

The impact of endometriosis and adenomyosis on the female reproductive system

Citation for published version (APA):

Nirgianakis, K. (2022). *The impact of endometriosis and adenomyosis on the female reproductive system: risks and management approaches*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. ProefschriftMaken. <https://doi.org/10.26481/dis.20220224kn>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20220224kn](https://doi.org/10.26481/dis.20220224kn)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

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.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

The impact of endometriosis and adenomyosis on the female reproductive system: risks and management approaches

Endometriosis and adenomyosis affect a significant proportion of reproductive-aged women causing a serious disease burden. National action plans have been declared with the aim to reduce the impact and burden of disease at individual and population levels. The chronic nature and heterogeneity of the disease, the frequent recurrences after surgery as well as the limitations of current medical treatments represent significant challenges. The objective of this research, therefore, was (1) to investigate the recurrence potential of different endometriosis lesion subtypes and identify risk factors of recurrence, (2) to evaluate the effect of current medical treatments on the endometriosis-mediated inflammation and (3) to examine the effects of endometriosis and adenomyosis on female fertility and pregnancy.

To address the first objective (1), we examined the evolution of different endometriosis lesion subtypes and compared the time to recurrence in a large cohort of patients who underwent surgery for endometriosis in the Department of Gynecology and Obstetrics, University of Bern. Similarly, we evaluated several clinical and histological parameters as possible risk factors for disease recurrence in a cohort of patients who underwent laparoscopic segmental bowel resection due to bowel endometriosis. We detected no difference in the recurrence potential between superficial peritoneal (SUP), ovarian (OMA) and deep infiltrating endometriosis (DIE). However, a high percentage of patients presented with more severe lesions subtypes, particularly DIE at recurrence.

To address the second objective (2), we measured the concentration of several biomarkers in the peritoneal fluid of patients undergoing surgery for endometriosis. We then compared them between patients with and without GnRHa treatment at the time of the surgery. Concerning the effect of GnRHa on the local microenvironment of the peritoneal cavity, we observed a significant regression of four biomarkers (IL-8, PAPP-A, glycodelin-A and midkine) in patients who had been treated with GnRHa prior to endometriosis surgery.

For the third objective (3), we performed two systematic meta-analyses and a matched case-control study. Firstly, we examined the association of endometriosis with placental disorders. More specifically, we compared the incidence of placental disorders in women with and without endometriosis in a systematic meta-analysis. The risk of placenta previa after assisted reproductive technology (ART) was found threefold higher in patients with than without endometriosis and this difference was statistically significant. Moreover, we examined the association of endometriosis with pregnancy complications in the specific population of patients with previous complete endometriosis excision. A 1:3 case-control study was performed while the case and control groups were matched for age, parity, previous cesarean section, and mode of conception. Patients with previously excised posterior DIE, similarly to women with endometriosis in general, were found to have a statistically significant increased risk of placenta previa, gestational hypertension, and IUGR compared with women without endometriosis. Moreover, the possibility of successful vaginal birth, if attempted, was high and similar to women without endometriosis. Except for a higher postpartum blood loss in the endometriosis group, all other delivery and neonatal risks were similar. Finally, we conducted a systematic meta-analysis including all observational studies comparing the

reproductive course of patients with and without adenomyosis. Detailed sensitivity analyses were performed to address specific aims and certain study limitations. Adenomyosis is associated with a significantly lower clinical pregnancy rate and higher miscarriage rate after ART, especially when a short GnRH agonist or antagonist protocol is administered for ovarian stimulation. Moreover, adenomyosis is associated with a higher risk of preterm delivery, preeclampsia, caesarean section, fetal malpresentation, SGA, low birth weight, and PPH. The association could be confirmed after adjustment of these outcomes for age and mode of conception.

The trend towards more severe endometriosis subtypes at recurrence suggests disease progression, which may occur overtime. Risk factors for recurrence include positive resection margins after surgery for bowel endometriosis as well as young age. Therefore, adjuvant hormonal therapy to avoid recurrence and potential lesion progression should be suggested, especially in patients with the above risk factors. Given the limitations of current hormonal therapeutics, though, research on novel therapies is urgently needed. The observed anti-inflammatory effect of GnRHa might be exerted via as yet unclear non-hormonal functions at local site rather than through their typical estrogen-suppressive function. A better understanding of these mechanisms could result in the development of novel medical treatments with better effectiveness and tolerability. Finally, endometriosis and adenomyosis are associated not only with worse fertility outcomes but also with a higher risk of pregnancy complications. These are mostly the result of either distorted placental function (IUGR, preeclampsia) or position (placenta previa, PPH). Previous endometriosis surgery neither reduces nor creates additional risks. Ultra-long GnRHa stimulation protocols might improve the fertility outcome in patients with adenomyosis, an observation that needs further investigation in prospective trials.

Nederlandse samenvatting
Summary in Dutch

De impact van endometriose en adenomyose op het vrouwelijke reproductief systeem: risico's en managementbenaderingen

Endometriose en adenomyose treft een aanzienlijk deel van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd en veroorzaakt een substantiële ziektelast. Er zijn nationale actieplannen opgesteld met als doel de impact en de ziektelast op individueel en bevolkingsniveau te verminderen. De chronische aard en heterogeniteit van de ziekte, de frequente recidieven na een operatie en de beperkingen van de huidige medische behandelingen vormen een grote uitdaging. Het doel van dit onderzoek was daarom (1) om het herhaalkans van verschillende endometriose-laesie subtypen te onderzoeken en risicofactoren voor herhaling te identificeren, (2) om het effect van huidige medische behandelingen op de endometriose-gemedieerde ontsteking te evalueren en (3) om de effecten van endometriose en adenomyose op de vruchtbaarheid en zwangerschap uitkomsten van vrouwen onderzoeken.

Om de eerste vraag te beantwoorden, onderzochten we de ontwikkeling van verschillende subtypen van endometriose-laesies en vergeleken we de tijd tot recidief in een groot cohort van patiënten die een operatie voor endometriose ondergingen in de afdeling Gynaecologie en Verloskunde, Universiteit van Bern. Daarnaast hebben we verschillende klinische en histologische parameters geëvalueerd als mogelijke risicofactoren voor het terugkeren van de ziekte in een cohort van patiënten die een laparoscopische segmentale darmresectie ondergingen vanwege endometriose van de darm. We ontdekten geen verschil in het herhalingspotentieel tussen oppervlakkige peritoneale (SUP), ovariële (OMA) en diep infiltrerende endometriose (DIE). Een hoog percentage patiënten vertoonde echter de meer ernstige laesie-subtypen, met name bij DIE bij recidivering.

Om de tweede vraag te onderzoeken, maten we de concentratie van verschillende inflammatoire biomarkers in het peritoneale vocht van patiënten die een operatie voor endometriose ondergingen. We vergeleken ze vervolgens tussen patiënten met en zonder gonadodrophin-releasing hormone agonists (GnRHa)-behandeling op het moment van de operatie. We zagen dat GnRHa behandeling voorafgaand aan de ingreep op de lokale micro-omgeving van de peritoneale holte een significante regressie van vier inflammatoire biomarkers (IL-8, PAPP-A, glycodeline-A en midkine) lieten zien.

Voor de derde vraag hebben we twee systematische meta-analyses en een matchende case-control studie uitgevoerd. Allereerst onderzochten we de associatie van endometriose met placenta-aandoeningen. We vergeleken hiervoor de incidentie van placenta-aandoeningen bij vrouwen met en zonder endometriose in een systematische review en meta-analyse. Het risico op placenta previa na artificiële reproductieve technieken (ART) werd driemaal hoger gevonden bij patiënten met dan zonder endometriose en dit verschil was statistisch significant. Daarnaast onderzochten we de associatie van endometriose met zwangerschapscomplicaties in de specifieke populatie patiënten met eerdere volledige endometriose-verwijdering. Een 1:3 case-control studie werd uitgevoerd waarbij de casus- en controle-groep werden gematcht op leeftijd, pariteit, eerdere keizersnede en wijze van conceptie. Patiënten met eerder operatief verwijderde posterieure DIE bleken, vergelijkbaar met vrouwen met endometriose in het algemeen, een statistisch significant verhoogd risico op voorliggende placenta (placenta previa), zwangerschapshypertensie en relatief en absoluut gering geboorte

gewicht te hebben ten opzichte van vrouwen zonder endometriose. De kans op een succesvolle vaginale bevalling, indien nagestreefd, was hoog en vergelijkbaar met die van vrouwen zonder endometriose. Behalve meer bloedverlies na de bevalling in de endometriosegroep, waren alle andere bevallingsrisico's en neonatale risico's vergelijkbaar. Ten slotte hebben we een systematische review en meta-analyse uitgevoerd, inclusief alle observationele studies, waarbij het reproductieve beloop van patiënten met en zonder adenomyose werden vergeleken. We voegden gevoeligheidsanalyses toe om specifieke doelen en bepaalde studiebeperkingen te compenseren. Adenomyose is geassocieerd met een significant lager klinisch zwangerschapspercentage en hoger miskraampercentage na ART, vooral wanneer een kort GnRH-agonist- of -antagonistprotocol wordt toegediend voor ovariële stimulatie. Bovendien wordt adenomyose geassocieerd met een hoger risico op vroeggeboorte, pre-eclampsie, keizersnede, foetale malpresentatie, relatief gering geboorte gewicht (SGA), laag geboortegewicht en fluxus post-partum. Dit verband bleef ook aanwezig na mede weging van leeftijd en wijze van conceptie.

De trend naar meer ernstige endometriose-subtypes bij recidive suggereert ziekteprogressie gedurende de tijd. Risicofactoren voor recidief zijn onder meer positieve snijvlakken na operatie voor endometriose van de darm en jonge leeftijd. Daarom zou aanvullende hormoontherapie, vooral bij patiënten met de bovengenoemde risicofactoren, kunnen worden overwogen om herhaling en mogelijke progressie van de endometriose haarden te voorkomen. Gezien de beperkingen van de huidige hormonale therapieën is onderzoek naar nieuwe therapieën echter dringend noodzakelijk. Het waargenomen ontstekingsremmende effect van GnRHa zou kunnen worden uitgeoefend via een nog onduidelijke niet-hormonale lokaal effect in plaats van via hun typische oestrogeen-onderdrukkende functie. Een beter begrip van deze mechanismen zou kunnen resulteren in de ontwikkeling van nieuwe medische behandelingen met een betere effectiviteit en tolerantie.

Ten slotte predisponeren endometriose en adenomyose niet alleen tot verminderde vruchtbaarheid, maar ook een hoger risico op zwangerschapscomplicaties. Deze zijn meestal het gevolg van een verstoorde placentafunctie (SGA, pre-eclampsie), positie (placenta previa, toegenomen bloedverlies rondom de bevalling), vroeggeboorte en gering geboorte gewicht. Eerdere endometriosechirurgie vermindert noch creëert extra risico's. Ultra-lange GnRHa-stimulatieprotocollen zouden het vruchtbaarheidsresultaat bij patiënten met adenomyose kunnen verbeteren, een observatie die verder onderzocht moet worden in prospectieve onderzoeken.