voor diepe endometriose ontbreken de gegevens.

Fertiliteit (42): De odds ratio's (OR) van de individuele studies variëren van 0,4 tot 1,33. Na meta-analyse was de OR 0,85 (95% betrouwbaarheidsinterval, 0,95 tot 1,22) (5, 6, 42, 63, 75, 77). Ook bij vergelijking van danazol met andere vormen van ovulatie-inhibitie kon geen verbetering van de fertiliteit worden aangetoond (16, 26, 27, 37, 61, 72).

Pijn: Reductie van pijn na 6 maanden werd duidelijk aangetoond. De reductie van pijn tijdens therapie en de blijvende verminde-

ring van pijn gedurende maanden na het stoppen van de behandeling zijn vergelijkbaar voor alle andere vormen van ovulatie-inhibitie zoals gestrinon en LH-RH agonisten (2).

3. LH-RH agonisten

Producten: Door desensitisatie induceren LH-RH agonisten een artificiële menopauze met alle gevolgen vandien: involutie van endometrium en endometriose, menopauzale klachten en osteoporose. Daar voor endometriale groei hogere oestrogeenconcentraties nodig zijn dan om warmte-opwellingen en zweten te voorkomen, is er de laatste jaren grote belangstelling voor het toedienen van lage doses oestrogenen en/of progestogenen samen met LH-RH agonisten, de zogenaamde „add-back therapie”.

rAFS score: Vermindering van de rAFS score is duidelijk aangetoond. Afname van het volume van ovariële cystische endometriose is niet duidelijk. Diepte van invasie en volume van diepe endometriose nemen wel duidelijk af onder therapie (P. Koninckx, in druk).

Fertiliteit: Cf. bespreking bij danazol.

Pijn: Er is een duidelijke vermindering van pijn gedurende de therapie. Ook na het stoppen van de behandeling blijft een meerderheid van vrouwen gedurende meer dan één jaar pijnvrij (cf. bespreking bij danazol).

4. Andere therapieën

Methyltestosteron (hebben enkel nog historisch belang).

Besluit, interpretatie en bespreking

1. Endometriose versus „endometriotic disease”

a. Niet-gepigmenteerde letsels

Recent hebben wij argumenten verzameld die suggereren dat „niet-gepigmenteerde letsels”, zoals heldere vesikels, polypoïde letsels enz., geen ziekte vormen, doch een natuurlijk fenomeen zijn dat intermitterend bij alle vrouwen voorkomt (49, 50, 53). Volgens ons komt retrograde menstruatie voor bij (bijna) alle

vrouwen, met intermitterende implantatie van deze endometriale cellen bij iedereen. Deze letsels worden gewoonlijk door het natuurlijke verdedigingsmechanisme opgeruimd. Dit neemt niet weg dat bij sommige groepen vrouwen meer frequent letsels kunnen voorkomen, of dat het langer kan duren voor deze opgeruimd zijn. Conceptueel is het minder belangrijk dat sommige vrouwen gedurende 70% van het jaar letsels vertonen en anderen maar gedurende 5 of 10%. Belangrijk is dat na verloop van tijd vrouwen zonder endometriose toch letsels zullen vertonen, terwijl vrouwen met endometriose dit niet meer doen. Dit sluit niet uit dat tijdens de aanwezigheid van letsels de fertiliteit zou verminderd zijn. In dit concept van endometriose zijn niet-gepigmenteerde letsels geen oorzaak van pijn of infertiliteit aangezien de letsels niet permanent aanwezig zijn. Een behandeling heeft weinig zin — zowel chirurgisch als medisch — vermits het een normale, natuurlijke situatie betreft.

De gegevens in de literatuur bevestigen dit onrechtstreeks daar nooit werd aangetoond dat fertiliteit verbeterde, pijn verminderde, letsels definitief verdwenen noch dat progressie naar ernstigere letsels werd geremd.

b. *Typische letsels*

Voor typische letsels gedefinieerd als endometrioseletsels die minder diep zijn dan 5 mm, kan dezelfde redenering worden opgebouwd als voor niet-gepigmenteerde letsels. Typische letsels worden dan ook aangezien als letsels die met invasie van het onderliggende weefsel begonnen zijn, doch door de natuurlijke verdedigingsmechanismen geremd en geïnactiveerd werden.

Vermits ook voor deze letsels weinig evidentie te vinden is dat zij pijn of infertiliteit zouden veroorzaken, is ook de rationale voor hun behandeling zwak. De literatuurgegevens kunnen worden samengevat zoals voor niet-gepigmenteerde letsels: geen evidentie voor een vermindering van pijn of infertiliteit, of voor een blijvende vermindering van de oppervlakte van de letsels of van hun progressie.

c. „*Endometriotic disease*”

Dat ernstige ovariële endometriose een oorzaak kan zijn van infertiliteit is duidelijk

gelet op de uitgesproken pelvische adhesies en distorsie. Voor diepe endometriose is de evidentie enkel indirect. Zowel voor cystische ovariële als voor diepe endometriose werd de associatie met pelvische pijn duidelijk aangetoond (11, 48, 51, 52).

2. **Cystische ovariële endometriose**

Alhoewel medische therapie de endometrioseletsels inactiveert, is duidelijk aangetoond dat deze therapie cystische endometriose *niet* doet involueren of verdwijnen: de chocolade blijft aanwezig! Het is dan ook niet verwonderlijk dat medische therapie geen effect heeft op fertiliteit. Het effect op pijnklachten is onduidelijk, aangezien in de beschikbare studies geen onderscheid gemaakt wordt tussen vrouwen met en zonder diepe endometriose.

Medische therapie *vóór* en *na* chirurgie werd voorgesteld om de ingreep technisch te vergemakkelijken, de ingreep minder bloederig te maken en het risico op postoperatieve adhesies te verminderen. Voor geen van deze standpunten is afdoende evidentie beschikbaar. Wel moet worden opgemerkt dat studies die dit moeten aantonen, technisch zeer moeilijk zijn uit te voeren, terwijl de noodzakelijke aantallen vaak prohibitief hoog liggen.

3. **Diepe endometriose**

Diepe endometriose komt veel frequenter voor dan doorgaans wordt aangenomen. Recent toonden wij aan dat bij klinisch onderzoek tijdens de menstruaties bij heel wat vrouwen diepe endometriose werd gevonden die anders zou zijn miskend (50a). Dit impliceert dat waarschijnlijk in alle endometriose-studies in de rAFS klassen 1 en 2 heel wat vrouwen met diepe endometriose voorkomen. Recent toonden zij aan dat diepte en volume van diepe endometriose verminderden na een 3-maandenbehandeling met LH-RH agonisten (Decapeptyl®). Actuele gegevens laten niet toe specifieke besluiten te trekken over het effect van een medische behandeling van diepe endometriose op infertiliteit. Vermindering van pijnklachten bij diepe endometriose werd recent aangetoond na een 6-maandenbehandeling.

ling met LH-RH agonisten. Wij vermoeden dan ook dat de welgekende gunstige effecten van een medische behandeling op endometriosepijn, vooral een gevolg zijn van de inwerking op diepe endometriose. Het blijvend effect na stoppen van de therapie wordt verklaard als volgt: door de schrompeling van de diepe endometriose komt deze opnieuw onder de invloed van het peritoneaal vocht, dat een

remmende werking uitoefent op de groei en activiteit van endometrioseletsels.

Dankbetuiging

Wij danken Dr. S. Lempereur, Ipsen NV, voor de steun bij ons endometrioseonderzoek. Dit manuscript werd verzorgd door Mevr. D. Wolput.

LITERATUUR

1. Nafarelin for endometriosis: a large-scale, danazol-controlled trial of efficacy and safety, with 1-year follow-up. The Nafarelin European Endometriosis Trial Group (NEET) [see comments]. *Fertil Steril*, 57, 514, 1992.
6. BAYER SR, SEIBEL MM, SAFFAN DS et al.: Efficacy of danazol treatment for minimal endometriosis in infertile women. A prospective, randomized study. *J Reprod Med*, 33, 179, 1988.
7. BURRY KA, PATTON PE, ILLINGWORTH DR: Metabolic changes during medical treatment of endometriosis: Nafarelin acetate versus danazol. *Am J Obstet Gynecol*, 160, 1454, 1989.
23. ELDRED JM, HAYNES PJ, THOMAS EJ: A randomized double blind placebo controlled trial of the effects on bone metabolism of the combination of nafarelin acetate and norethisterone. *Clin Endocrinol*, 37, 354, 1992.
24. ELSTEIN M, BANCROFT K, ROLLAND R et al.: Nafarelin for endometriosis: A large-scale, danazol-controlled trial of efficacy and safety, with 1-year follow-up. *Fertil Steril*, 57, 514, 1992.
37. HENZI MR, CORSON SL, MOGHISSI K et al.: Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. A multicenter double-blind comparative clinical trial. *N Engl J Med*, 318, 485, 1988.
51. KONINCKX PR, MARTIN D: Treatment of deeply infiltrating endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 6, 231, 1994.
71. SHAW RW: Nafarelin in the treatment of pelvic pain caused by endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*, 162, 574, 1990.
79. TRABANT H, WIDRA W, DE LOOZE S: Efficacy and safety of intranasal buserelin acetate in the treatment of endometriosis: a review of six clinical trials and comparison with danazol. *Prog Clin Biol Res*, 323, 357, 1990.

De uitgebreide literatuurlijst is op eenvoudig verzoek op het redactiesecretariaat te verkrijgen.