



**Bachelorproef  
Professionele Opleidingen  
Studiegebied Gezondheidszorg**

**Academiejaar 2014-2015**

## **Endometriose**

Bachelorproef aangeboden door  
**Steffi De Cock**  
tot het behalen van de graad van  
**Bachelor in de vroedkunde**

Interne begeleider: **Marleen Vercauteren**



## ABSTRACT

Opleiding	Vroedkunde	
	<b>Voornaam</b>	<b>Naam</b>
Student	Steffi	De Cock
Externe promotor of externe begeleider		
Interne Promotor	Marleen	Vercauteren
<b>Titel bachelorproef</b>	Endometriose	
<b>Abstract publiceren</b> <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Neen		

Endometriose is een relatief frequent voorkomende gynaecologische aandoening die afgelopen decennia onderwerp was van talrijke wetenschappelijke studies. Desalniettemin bevinden zich tot op heden verschillende hiaten in de verworven kennis. Dit eindwerk spitst zich toe op de pathogenese en gaat dieper in op neo-experimentele elementen als genetica en immuniteit. Daarnaast wordt de waarde van vroegtijdige diagnostisering en psychosociale beleving onderzocht. Beide aspecten dienen in de toekomst verder uitgebouwd te worden omwille van hun tot nog toe onderschatte betekenis. Het praktijkdeel van deze bachelorproef speelt daarom specifiek in op sensibilisering van jongeren d.m.v. een folder.

Het hoofddoel is echter om de repercussies van endometriose te onderzoeken op vlak van fertiliteit en zwangerschap. Het is algemeen bekend dat ernstige vormen van endometriose subfertiliteit in de hand werken, er is echter relatief weinig informatie voorhanden over zwanger zijn met endometriose. Dit is waarschijnlijk te wijten aan het feit dat de aandoening een zekere regressie kent gedurende de zwangerschap. Recent onderzoek toont aan dat endometriose weldegelijk een invloed kan uitoefenen op de ontwikkeling van een zwangerschap met een aantal potentiële – voornamelijk placenta gerelateerde –

complicaties tot gevolg. De literatuur is echter niet uniform wat betreft het significant meer voorkomen van bepaalde complicaties in de zwangerschap van patiënten met endometriose, verder onderzoek is dus zeker aangewezen.

Er is een enorme hoeveelheid literatuur beschikbaar rond endometriose, desondanks valt de aandoening niet compleet te doorgronden. In de loop der jaren werden stapsgewijs nieuwe inzichten ontwikkeld in deelgebieden als genetica/erfelijkheid en immuniteit, op die manier leert men voortdurend bij over deze complexe aandoening. Een trend die in de toekomst steevast vastgehouden dient te worden in het belang van de wetenschap en patiënten.

Trefwoorden : endometriose – pathogenese – levenskwaliteit – infertiliteit – zwangerschap

Voornaamste referenties

Giudice, L.C. (2010). Clinical practice: endometriosis. *The New England Journal of Medicine*, 362 (25), 2389-2398.

Macer, M.L., Taylor, H.S. (2012). Endometriosis and Infertility: A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-related infertility. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 39 (4), 535-549.

Signorile, P.G., Baldi, A. (2010). Endometriosis: New Concepts in the Pathogenesis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 42 (6), 778-780.

Stephansson, O., Kieler, H., Granath, F., Falconer, H. (2009). Endometriosis, assisted reproduction technology and risk of adverse pregnancy outcome. *Human Reproduction*, 24 (9), 2341-2347.

Stratton, P., Berkley, K.J. (2010). Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Human Reproduction*, 17 (3), 327-346.

Voor meer informatie, bedenkingen of opmerkingen kan u een e-mail zenden naar [steffi\\_decock@hotmail.com](mailto:steffi_decock@hotmail.com)

Aantal woorden bachelorproef : 13999

Ondergetekende, Steffi De Cock, draagt de uiteindelijke verantwoordelijkheid voor deze bachelorproef en staat toe dat haar werk in de mediatheek van de hogeschool wordt opgeslagen, geraadpleegd en gefotokopieerd. Bij het citeren moet steeds de titel en auteur van de bachelorproef worden vermeld.

# INHOUDSOPGAVE

1	INLEIDEND GEDEELTE .....	9
1.1	Woord vooraf .....	9
1.2	Inleiding .....	10
2	WAT IS ENDOMETRIOSE ? .....	12
2.1	Definitie .....	12
2.1.1	Fysiologie van het endometrium .....	12
2.1.2	Klassieke vormen .....	13
2.1.2.1	Peritoneale endometriose .....	13
2.1.2.2	Ovariële endometriosecysten .....	14
2.1.2.3	Diepe rectovaginale endometriose .....	14
2.1.3	Zeldzame vormen .....	14
2.1.3.1	Endometriose bij mannen .....	15
2.1.3.2	Thoracale endometriose .....	15
2.1.3.3	Cerebellaire endometriose .....	16
2.2	Oorzaken/theorieën .....	17
2.2.1	Klassieke theorieën .....	17
2.2.1.1	Retrograde menstruatie – Theorie van Sampson	17
2.2.1.2	Coeloom metaplasie – Theorie van Meyer ...	18
2.2.1.3	Transplantatietheorie .....	19
2.2.2	Nieuwe theorieën .....	19
2.2.2.1	Embryonale celrest theorie .....	19
2.2.2.2	Genetica .....	20
2.2.2.3	Het immuunsysteem .....	20
2.3	Symptomen .....	21
2.4	Diagnose .....	21
2.5	Behandeling .....	23
2.5.1	Chirurgie .....	23
2.5.2	Farmaceutische behandeling .....	24

	2.5.2.1	Analgetica – NSAID – Opiaten .....	24
	2.5.2.2	Hormoontherapie .....	25
	2.5.3.	Experimentele therapieën .....	26
2.6		Erfelijkheid .....	27
2.7		Geassocieerde pathologie .....	28
	2.7.1	Ovariumcarcinoom .....	28
	2.7.2	Migraine .....	29
3		LANGETERMIJNGEVOLGEN VAN ENDOMETRIOSE .....	30
	3.1	Invloed op fertiliteit .....	30
	3.2	Psychosociale gevolgen .....	31
4		FERTILITEITSBEHANDELINGEN .....	33
	4.1	Endometriosis Fertility Index (EFI) Score .....	34
	4.2	Zwanger worden met endometriose (ART) .....	34
	4.2.1	Intra-uteriene inseminatie (IUI) .....	35
	4.2.2	In vitro fertilisatie (IVF) .....	36
	4.2.3	Intracytoplasmatische sperma injectie (ICSI) .....	37
	4.2.4	Besluit .....	37
5		ENDOMETRIOSE IN DE ZWANGERSCHAP .....	38
	5.1	Placentaire vaatbed complicaties .....	38
	5.2	Placenta praevia .....	38
	5.3	Preterme geboorte .....	39
	5.4	Sectio .....	39
	5.5	Hemoperitoneum .....	39
	5.6	Perforatie van de rectale wand .....	40
6		BESLUIT .....	41
7		PRAKTIJKUITWERKING .....	42
	7.1	Doelstelling & vraagstelling .....	42
	7.2	Onderzoeksmethoden .....	43
	7.3	Resultaten & discussie .....	43

7.4	Taak van de vroedvrouw a.d.h.v. het beroepsprofiel .....	45
7.5	Conclusie .....	47
8	LITERATUURLIJST .....	48
9	BIJLAGEN .....	53



# **1 INLEIDEND GEDEELTE**

## **1.1 Woord vooraf**

Naar aanleiding van de alom gevreesde bachelorproef ter afronding van het derde jaar vroedkunde heb ik ervoor gekozen mij te verdiepen in het thema endometriose. Mijn interesse werd allereerst gewekt omwille van een aantal personen uit mijn omgeving die in meerdere of mindere mate te kampen kregen met deze aandoening. Naar mijn gevoel loopt het percentage patiënten met endometriose-gerelateerde infertiliteit de laatste jaren stevig op, waarschijnlijk omwille van een verhoogde vigilantie bij artsen. Ten tweede werd mijn nieuwsgierigheid verder aangewakkerd door verscheidene schoolvakken, met dank aan Dr. Liesbeth Damen en Dr. Didier Oosterlynck voor hun gepassioneerde manier van lesgeven.

Verder wens ik mevr. Marleen Vercauteren te bedanken voor de opbouwende feedback, de nodige raad en haar geduldige houding als interne begeleider. Ik betuig nogmaals mijn oprechte dank aan Dr. Didier Oosterlynck voor het nalezen van deze scriptie. De mening van een vakspecialist voegt beslist een meerwaarde toe. Ik bedank alsook mevrouw Katrien De Wilde voor haar vakkundige ondersteuning bij het praktijkgedeelte. Tot slot wens ik alle jongeren te bedanken voor hun ongezouten mening over de door mij ontworpen folder.

Steffi De Cock, 3<sup>e</sup> bachelor vroedkunde

Bazel, 2015

## 1.2 Inleiding

Endometriose is een oestrogeenafhankelijke gynaecologische aandoening die ongeveer 10% vrouwen in de reproductieve levensfase treft. De aandoening wordt getypeerd door het extra-uterien voorkomen van endometriumcellen, meestal ter hoogte van ovaria, tuba, Douglassholte, colon of blaas, hoewel zeldzame migraties naar longen, cerebellum, lever en pericard eveneens beschreven werden. Endometriose wordt wereldwijd beschouwd als een benigne, chronisch inflammatoire aandoening. Het peritoneaal vocht is namelijk abnormaal rijk aan macrofagen en cytokines. Men onderscheidt peritoneale, ovariële en diepe rectovaginale endometriose.

De pathogenese kan men tot op zekere hoogte verklaren aan de hand van een aantal theorieën waarvan de retrograde menstruatietheorie van Sampson de meest gekende is. Andere theorieën worden voornamelijk gebruikt om ongewone vormen van endometriose te duiden, zo verklaart de transplantatietheorie het voorkomen van endometriumcellen ter hoogte van een wondnaad, de embryonale cel rest theorie verklaart endometriose bij mannen, ...

Endometriose kent een genetische predisponerende factor, al dient dit binnen de juiste context gezien te worden. Niet iedere vrouw met een familiale voorgeschiedenis zal ook zelf aan de aandoening lijden. Er zijn tal van inductieve factoren die een rol spelen in het tot uiting komen van endometriose : mechanische factoren ter hoogte van het voorplantingsstelsel (cervixstenose, hymen imperforatus e.d.), aanwezigheid van auto-immuunziekten, mate van blootstelling aan oestrogeen (lengte van de cyclus), milieufactoren, voeding, ... Endometriose manifesteert zich aldus tegen een complexe achtergrond met een samenspel van (on)gekende factoren.

Het verloop van de aandoening kan enorm variëren. Er worden immense verschillen waargenomen in het tijdstip van optreden, ernst van symptomen, effectiviteit van behandeling, ... De voornaamste symptomen zijn (chronisch) pelviene pijn, dysmenorroe en dyspareunie. Patiënten met een milde vorm van endometriose zullen pijn vaak een hele poos bestempelen als 'banale' menstruatiepijn waardoor diagnostisering gemiddeld pas 6,7 jaar na onset van de symptomen plaatsvindt. Om die reden richt het praktijkdeel zich op sensibilisering van jongeren. Het is de bedoeling hen kennis bij te brengen en bewust te

maken van endometriose en abnormale menstruele fenomenen zodat eerder een arts geraadpleegd zou worden en eventueel een vroegtijdige diagnose gesteld kan worden.

Aanhoudende endometrioseklachten eisen niet zelden een zware psychosociale tol op relationeel en professioneel vlak. Een Scandinavische studie toonde aan dat maar liefst 7,7% van de bevroegden ooit een liefdesbreuk toeschreef aan de symptomen van endometriose (Fagervold, Jenssen, Hummelshoj & Moen, 2009).

Een remedie voor endometriose is onbestaande. De behandeling richt zich op het bestrijden van pijnklachten en het in stand houden van de fertiliteit. Pijntherapie wordt voorgeschreven aan de hand van de WHO-pijnladder waarbij gestart wordt met een licht analgeticum in combinatie met NSAID. Indien dit onvoldoende blijkt, stapt men over naar een zwak opiaat. Chirurgische excisie van endometriosehaarden of endometriomata kan een mogelijke stap zijn in verlichting van pijnsymptomen, hoewel herhaal niet uitgesloten is. Het voordeel van chirurgie is controversieel wat betreft fertiliteitskansen en wordt bekeken afhankelijk van de individuele problematiek van de patiënt.

Men schat dat 30-50% van de endometriosepatiënten te maken krijgen met subfertiliteit. Slechts 36% van de vrouwen met een milde vorm slaagt erin om spontaan zwanger te worden op een periode van drie jaar, een ontvenderend cijfer (Macer & Taylor, 2012). Afhankelijk van soort/vorm endometriose, maternale leeftijd en een eventueel supplementaire mannelijke subfertiliteitsproblematiek wordt geopteerd voor een expectatief beleid, ovulatie-optimalisatie of -inductie in combinatie met IUI, IVF of ICSI. Een langverwachte zwangerschap houdt echter specifieke risico's in ten gevolge van endometriose, vooral placenta gerelateerde complicaties als pre-eclampsie, IUGR en SGA-baby's komen frequenter voor bij endometrioselijders (Brosens et al, 2012).

## 2 WAT IS ENDOMETRIOSE?

### 2.1 Definitie

Endometriose is het extra-uterien voorkomen van endometriumcellen en stroma<sup>1</sup>, meestal in het kleine bekken ter hoogte van ovaria, tuba, Douglasholte, colon of blaas (Signorile & Baldi, 2010). In zeldzame gevallen kunnen endometriumcellen zich echter verder in het lichaam verspreiden en bijgevolg pulmonaal, hepatisch, pericardiaal en zelfs cerebellair voorkomen (Zanella, Oliveira, Seligman, Seligman & Furlanetto, 2012). Men veronderstelt dat wereldwijd ongeveer 176 miljoen vrouwen in de reproductieve levensfase (ongeveer 10%) aan deze oestrogeenafhankelijke aandoening lijden (Johnson & Hummelshoj, 2013). Naargelang de ernst van de symptomen en de mate van infiltratie wordt deze patiëntengroep door middel van de classificatie van de American Society of Reproductive Medicine (ASRM) onderverdeeld in vier niveaus gaande van minimaal, mild en matig tot ernstig – zie bijlage 1 – (Janssen, Rijkers, Hoppenbrouwers, Meuleman & D’Hooghe, 2013). Doorgaans is er grote variatie in het tijdstip van optreden, ernst van de symptomen, mate van progressie, effectiviteit van behandeling en wederoptreden na chirurgische ingreep (Forte, Cipollaro & Galderisi, 2014). De oorsprong van endometriose is tot op heden onvoldoende gekend (Signorile & Baldi, 2010). Het is echter waarschijnlijk dat het om een samenspel van genetische en omgevingsfactoren gaat (Johnson & Hummelshoj, 2013). Endometriose wordt wereldwijd beschouwd als een benigne, chronisch inflammatoire aandoening aangezien het peritoneaal vocht abnormaal rijk is aan macrofagen en cytokines (Giudice & Burney, 2012). Men schat dat ongeveer 50-60% van de adolescenten met klachten van dysmenorroe en 50% van de patiënten met een gekende infertiliteitsproblematiek lijden aan endometriose (Yang et al, 2012).

#### 2.1.1 Fysiologie van het endometrium

Het endometrium of baarmoederslijmvlies is de binnenste cellaag van de uterus die men verder kan opdelen in twee verschillende lagen. De lamina basalis is de onderste laag die o.a. grote bloedvaten en klieren bevat, ingebed in een dicht netwerk van bindweefsel. Deze cellaag blijft permanent aanwezig. Het is de bovenste lamina functionalis die tijdens de menstruatie afgestoot en uitgescheiden wordt. In de postovulatoire fase groeien er

---

<sup>1</sup> Bind- en steunweefsel

bloedvaten en klierweefsel uit de lamina basalis door tot in de lamina functionalis om het endometrium maximaal voor te bereiden op een mogelijke innesteling door een trofoblast. Het endometrium van de gemiddelde vrouw in de reproductieve levensfase ondergaat ongeveer 400 menstruele cycli waarbij er zowel groei, differentiatie, apoptose<sup>2</sup> en afstoting plaatsvindt (Forte, Cipollaro & Galderisi, 2014). Dit proces wordt gereguleerd door de hormonen progesteron en oestrogeen, alsook via de door endometriumcellen geproduceerde groeifactoren autocrine en paracrine (Kawamura et al, 2012). Leukocyten dienen de balans te bewaken tussen proliferatie en apoptose. De menstruatie wordt steeds gevolgd door een proliferatieve fase ter hoogte van het endometrium, geïnduceerd door opnieuw stijgende oestrogeenconcentraties. In de folliculaire fase van de menstruatiecyclus neemt het endometrium toe in omvang, vanaf de luteale fase zullen er vanuit de lamina basalis klierbuizen en bloedvaten opgroeien tot in de lamina functionalis om er het milieu te optimaliseren voor de innesteling van een embryo (Forte, Cipollaro & Galderisi, 2014). Wanneer geen fertilisatie optreedt, zal het corpus luteum regresseren. Ten gevolge van dalende progesteronspiegels zal decidualisatie optreden, hetgeen inhoudt dat de lamina functionalis zal necrotiseren en uitgescheiden wordt. Men menstrueert (Gellersen & Brosens, 2014).

### 2.1.2 *Klassieke vormen*

#### 2.1.2.1 Peritoneale endometriose

Deze vorm van endometriose wordt gekenmerkt door het voorkomen van puntvormige letsels op het peritoneum die qua kleur onderling kunnen variëren. Rode letsels wijzen omwille van hyperemie<sup>3</sup> op actieve – nog proliferatieve – endometriumcellen. Letsels met een bruinzwarte kleur wijzen op oudere letsels waarbij de spots zones van littekenweefsel zijn. Er wordt aangenomen dat witte vlekken gehele of latente peritoneale letsels zijn. De kleur van deze spots geeft bijgevolg informatie in verband met de onset van de aandoening. Het is statistisch gezien waarschijnlijker om rode peritoneale letsels aan te treffen bij adolescenten dan bij oudere vrouwen (Nisolle & Donnez, 1997).

---

<sup>2</sup> Celdood

<sup>3</sup> Versterkte doorbloeding

#### 2.1.2.2 Ovariële endometriosecysten

Een oorspronkelijk oppervlakkig endometriumimplant op het ovarium wordt in dit geval omsloten door ovariële cortex waardoor na verloop van tijd een cyste ontstaat. Aangezien deze endometriumcellen hun fysiologische menstruele cyclus blijven volgen, hoopt er zich steeds meer bloed op in de cyste en vormt zich uiteindelijk een zogeheten 'chocoladecyste' gevuld met oud bloed (Damen, 2013). Men verklaart deze vorm van endometriose aan de hand van coeloom metaplasie waarbij aangenomen wordt dat er aanvankelijk invaginatie plaatsvindt van het ovarieel epitheel/mesothel in de ovariële cortex om vervolgens onder invloed van groeifactoren te transformeren tot endometrioma. Bovenstaande hypothese wordt eveneens wereldwijd aanvaard ter verklaring van ovariële tumoren (Nisolle & Donnez, 1997).

#### 2.1.2.3 Diepe rectovaginale endometriose

Adenomyosis externa komt voor bij ongeveer 1-2% van alle vrouwen en is de meest agressieve vorm van endometriose waarbij endometriumcellen zich als het ware gedragen als tumorweefsel, veelal ter hoogte van het rectovaginaal septum, de vesico-uteriene plooï of het onderste gedeelte van de darmen zoals caecum, appendix en sigmoïd. Diepe endometriose is echter zelden nog progressief na diagnose of recurrent na grondige excisie (Koninckx, Ussia, Adamyan, Wattiez & Donnez, 2012). Deze vorm van endometriose vindt zijn oorsprong in de embryonale cel rest theorie waarbij op een zeker moment metaplasie zal plaatsvinden van overgebleven stamcellen afkomstig van de tube van Muller<sup>4</sup>. Deze zullen differentiëren tot endometriumklieren die het rectovaginaal septum invaseren (Nisolle & Donnez, 1997).

#### 2.1.3 *Zeldzame vormen*

De wetenschappelijke literatuur beschrijft eveneens enkele zeer zeldzame atypische, extra-pelviene presentaties van endometriose. Zo werd geschreven over endometriumcellen ter hoogte van gastro-intestinale tractus, longen, diafragma, pericard, hersenen, botten en huid (Machairiotis et al, 2013). Daarnaast zijn er enkele gevallen gekend bij mannen (Simsek et al, 2012).

---

<sup>4</sup> Voorloper van het vrouwelijke reproductief stelsel

### 2.1.3.1 Endometriose bij mannen

Tot op heden werd slechts enkele malen de diagnose van endometriose gesteld bij mannen. Men zag deze situatie voornamelijk bij mannen die oestrogeentherapie ondergingen bijvoorbeeld omwille van prostaatcarcinoom, al zijn er uitzonderingen. Zo werd één casus beschreven met betrekking tot een man met herhaalde hernia inguinalis<sup>5</sup> die eveneens een fertiliteitsproblematiek kende. Tijdens de chirurgische ingreep om deze hernia te herstellen, vond men naast het vas deferens een massa van ongeveer 8x7x6 centimeter groot. De diagnose endometriose werd gesteld na pathologisch onderzoek. Dit kan uiteraard niet verklaard worden vanuit de retrograde-menstruatietheorie aangezien de man weldegelijk genotype (46, XY) bezat. Voor dit specifieke geval lijkt de embryonale cel rest theorie de meest plausibele. Deze impliceert dat er embryonale stamcellen afkomstig van de tube van Muller achtergebleven zijn in de buurt van waaruit zich later het vas deferens zou ontwikkelen. Deze stamcellen zouden later verder differentiëren tot endometriumcellen onder invloed van oestrogenen. De patiënt in kwestie onderging echter antioestrogeentherapie met het oog op activatie en maturatie van spermacellen waardoor deze casus controversieel te noemen is (Simsek et al, 2012).

### 2.1.3.2 Thoracale endometriose

Thoracaal endometriosesyndroom (TES) is een zeldzame vorm van endometriose met vier hoofdsymptomen : catameniale pneumothorax (CP), hemothorax, hemoptysis<sup>6</sup> en pulmonaire infiltraten. CP is het optreden van een pneumothorax binnen 72 uur na aanvang van de menstruatie en komt voor bij 73% van de patiënten met TES (Azizad-Pinto & Clarke, 2014). Een patiënt met pulmonale endometriose klaagt eveneens over nachtelijke hypoxie, dyspneu en pijn in de thorax of onderrug. Er is bovendien een zekere periodiciteit waar te nemen in het klachtenpatroon van de patiënt gelijklopend met de menstruele cyclus. In beide longen werden na röntgenonderzoek zones met opacificaties aangetroffen en na bronchoalveolaire lavage en cytologisch onderzoek werd de diagnose endometriose gesteld. Hormonale therapie en eventueel chirurgie zijn in dit geval aangewezen na stabilisatie van de gezondheidstoestand (Zanella et al, 2012).

---

<sup>5</sup> Liesbreuk

<sup>6</sup> Ophoesten van bloed of bloederig sputum

Het uitbreiden van klassieke endometriose naar de longen wordt momenteel verklaard aan de hand van congenitale openingen in het diafragma of door rechtstreekse erosie van endometriumcellen in het diafragma waardoor peritoneaal vocht naar de thoracale ruimte kan migreren. Het veelvuldig voorkomen van CP bij TES wordt verklaard aan de hand van drie theorieën. Een eerste stelt dat lucht afkomstig uit de vagina tijdens de menses getransporteerd kan worden naar de longen aangezien de cervicale mucusplug op dat moment niet meer aanwezig is. Een tweede verklaring zegt dat zich een luchtlek vormt in het peritoneum aangezien eventuele endometriumcellen gedurende de menses gedeeltelijk worden afgestoot. Een laatste mogelijke verklaring neemt aan dat hoge prostaglandineconcentraties tijdens de menses aan de basis liggen van vasculaire en bronchiolaire vasoconstrictie waardoor alveolaire rupturen optreden met luchtlekkage tot gevolg (Azizad-Pinto & Clarke, 2014).

#### 2.1.3.3 Cerebellaire endometriose

Een 40-jarige patiënt met een ventriculoperitoneale shunt omwille van hydrocephalie in de voorgeschiedenis werd opgenomen in het ziekenhuis met klachten van hoofdpijn en een afwijkende gang. Men veronderstelde aanvankelijk dat zich een obstructie bevond in de shunt, maar na CT-scan bleek geen teveel aan cerebrospinaal vocht in de hersenventrikels. Op MRI was echter een cyste te zien die gevuld leek te zijn met bloed. Pathologisch onderzoek van de cyste toonde aan dat de cyste uit hetzelfde soort epitheel bestond dan endometriumcellen. Mevrouw kende geen infertiliteitsproblematiek noch een verleden van pelviene pijn. Autotransplantatie van endometriumcellen uit het kleine bekken naar de hersenen via hematogene weg lijkt hier de meest plausibele verklaring te bieden hoewel iatrogene uitwisseling tussen peritoneum en hersenventrikel via de shunt theoretisch evenzeer mogelijk is. Er werd echter niet onmiddellijk een explorerende laparoscopie uitgevoerd omwille van asymptomatologie ter hoogte van het kleine bekken waardoor de theorie van autotransplantatie niet bevestigd kan worden (Sarma et al, 2004).

In het verleden werden nog twee gevallen beschreven van endometriose in de hersenen. Gemeenschappelijke symptomen waren intermitterende hoofdpijn en stuipen, al hoeven symptomen niet perse cyclisch op te treden (Sarma et al, 2004).



## 2.2 Oorzaken/theorieën

Men tast tot op heden nog steeds in het duister wat de pathogenese van endometriose betreft. Desalniettemin zijn er in de loop der jaren wereldwijd een aantal theorieën opgedoken die een mogelijke verklaring geven voor de ontwikkeling van endometriose. De meest geaccepteerde werd voor het eerst voorgesteld in de jaren '20 van de vorige eeuw door de Amerikaanse gynaecoloog John A. Sampson en is beter bekend als de retrograde-menstruatietheorie. Toch kent iedere theorie eveneens haar beperkingen doordat niet elke vorm van endometriose aan de hand van één bepaalde theorie verklaard kan worden (Signorile & Baldi, 2010). Het is daarom aangeraden om alle theorieën complementair te gebruiken (Yuan, Wang, Cragun, Chambers & Zheng, 2013).

Over het algemeen wordt aangenomen dat endometriose zich manifesteert tegen een genetische achtergrond, maar dat er evenzeer inductieve factoren meespelen in het al dan niet uitbreken van de aandoening (Burney & Giudice, 2012). Na jarenlang onderzoek naar de pathogenese van endometriose blijft de aandoening enigszins enigmatisch (Yuan et al, 2013).

### 2.2.1 *Klassieke theorieën*

#### 2.2.1.1 Retrograde menstruatie – refluxtheorie van Sampson

Deze theorie is gebaseerd op het idee dat endometriumcellen zich tot in de buikholte kunnen verplaatsen door middel van de menstruele flux langs de tubae. Deze theorie wordt ondersteund door het feit dat bij 90% van de gezonde vrouwen die laparoscopisch onderzocht werden tijdens de menstruatie sporen aangetroffen werden van menstrueel bloed ter hoogte van het peritoneum. De prevalentie van endometriose ligt eveneens aanzienlijk hoger bij vrouwen waarvan de menstruele uitvloeï verstoord is bijvoorbeeld bij problematieken als een uterien septum of cervicale stenose. Uit dierproeven is gebleken dat iatrogene obstructie van de menstruele uitvloeï een hogere prevalentie van endometriose met zich meebracht. Deze theorie kan eveneens verklaren waarom endometrioseletsels het frequentst voorkomen in de Douglasholte. Deze holte fungeert immers als natuurlijk opvangbekken voor menstrueel bloed onder invloed van de zwaartekracht. Het is echter niet zo dat alle vrouwen met retrograde menstruatie endometriose hebben. Bijgevolg zijn er nog een aantal andere factoren die een rol spelen in de manifestatie van endometriose. Genen, oestrogenafhankelijkheid, progesteronresistentie en ontstekingsprocessen zullen

bevorderende factoren zijn voor de implantatie en invasie van endometrium in weefsels (Barney & Giudice, 2012).

Toch kent de refluxtheorie evenzeer beperkingen. Zo biedt ze geen verklaring voor het voorkomen van endometriose in de longen, bij premenstruele patiënten of bij mannen (Signorile & Baldi, 2010).

#### 2.2.1.2 Coeloom metaplasie – theorie van Meyer

Een andere, niet-uteriene theorie is de theorie van Meyer. Dit is een aantrekkelijke theorie om atypische vormen van endometriose te verklaren bijvoorbeeld bij postmenopauzale vrouwen (Yuan et al, 2013). Men gaat ervan uit dat peritoneale cellen plotseling zullen transformeren tot endometriumcellen. Aangezien het peritoneaal mesotheel hoogst proliferatief van karakter is, lijkt deze theorie plausibel. Welke factoren er dan precies voor zouden zorgen dat deze metaplasie plaatsvindt, blijft tot op heden onduidelijk (Burney & Giudice, 2012). Een mogelijk antwoord zouden zogeheten EDC's (Endocrine Disrupting Chemicals) kunnen zijn, ook hormoonverstoorders genoemd. Dit zijn toxische stoffen in de lucht, grondwater, ... die vooral in hoge getalen voorkomen in geïndustrialiseerde landen. Hormoonverstoorders hebben een ontregelende invloed op de hormoonbalans en homeostase in het lichaam (Caserta et al, 2013). Toch dient deze piste verlaten te worden. Verschillende onderzoeken toonden weliswaar aan dat er een verhoogde concentratie EDC's werd aangetroffen bij patiënten met endometriose, doch kon er geen causaal verband gelegd worden (Simsa et al, 2010).

Een andere mogelijkheid om metaplasie uit te lokken, zijn bepaalde farmaca. Er werd een verdubbeld risico op endometriose vastgesteld bij vrouwen die in utero blootgesteld werden aan diethylstilbestrol (DES), een product dat in de jaren '40 gebruikt werd om een dreigend miskraam af te wenden (Burney & Giudice, 2012).

### 2.2.1.3 Transplantatietheorie

Endometriose kan evenzeer buiten het kleine bekken voorkomen. Aangezien de retrograde-menstruatietheorie hierbij tekortschiet voor een verklaring, neemt men aan dat endometriumcellen zich voor meer afzienbare afstanden in het lichaam kunnen verspreiden via het bloed en de lymfe. Op die manier is het mogelijk om endometriose in de longen op te lopen. Deze theorie houdt eveneens in dat endometriose iatrogeen verspreid kan worden bijvoorbeeld tijdens een ingreep (Damen, 2013).

### 2.2.2 *Nieuwe theorieën*

Naast bovengenoemde theorieën werpen er zich steeds vaker nieuwe theorieën op. Zo wordt volop ingezet op onderzoek naar een genetisch verklarende component en naar een eventuele oorzaak voor het falen van het immuunsysteem (Machairiotis et al, 2013).

#### 2.1.1.1 Embryonale cel rest theorie

Deze theorie stelt dat er clusters stamcellen zouden achterblijven in het lichaam die oorspronkelijk afkomstig waren van de buis van Müller. Dit is de embryonale tube waaruit later de interne en externe vrouwelijke genitalia ontwikkeld worden. Deze stamcellen zouden later onder invloed van oestrogeen kunnen differentiëren tot endometriumcellen. Het zou bijgevolg logisch zijn, moest endometriose zich voornamelijk kort na de menarche manifesteren. Dit is echter niet het geval. De prevalentie van endometriose ligt namelijk het hoogst in de veertiger jaren van vrouwen (Yuan et al, 2013).

Men heeft echter bij een significant aantal overleden foetussen aangetoond dat er onbekende cellen voorkwamen ter hoogte van het rectovaginaal septum, in de Douglasholte, het sigmoïd en de uteruswand die genetisch identiek bevonden werden aan endometriumcellen. Hiermee wordt bevestigd dat er een genetische basis gevonden kan worden voor endometriose waarbij een nog onbekend mechanisme de organogenese van het vrouwelijke embryo verstoord. Men vermoedt dat zich kort na de menarche onder invloed van oestrogenen endometriose zou gaan manifesteren, al kan dit uiteraard niet bewezen worden aangezien de foetussen overleden waren (Signorile & Baldi, 2010).

### 2.1.1.2 Genetica

Men neemt aan dat er eveneens een erfelijke factor speelt wat betreft het ontwikkelen van endometriose. Uit onderzoek blijkt dat dochters waarvan de moeder aan endometriose lijdt, tienmaal meer risico hebben op deze aandoening dan een doorsnee persoon. Er zijn twee mogelijke verklaringen voor dit fenomeen. Enerzijds is het mogelijk dat een hormonaal onevenwicht met betrekking tot de progesteronspiegel via de moeder overgeërfd wordt en aan de basis ligt van het tot uiting komen van endometriose. Anderzijds zouden bepaalde overgeërfde genen op bepaalde chromosomen rechtstreeks de aanleiding kunnen geven tot het ontwikkelen van endometriose (Machairiotis et al, 2013). In het verleden werd reeds via een familiestudie tussen zusterparen die gediagnosticeerd werden met endometriose een associatie aangetoond tussen endometriose en chromosoom 10q26. Dezelfde studie vond alsook een suggestieve link met chromosoom 20p13 (Treloar et al, 2005). Een recentere studie toonde op zijn beurt een associatie met chromosoom 7p15.2 (Painter et al, 2011). Deze bevindingen wijzen op het belang van verdere genetische research omtrent endometriose.

### 2.1.1.3 Het immuunsysteem

Deze hypothese stelt dat endometriose tot expressie komt aangezien het immuunsysteem niet voldoende opgewassen is tegen retrograde-menstruatie. Dit zou voortvloeien uit het feit dat zich een onevenwicht bevindt tussen de concentratie matrix metalloproteasen (MMP's) en hun natuurlijke antagonisten, de tissue inhibitor metalloproteasen (TIMP's). MMP's zijn enzymen die het bindweefsel tussen cellen – de extracellulaire matrix – kunnen afbreken. Anderzijds wordt bij patiënten met endometriose in het peritoneaal vocht een significante verhoging gezien van een aantal angiogene factoren. Men concludeert dat beide factoren de invasie van ectopisch endometrium faciliteren (Machairiotis et al, 2013). Er werd evenzeer aangetoond dat het eutopisch endometrium van vrouwen met endometriose meer resistent is tegen lysis van natuurlijke killercellen dan het endometrium van gezonde vrouwen. Dit toont aan dat het immuunsysteem van patiënten met endometriose weldegelijk anders functioneert en waarschijnlijk minder capabel is om ectopisch endometrium uit te schakelen (Burney & Giudice, 2012).

## 2.2 Symptomen

De kliniek van endometriose kan erg variëren afhankelijk van het type, de plaats en diepte van eventuele letsels en het voorkomen van adhesies (Giudice, 2010). Dysmenorroe, menorren metrorragie, dyspareunie en (chronisch) pelviene pijn zijn de voornaamste symptomen. In een later stadium ontstaan mogelijk adhesies die sub- of infertiliteit in de hand werken (Burney & Giudice, 2012). Symptomen hoeven niet perse menstruatie gerelateerd te zijn, al is dit wel het geval voor nausea, opgeblazen gevoel en vroegtijdige verzadiging. Het merendeel van de symptomen overlapt bovendien met allerlei (non)-gynaecologische aandoeningen zoals pelviene infectie (PID), prikkelbare darm syndroom (IBS), cystitis, depressie ... (Giudice, 2010).

De symptomatologie van endometriose is aldus vrij aspecifiek waardoor gemiddeld pas 6,7 jaar na onset van de kliniek een diagnose gesteld wordt. De vaak langdurige zoektocht naar een definitieve diagnose brengt daarenboven een niet te onderschatten emotionele last met zich mee voor de patiënt (Burney & Giudice, 2012). Het is echter eveneens mogelijk dat endometriose een asymptomatisch verloop kent en accidenteel aan het licht komt tijdens een laparoscopie (Harada, 2014). Er is overigens geen verband tussen het stadium van endometriose volgens de ASRM-classificatie en de ernst van de symptomen (Giudice, 2010).

## 2.3 Diagnose

Een grondige anamnese ligt zoals steeds aan de basis van een vlotte diagnose. Het is van primordiaal belang grondig te informeren naar de medische, chirurgische en familiale voorgeschiedenis van een patiënt met (chronisch) pelviene pijn om een zo compleet mogelijk inzicht te verkrijgen in symptomatologie en/of erfelijke factoren. In tweede instantie dient een gynaecologisch onderzoek plaats te vinden om weekheid van ligamenten, vergrote ovaria of een uterus in retroversie op te sporen en tevens zoveel mogelijk andere gynaecologische differentiaaldiagnoses uit te sluiten (Kennedy et al, 2005). Bij dit gynaecologisch onderzoek dient grondige rectovaginale palpatie te gebeuren om een eventueel diepe endometriose nodus te diagnosticeren in het rectovaginaal septum. Soms wordt dit letsel beter gevoeld als het onderzoek tijdens de menstruatie plaatsvindt (Koninckx et al, 2012).

Peritoneale endometrioseletsels en ovariële endometriosecysten worden in 80-90% van de gevallen ontdekt bij gebruik van niet-invasieve diagnostische technieken als echografie en MRI. Laatstgenoemde wordt echter vermeden omwille van het hoge kostenplaatje. De gouden standaard voor een definitieve diagnose blijft een explorerende laparoscopie in combinatie met een biopsie (Giudice, 2010). Diagnose aan de hand van non-invasieve bepaling van biomarkers – IL-6, IL-8, CA-125 en CRP – tijdens de luteale of menstruele fase lijkt veelbelovend voor de toekomst al bestaat er vooralsnog discussie over de sensitiviteit en specificiteit van deze test (Mihalyi et al, 2010). Om die reden lijkt het voorlopig aangewezen dit soort tests enkel als richtinggevend te beschouwen (Giudice, 2010).

Men schat dat ongeveer 50-60% van de adolescenten met klachten van dysmenorroe lijden aan endometriose (Yang et al, 2012). Het ideaal van een vroege diagnose is dus wenselijk, zo mogelijk reeds in de adolescentie. Dit is echter geen vanzelfsprekendheid aangezien de symptomatologie niet altijd evenredig is met het stadium van endometriose en patiënten bijgevolg vaak jarenlang in onwetendheid leven. Adolescenten met klachten van chronisch pelviene pijn die niet reageren op behandeling met cyclische orale anticonceptiva en/of NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) worden in 70% van de gevallen gediagnosticeerd met endometriose na laparoscopie. Het belang van een vroegtijdige diagnose schuilt er zich in adhesies te voorkomen of op te sporen om de fertiliteit van deze bevolkingsgroep niet onnodig te hypothekeren. Het is de taak van de arts zich bewust te zijn van het feit dat endometriose zich reeds kort na de menarche kan manifesteren. Adolescenten met klachten van chronisch pelviene pijn dienen een voldoende intensief onderzoek te verkrijgen om mogelijke fertiliteitsproblemen op latere leeftijd zoveel mogelijk te vermijden.

In de loop der jaren wordt een voorzichtig positieve trend vastgesteld wat betreft snelheid van diagnostisering doordat enerzijds vaker ingezet wordt op bewustmaking van artsen en zorgverleners (Brosens, Gordts & Benagiano, 2013). Anderzijds is voorlichting van het grote publiek een niet te onderschatten deelaspect waarin verder geïnvesteerd dient te worden met het oog op sensibilisering en mobilisatie van jongeren en/of vrouwen met soortgelijke klachten (zie praktijkdeel).

## 2.4 Behandeling

Endometriose is in feite een ongeneeslijke aandoening, een echte behandeling in de letterlijke betekenis van het woord is er niet. Men richt zich bijgevolg voornamelijk op verlichting van pijnsymptomen en primaire en secundaire preventie van endometrioseletsels. Er zal heden ten dage vrij snel overgegaan worden tot chirurgie na het stellen van een definitieve diagnose afhankelijk van de ernst van de symptomen en de uitgebreidheid van de letsels. Dit is tertiaire preventie. Voor en na een chirurgische ingreep wordt meestal gebruik gemaakt van oestrogenen en/of progestagenen om progressie van endometrioseletsels te vermijden. In de praktijk worden vaak reeds gedurende een hele periode analgetica gebruikt om de meest frequente klachten als dysmenorroe en pelviene pijn te bestrijden vooraleer een correcte diagnose gesteld wordt (Oosterlynck, 2014).

### 2.4.1 Chirurgie

De chirurgische behandeling is in eerste instantie gericht op laparoscopische of laparotomische excisie van endometrioseletsels of ovariële endometriosecysten tijdens de folliculaire fase om contaminatie via retrograde-menstruatie te vermijden. Men stelt echter een hoog herhalingsrisico vast : 50-60% van de patiënten dient binnen 5-7 jaar een nieuwe chirurgische ingreep ten gevolge van endometriose te ondergaan. Dit risico is uiteraard een pak kleiner na radicale chirurgie met hysterectomie al blijkt dit een heikel punt voor patiënten met een kinderwens (Stratton & Berkley, 2010). Men dient leeftijd/kinderwens, grootte en uitgebreidheid van het letsel alsook ernst van de symptomen in acht te nemen in het afwegingsproces tussen conservatieve en radicale chirurgie (Oosterlynck, 2014). Het succes van een dergelijke ingreep hangt af van de vaardigheden van de arts en op lange termijn van de verstrekte follow-up. De chirurgische werkwijze is echter een nog niet-bestudeerde variabele. Het is mogelijk dat er een hoger herhalingsrisico bestaat bij respectievelijk oppervlakkige ablatie<sup>7</sup> of grondige excisie van letsels (Stratton & Berkley, 2010).

Er zijn uiteraard complicaties verbonden aan het ondergaan van laparoscopie of laparotomie en deze komen het vaakst voor bij het verwijderen van diep-infiltrerende endometriose. De meest voorkomende complicaties zijn darmperforatie, ureterletsel, overmatig bloedverlies,

---

<sup>7</sup> Wegbranden

hemoperitoneum, fistelvorming en pelvien abces. Dit gegeven impliceert multidisciplinaire coöperatie tijdens de ingreep (Stratton & Berkley, 2010).

#### 2.4.2 *Farmaceutische behandeling*

##### 2.5.2.1 Analgetica – NSAID - Opiaten

Een eerste cruciaal aspect van de farmacologische behandeling van endometriose is het bestrijden van pijn. Dit is mogelijk met een voldoende hoge dosis (1 gram) paracetamol eventueel in combinatie met NSAID (bv. ibuprofen, diclofenac). Paracetamol werkt in ter hoogte van het centraal zenuwstelsel, NSAID bezitten ontstekingsremmende eigenschappen aangezien zij de prostaglandinesynthese inhiberen. Verschillende studies toonden aan dat combinatie van paracetamol met NSAID voor een verhoogd pijnstillingseffect zorgt omwille van hun verschillende werkingsmechanismen (Ong, Seymour, Lirk & Merry, 2010). Bij het enkelvoudig gebruik van NSAID werd echter nooit een significant verschil vastgesteld in pijnreductie (Giudice, 2010). Wanneer eerdergenoemde pijnbestrijding niet optimaal bevonden wordt, kan men overgaan tot het voorschrijven van een (licht) opiaat op basis van codeïne of tramadol (Stratton & Berkley, 2010).

Het innemen van een analgeticum maakt vaak deel uit van eerstelijns therapie. Aangezien er geen significant verband gevonden wordt tussen het stadium van endometriose volgens de classificatie van de ASRM en de ernst van de symptomen, is het uitgesloten dat pijn een integraal gevolg is van eventuele adhesies. Men dient om die reden aan te nemen dat pijnbeleving zich afspeelt ter hoogte van het centraal zenuwstelsel (CZS) waardoor het gebruik van een analgeticum baat kan bieden bij pelviene pijn. Anderzijds wordt endometriose aanzien als een chronisch inflammatoire aandoening waardoor het gebruik van NSAID soelaas kan bieden, al dient er verder onderzoek te gebeuren naar de effectiviteit van enkelvoudig gebruik (Giudice, 2010). Combinatie van beiden lijkt aangewezen zoals eerder vermeld. Adhesiolyse biedt geen complete garantie op het verdwijnen van pijn (Stratton & Berkley, 2010).

Merk op dat pijnbeleving een subjectief gegeven is waardoor een precieze hoeveelheid analgeticum vaak moeilijk te bepalen is (Stratton & Berkley, 2010).



#### 2.5.2.2. Hormoontherapie

Endometriose is een oestrogeenafhankelijke aandoening waardoor de patiëntengroep voornamelijk bestaat uit vrouwen in de reproductieve levensfase die ovuleren. Het endometrium dient blootgesteld te worden aan oestrogeen en progesteron om zijn fysiologische cyclus van opbouw en afbraak te kunnen volgen. Aangezien ectopisch endometrium de cyclus van eutopisch endometrium mimeert, kan progressieve endometriose enkel aanwezig zijn indien de patiënt geen anticonceptivum op basis van oestrogeen en/of progesteron gebruikt. Dit is enerzijds het geval omwille van een verminderde opbouw van het endometrium en anderzijds omwille van geïnduceerde anovulatie (Stratton & Berkley, 2010).

Een argument voor (gecombineerd) gebruik van progesteron zijn bijkomende anti-inflammatoire en -angiogene eigenschappen. Het is ten stelligste aangeraden bij ernstige vormen van endometriose amenorroe te bewerkstelligen door middel van continue toediening van het anticonceptivum aangezien retrograde-menstruatie op die manier geen kans krijgt. Er werd geen verschil aangetoond wat betreft pijnverlichting tussen de verscheidene toedieningsvormen (oraal, transdermaal of transvaginaal) van oestroprogestagenen, al wordt doorgaans meest gekozen voor de orale vorm omwille van het praktische en financiële aspect. Progestagenen zoals de prikpil, minipil of een hormoonproducerend IUD (Intra-Uterine Device, Mirena®) kunnen eveneens gebruikt worden. Tot slot kan geopteerd worden de oestrogeenafscheiding te inhiberen aan de hand van een GnRH-agonist zoals Suprefact® of voor inductie van de menopauze met testosteronderivaten als danazol of gestrinone (Stratton & Berkley, 2010). Deze geneesmiddelen zorgen echter voor typische nevenwerkingen als warmteopwellingen, stemmingswisselingen, acne, hirsutisme<sup>8</sup>, ... en worden om die reden in België steeds minder gebruikt (Oosterlynck, 2014).

---

<sup>8</sup> Overmatige mannelijke beharing

### 2.4.3 Experimentele therapieën

Momenteel spitst het wetenschappelijk onderzoek zich toe op een potentiële inhibitie van het immuunsysteem via bepaalde groei- en angiogene factoren bijvoorbeeld vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) antagonisten, selectieve oestrogeen receptor modulatoren (SERM's) of selectieve progesteron receptor modulatoren (SPRM's) (Macer & Taylor, 2012).

Chinese kruiden therapie toonde significant bewijs van pijnverlichting bij dysmenorroe en krimping van adnexale massa's bij combinatie van orale en rectale toediening al dient men voorzichtig te zijn met het vroegtijdig trekken van conclusies omwille van de mindere kwaliteit van deze studie (Flower, Liu, Lewith, Little & Li, 2012).

### 2.4.4 Conclusie

Bij ontoereikendheid van een bepaalde behandeling wordt overgegaan naar een volgende maatregel (Giudice, 2010) :

- ✓ Gebruik van een cyclisch gecombineerd oraal anticonceptivum en NSAID
- ✓ Continu gebruik van een gecombineerd oraal anticonceptivum of hormonaal IUD
- ✓ Gecombineerd gebruik van een GnRH-agonist met een kleine hoeveelheid oestrogeen ter preventie van osteoporose
- ✓ Laparoscopische ingreep

## 2.5 Erfelijkheid

De Amerikaanse arts G.H. Frey wierp in 1957 voor het eerst de hypothese op dat er een genetische link zou zijn in de pathofysiologie van endometriose. Sindsdien vonden verscheidene tweelingstudies plaats alsook onderzoek bij dierlijke primaten. Men is uiteindelijk tot het besluit gekomen dat endometriose polygenetisch overgeërfd wordt (Augoulea, Alexandrou, Creatsa, Vrachnis & Lambrinouadaki, 2012).

Genetisch onderzoek tussen zusters en genoomwijd associatieonderzoek (GWAO) heeft een associatie aangetoond tussen bepaalde loci op chromosomen en endometriose. Dit is bijvoorbeeld het geval voor chromosoom 10q26 en 7p15.2 (Painter et al, 2010). Daarnaast zijn er een aantal suggestieve links met endometriose zoals het geval is bij chromosoom 20p13. Een testpubliek bestaande uit Britse en Australische families toonde aanvankelijk een significante associatie tussen chromosoom 20p13 en endometriose, maar na additie van de Australische testpersonen verzwakte deze associatie. Een mogelijke verklaring kunnen de verschillende omgevingsfactoren zijn die er al dan niet voor zullen zorgen dat een eventueel verhoogde vatbaarheid resulteert in endometriose (Treloar et al, 2005).

Concreet resulteert dit in een zes- tot tienmaal hogere kans op endometriose bij afstammelingen van de eerstegraad (Machairiotis et al, 2013), hoewel een Deense cohortstudie met bijna 25 000 endometriosepatiënten geen significant verschil vaststelde wat betreft de reproductieve prognose – aantal spontane abortussen, ectopische zwangerschappen, ... – tussen eerstegraadsverwanten van een moeder met endometriose en deze van een patiënt uit de controlegroep (Dalsgaard, Hjordt Hansen, Hartwell & Lidegaard, 2013).

Een andere invalshoek is het gegeven 'polymorfie', dit is een mutatie in het DNA die bij meer dan één procent van de wereldbevolking zou voorkomen. Polymorfie resulteert in codering voor een ander gen dat op zijn beurt mogelijks een verschillend enzym zal aanmaken dan hetgeen oorspronkelijk de bedoeling was. Een bekende polymorfie is deze van het oestrogeen receptor alfa gen ( $ER\alpha$ ) die door verschillende studies significant geassocieerd wordt met een verhoogde vatbaarheid voor het ontwikkelen van endometriose. Ectopisch endometrium ontwikkelt zowel  $ER\alpha$  en  $ER\beta$ , dit is eveneens de reden dat endometriose een oestrogeendependente aandoening is. Daarnaast zijn er gekende polymorfieën van genen

die coderen voor bepaalde cytokines en proteïnen bijvoorbeeld de Toll-like receptor (TLR). Polymorfie van de TLR wordt significant geassocieerd met endometriose net als met auto-immuunziekten in het algemeen. Tot slot is er een gekende polymorfie van het MMP-9 gen gelinkt aan een progressief verloop van endometriose zoals eerder verklaard in 2.2.1.3 (Augoulea et al, 2013).

## **2.6 Geassocieerde pathologie**

Een aantal ziektebeelden komen opmerkelijk vaak voor bij patiënten met endometriose om een vaak ongekende reden. Wetenschappelijk onderzoek heeft in de loop der jaren reeds voor enige opheldering gezorgd al blijft het voorlopig moeilijk om concrete, causale conclusies te trekken.

### *2.6.1 Ovariumcarcinoom*

Ovariumkanker is één van de meest dodelijke gynaecologische kankers. Dit is voornamelijk te wijten aan de lange periode van asymptomatologie waardoor diagnose vaak te laat gesteld wordt met lethale afloop tot gevolg, waaruit de bijnaam 'silent killer' ontsproten is (Damen, 2013). Wetenschappelijk onderzoek in Canada gedurende de periode 1997-2006 stelde een stijging vast in de prevalentie van ovariumcarcinoom hetgeen door andere studies niet bevestigd kan worden. Geografische invloeden of omgevingsfactoren kunnen eventueel aan de basis liggen van dit resultaat. Men onderzocht evenzeer of er een link is tussen het voorkomen van endometriose en de latere ontwikkeling van ovariumcarcinoom. Deze hypothese werd door het Canadees onderzoek bevestigd, maar men is nog onwetend over de exacte reden. Het is enerzijds mogelijk dat endometriose een precursor is van ovariumcarcinoom en bijgevolg een direct gevolg is van endometriose. Anderzijds is het niet uitgesloten dat endometriose en ovariumcarcinoom enkel een overlappende pathogenese kennen van genetische, hormonale, immunologische en omgevingsfactoren waardoor zij significant vaak samen voorkomen. Dit hiaat dient in de toekomst verder onderzocht te worden. Men merkte echter wel op dat endometriose gerelateerd ovariumcarcinoom gemiddeld rond de leeftijd van 48 jaar voorkomt, dat is ongeveer 5 jaar vroeger dan traditioneel ovariumcarcinoom. Een mogelijke explicatie hiervoor zou kunnen zijn dat patiënten die lijden aan endometriose vaker een arts bezoeken waardoor de diagnose van ovariumcarcinoom vroeger gesteld kan worden (Aris, 2010).

### 2.6.2 *Migraine*

Migraine is een neurologische aandoening die getypeerd wordt door herhaaldelijke perioden van hoofdpijn. Deze gemiddelde tot ernstige hoofdpijn is meestal unilateraal, pulserend en neemt toe bij fysieke activiteit. Migraineaanvallen kunnen eveneens gepaard gaan met nausea, foto- en fonofobie en focale verschijnselen zoals het zien van schitteringen of vlekken (Yang et al, 2012).

Men veronderstelt dat er een relatie bestaat tussen de oestrogeenconcentraties in het bloed en het optreden van migraine. Het is algemeen bekend dat anticonceptiva op basis van oestrogenen meer neveneffecten hebben dan progestagenen waarvan migraine er één is. Hormoontherapie voor postmenopauzale vrouwen werd eveneens geassocieerd met migraine terwijl danazol – een testosteronderivaat om de menopauze te induceren – cyclische symptomen van migraine significant vermindert. Een cohortstudie door Yang et al werd uitgevoerd in Taiwan bij meer dan 20 000 endometriosepatiënten gedurende de periode 2000-2007. Men wenste na te gaan of er significant meer migraine voorkwam binnen de groep endometrioselijders dan bij de controlegroep en dit bleek weldegelijk het geval te zijn. Endometriosepatiënten lopen gemiddeld 1,7 maal meer risico om migraine te krijgen zelfs na inachtneming van mogelijke effecten van hormoontherapie. Dit is mogelijk te verklaren door het feit dat in ectopisch endometrium bepaalde zenuwvezels geactiveerd worden die zorgen voor hyperstimulatie van het centraal zenuwstelsel. Een andere mogelijkheid is dat mestcellen aanwezig in endometrioseletsels pijn- en inflammatoire factoren vrijstellen, hetgeen een migraineaanval kan veroorzaken (Yang et al, 2012).

## 3 LANGETERMIJNGEVOLGEN VAN ENDOMETRIOSE

### 3.1 Invloed op fertiliteit

Verschillende studies tonen aan dat er een significante associatie bestaat tussen endometriose en het voorkomen van fertiliteitsproblemen, men spreekt van endometriose-gerelateerde infertiliteit. Men schat dat 30-50% van de endometriosepatiënten te maken krijgt met subfertiliteit terwijl 25-50% van de vrouwen met subfertiliteit aan endometriose zouden lijden. Er bestaat echter nog enige onduidelijkheid omtrent het aantonen van een oorzaak-gevolgrelatie. Dit wordt bemoeilijkt doordat endometriose de fertiliteit langs verschillende pathways kan beïnvloeden en anderzijds door het feit dat de mate van subfertiliteit afhankelijk is van het stadium volgens de ASRM waarin de patiënt zich bevindt (Macer & Taylor, 2012).

Endometriose-gerelateerde infertiliteit vindt zijn oorsprong in het ontstaan van mechanische obstructies ter hoogte van de reproductieve organen. Deze adhesies bemoeilijken het transport van ovocyten, spermatozoa of een eventueel embryo. Momenteel wordt onderzocht welke rol inflammatoire cytokines, groei- en angiogene factoren spelen op de fertiliteit (Macer & Taylor, 2012).

Ten eerste beïnvloedt endometriose de mannelijke/vrouwelijke gameten en het embryo. Endometriosepatiënten kennen een veranderd, afwijkend ovulatiepatroon omwille van de massale aanwezigheid van cytokines en macrofagen in peritoneaal vocht of endometrioma. Deze inflammatoire factoren hebben een uiterst toxisch effect op ovocyten, spermatozoa en embryo's. Men stelt alsook een verminderde sensitiviteit vast van de progesteronreceptoren ter hoogte van het endometrium waardoor een mogelijke zwangerschap minder goed in stand gehouden kan worden en de kans op een miskraam aanzienlijk toeneemt (Macer & Taylor, 2012).

Ten tweede zorgt het inflammatoir effect van endometriose voor een verminderde tubaire motiliteit. Men doelt hiermee op de contracties die de tuba maakt om een embryo naar de uteriene holte te leiden (Macer & Taylor, 2012).

Tot slot is er het effect van endometriose op het eutopisch endometrium. Endometrioselijders kennen een significant verminderde implantatie, maar welke invloed

ectopisch endometrium heeft op eutopisch endometrium is nog grotendeels onduidelijk (Macer & Taylor, 2012). Het staat echter vast dat er migratie plaatsvindt tussen ectopische en eutopische endometriumcellen. Migratie van ectopisch endometrium naar de uteriene ruimte zou voor een afwijkende genexpressie zorgen waardoor de receptiviteit van het eutopisch endometrium afneemt, net als de implantatiemogelijkheden. Men mag alsook de rol van specifieke enzymen (aromatase), hormonen (progesteron) en MMP's niet negeren (Santamaria, Massasa & Taylor, 2012).

Endometriose-gerelateerde infertiliteit lijkt dus te berusten op een combinatie van mechanische, genetische, moleculaire en omgevingsfactoren (Santamaria et al, 2012).

### **3.2 Psychosociale gevolgen**

Het spreekt voor zich dat een vaak jarenlange zoektocht naar een sluitende diagnose, aanhoudende pijnklachten of eventueel bijkomende fertiliteitsproblemen een enorme psychologische last met zich meebrengen voor de patiënt en haar omgeving (Culley et al, 2013). Dit werd in het verleden reeds door verschillende studies bevestigd, al bedroeg het aantal deelnemers in dergelijke onderzoeken nooit meer dan een honderdtal. Een recente westerse studie door De Graaff et al legde een representatieve groep van 931 endometriosepatiënten een vragenlijst voor met betrekking tot de psychosociale impact van endometriose op hun leven. Ongeveer 51% van de bevroagden gaf aan dat endometriose op een bepaald moment in hun leven een invloed uitoefende op hun werk en bij 50% op hun liefdesrelatie (De Graaff et al, 2013). In een Scandinavische studie schreef maar liefst 7,7% van de bevroagden ooit een liefdesbreuk toe aan de symptomen van endometriose (Fagervold, Jenssen, Hummelshoj & Moen, 2009).

Een onderzoek uitgevoerd in tertiaire endometriosecentra in Duitsland en Oostenrijk spitste zich toe op de seksualiteit van 125 patiënten : aan de hand van de Female Sexual Distress Scale (FSDS), de Female Sexual Function Index (FSFI) – zie bijlage 2 en 3 – en een numeriek analoge pijnschaal bleek 78% van de bevroagden te kampen met seksuele distress en 32% met een seksuele dysfunctie. Seksuele distress heeft te maken met gevoelens rond seks, seksuele dysfunctie met (een gebrek aan) biologische instincten. Ernstige dyspareunie zorgt onder meer voor minder seksepisoden, het vroegtijdig afbreken van de coïtus of het

vermijden van geslachtsgemeenschap. Dit verschijnsel gaat gepaard met schuldgevoelens tegenover de partner en een verminderd gevoel van vrouw-zijn (Fritzer et al, 2013).

Vrouwen met endometriose verliezen gemiddeld 10,8 uur per week op het werk omwille van verminderde productiviteit ten gevolge van endometriose. Dit gegeven vertaalt zich in een verhoogde economische last voor werkgevers (Nnoaham et al, 2011).

De algemene levenskwaliteit wordt door endometriosepatiënten eveneens significant lager ervaren als door een controlegroep. Men ziet voornamelijk invloeden op fysiek, mentaal en sociaal vlak gaande van sterke, matige tot zwakke beïnvloeding (De Graaff et al, 2013). Endometriosepatiënten ervaren in 16-61% van de gevallen moeilijkheden bij het uitoefenen van dagelijkse activiteiten zoals het huishouden doen, voor de kinderen zorgen, ... Omtrent het al dan niet meer voorkomen van depressie, angst en emotionele distress bij patiënten met endometriose bestaat tegenstrijdigheid. Emotionele distress omvat onder meer gevoelens van hopeloosheid, waardeloosheid, isolatie, depressie en suïcidale gedachten. Men vermoedt dat dit voor patiënten met chronische pijn omwille van endometriose effectief het geval is, al zijn er voorlopig geen data beschikbaar die het stadium van endometriose volgens ASRM mee in rekening nemen wat betreft het emotioneel welzijn (Culley et al, 2013).

Tot op heden is relatief weinig literatuur beschikbaar omtrent de psychosociale beleving van endometriose. Dit is echter een belangrijk aspect waaraan voorlopig nog te weinig aandacht besteed wordt. Verder onderzoek is dus aangewezen, ook naar de invloed van endometriose op de partner en/of kinderen van patiënten. De psychosociale gevolgen van endometriose worden waarschijnlijk zwaar onderschat. Uitbouw van meer ondersteunende en begeleidende zorgnetwerken op psychosociaal en seksueel vlak is geboden (Culley et al, 2013).



## 4 FERTILITEITSBEHANDELINGEN

Chirurgische interventie is vaak onontbeerlijk bij diepe rectovaginale endometriose, grote endometriosecysten of adhesies. Dit soort ingrepen omvat echter geen eenzijdig positief effect op vlak van fertiliteit. Zo constateert men een hogere frequentie extra-uteriene gravida (EUG) na adhesiolyse en een verminderd ovarieel reserve na verwijdering van een endometrioma, dit is de capaciteit van het ovarium om gezonde ovocyten af te leveren (de Ziegler, Borghese & Chapron, 2010). Hedendaags wetenschappelijk onderzoek biedt eveneens weinig consensus wat betreft het aantal zwangerschappen na laparoscopische behandeling versus laparoscopische diagnose bij patiënten met milde tot matige endometriose. Men kan zich bijgevolg de vraag stellen of chirurgische ingreep met het oog op verbetering van de fertiliteit in bepaalde gevallen wel nuttig is (Senapati & Barnhart, 2012).

Een bijkomende moeilijkheid is het gebruik van hormonale anticonceptiva ter behandeling van endometriose aangezien het hoofddoel van deze middelen bestaat uit het limiteren van de reproductieve opties. De patiënt dient de behandeling te staken vooraleer succesvolle pogingen tot natuurlijke conceptie ondernomen kunnen worden (Senapati & Barnhart, 2012). Bij patiënten met milde endometriose bedraagt de kans op spontane conceptie slechts 36% over een periode van drie jaar. Dit is significant minder dan bij patiënten met onverklaarde subfertiliteit waarbij 55% erin slaagt om zwanger te worden gedurende eenzelfde periode. Hoe groter het interval tussen het staken van de behandeling en de eigenlijke zwangerschap, hoe waarschijnlijker de kans op een progressief verloop van de aandoening omwille van hernieuwde blootstelling aan oestrogeen. Dit gegeven tast mogelijk de fertiliteit verder aan etc. Men bevindt zich in een vicieuze cirkel (Macer & Taylor, 2012).

Zwanger worden met endometriose vereist een gespecialiseerde, geïndividualiseerde en multidisciplinaire aanpak van de begeleidende artsen en zorgverleners. Verschillende aspecten dienen zorgvuldig in overweging genomen te worden vooraleer een keuze gemaakt wordt met betrekking tot het eventueel gebruik van artificiële reproductieve technologieën (ART) bijvoorbeeld het soort en stadium van endometriose, duur van subfertiliteit, leeftijd, kwaliteit van het sperma, ... (Macer & Taylor, 2012).

#### **4.1 Endometriosis Fertility Index Score**

De Endometriosis Fertility Index (EFI) score is een klinische hulptool om het aantal spontane zwangerschappen uit te drukken na één, twee en drie jaar bij patiënten met endometriose. Dit instrument werd ontwikkeld door Amerikaanse onderzoekers die zich enerzijds baseerden op het chirurgisch uitzicht en de conditie van de ovaria, fimbriae en tubae. Gedurende een laparoscopie worden deze uitvoerig geïnspecteerd en bilateraal gequoteerd met een score tussen nul en vier waarbij nul de meest pessimistische score is en vier de meest optimistische. Vervolgens dienen de laagste scores unilateraal opgeteld te worden. Deze uitkomst wordt de 'least function' (LF) score genoemd. De LF- en ASRM-score baseren zich echter enkel op chirurgische factoren, terwijl de EFI-score eveneens historische factoren zoals maternale leeftijd, aantal jaren van subfertiliteit en eventueel eerdere zwangerschappen in acht neemt. Hoe lager de EFI-score, hoe minder waarschijnlijk het lijkt om een spontane zwangerschap te bekomen. Patiënten met een EFI-score tussen nul en drie maken slechts 9,9% kans om spontaan zwanger te worden na één jaar. Bovendien neemt dit percentage in tegenstelling tot gunstigere EFI-scores niet progressief toe na twee of drie jaar (Adamson & Pasta, 2010).

Deze tool werd ontwikkeld om realistische verwachtingen te scheppen bij artsen en patiënten met endometriose wat betreft de gemiddelde duur om op natuurlijke wijze zwanger te worden. Afhankelijk van de kansen en de wens van het koppel zal de arts opteren om over te gaan tot ART (Adamson & Pasta, 2010).

#### **4.2 Zwanger worden met endometriose (ART)**

Endometriose-geassocieerde subfertiliteit kan op verschillende manieren benaderd worden afhankelijk van het soort en stadium endometriose. Artsen kiezen mogelijks voor een afwachtend beleid met het oog op spontane conceptie, opteren voor medicamenteuze en/of chirurgische behandeling of zoeken heil in ART (Macer & Taylor, 2012).

Behandeling van endometriose met GnRH-agonisten gedurende drie tot zes maanden voorafgaand aan ART verhoogt de zwangerschapskansen significant (de Ziegler et al, 2010), net als het gebruik van orale anticonceptiva zes tot acht weken voor aanvang van ART (Macer & Taylor, 2010).

Eens effectief een zwangerschap bekomen wordt, vormt de aandoening geen bedreiging meer voor het ongeboren kind. Gedurende 40 weken zal geen menstruele cyclus plaatsvinden waardoor regressie van endometriumletsels optreedt (Damen, 2013).

#### *4.2.1 Intra-uteriene inseminatie (IUI)*

Intra-uteriene inseminatie kan een mogelijkheid bieden bij patiënten met een milde vorm van endometriose, dit wil zeggen bij afwezigheid van mechanische factoren zoals adhesies en zonder toxische invloed van inflammatoire factoren op het mannelijke zaad (Oosterlynck, 2014). Uit onderzoek blijkt dat IUI het best gecombineerd wordt met ovulatie-optimalisatie of –inductie om de kans op zwangerschap bij patiënten met milde tot matige endometriose te maximaliseren (Macer & Taylor, 2012).

Dit kan gebeuren met clomifeencitraat (Clomid®), een antioestrogeen dat positieve feedback naar de hypofyse zal verzenden waardoor een hogere concentratie oestrogeen en luteïniserend hormoon (LH) geproduceerd wordt en de ovulatie krachtiger zal zijn. Vanaf dag drie tot en met dag zeven van de menstruele cyclus neemt de patiënt één à twee tabletten clomifeencitraat per os. Op dag twaalf wordt via echografie bekeken of er een dominante follikel aanwezig is, in dit geval kan het echtpaar seks hebben. Indien er meer dan twee dominante follikels zijn, wordt een coïtusverbod opgelegd om meerlingenzwangerschap en bijhorende complicaties te vermijden (Oosterlynck, 2014).

Een andere optie is het rechtstreeks, subcutaan gebruik van FSH (Puregon®) van dag zes tot en met dag negen. Op dag zeven en negen voert men een bloedafname en echografie uit. Een dominant follikel van achttien millimeter en een oestradiolspiegel van 250 pg/ml zijn drempelwaarden voor intramusculaire toediening van Pregnyl® om een ovulatie te induceren. Het koppel mag vanaf dat ogenblik om de twee dagen betrekking hebben. Bij combinatie van ovulatie-optimalisatie of –inductie met IUI zal men 36 uur na toediening van Pregnyl® de inseminatie uitvoeren (Oosterlynck, 2014).

Merk op dat ovulatie-inductie endometriose nadelig kan beïnvloeden zolang geen effectieve zwangerschap bekomen wordt. Deze procedure mag om die reden maximaal drie tot vier keer doorlopen worden en dit onder toezicht van een specialist (Macer & Taylor, 2012).

#### 4.2.2 *In vitro* fertilisatie (IVF)

In vitro fertilisatie is de meest effectieve behandeling voor endometriose-geassocieerde subfertiliteit. Recent onderzoek wees aan dat 39,1% van de IVF-pogingen bij patiënten met alle soorten en stadia endometriose tot geboorte leidt (Macer & Taylor, 2012). Toch lijkt dit een relatief laag succes vergeleken met andere subfertiële aandoeningen. Een Belgisch onderzoek toonde aan dat het aantal IVF-pogingen – Number Needed to Treat (NNT) – voor endometriose significant hoger ligt met gemiddeld 8,4 behandelingen vooraleer zwangerschap verkregen wordt (Comhaire & Decler, 2013).

IVF wordt verkozen bij patiënten met adhesies ten gevolge van endometriose of bij toxiciteit van inflammatoire factoren op spermatozoa. Ovocyten worden in dit geval artificieel opgepikt en hoeven niet te migreren naar de tuba en uteriene holte (Oosterlynck, 2014).

Voor aanvang een IVF-cyclus dient de patiënt driemaal per dag een neusspray (Suprefact®) te gebruiken, d.i. een GnRH-agonist die de eigen menstruele cyclus blokkeert. Het stilliggen van de menstruele cyclus wordt bevestigd aan de hand van een bloedafname en echografie. De patiënt dient nu gedurende zes dagen subcutaan FSH (Puregon®) te gebruiken. Op dag twee, vier en zes voert de arts een bloedafname en echografie uit om de rijping van follikels op te volgen. Wanneer eerder genoemde drempelwaarden bereikt worden, kan intramusculair Pregnyl® geïnjecteerd worden en gebeurt exact 34 uur later een ovocypick-up. Dit proces gebeurt transvaginaal onder echogeleiding terwijl de patiënt een epidurale, lokale of algemene anesthesie geniet. Verkregen ovocyten worden in een proefbuis geplaatst met spermatozoa van de partner. Bij de eigenlijke bevruchting wordt dus niet iatrogeen ingegrepen. Bevruchte ovocyten bevatten enkele uren later twee kernlichaampjes. Deze worden gedurende 48 uur in een incubator bewaard vooraleer één of meerdere embryo's teruggeplaatst worden, afhankelijk van maternale leeftijd, ... (Oosterlynck, 2014).

#### *4.2.3 Intracytoplasmatische sperma injectie (ICSI)*

Deze fertiliteitstechniek sluit zeer nauw aan bij IVF. Er vindt blokkering van de menstruele cyclus plaats onder invloed van een GnRH-agonist en vervolgens wordt gedurende zes dagen gestart met een FSH-behandeling. Bij aanwezigheid van dominante follikels, wordt Pregnyl® toegediend om 34 uur later een ovocyt-pick-up uit te voeren. In het geval van ICSI zal men onder microscopische geleiding één spermatozoön injecteren per ovocyt. Deze wordt als het ware verplicht om de zaadcel te accepteren. Na fertilisatiecontrole en bewaring in een incubator vindt een gelijkaardige procedure plaats als bij IVF voor terugplaatsing van embryo's (Oosterlynck, 2014).

#### *4.2.4 Besluit*

Bij patiënten met een milde vorm van endometriose die kampen met endometriose-geassocieerde subfertiliteit kan aanvankelijk geopteerd worden voor een expectatief beleid. Een volgende stap is ovulatie-optimalisatie of –inductie, liefst in combinatie met IUI. Als de patiënt in kwestie ouder is dan 35 jaar, kan dit een reden zijn om meteen over te gaan tot IVF. Patiënten met ernstige endometriose ondergaan best chirurgie vooraleer IVF-pogingen ondernomen worden om zwangerschapskansen te maximaliseren (Macer & Taylor, 2012).

## **5 ENDOMETRIOSE IN DE ZWANGERSCHAP**

Tijdens de zwangerschap kunnen er zich een aantal maternale en/of foetale complicaties voordoen ten gevolge van endometriose. Bovendien kent elke zwangerschap die tot stand komt via ART supplementaire risico's (Vercellini et al, 2012). Meer prospectief onderzoek naar de risico's van endometriose tijdens de zwangerschap is echter vereist aangezien studies vaak contradictorisch zijn wat betreft het al dan niet significant frequenter voorkomen van bepaalde complicaties (Mekaru et al, 2014).

### **5.1 Placentaire vaatbed complicaties**

Het myometrium ondergaat tijdens de zwangerschap verschillende veranderingen die onmisbaar zijn voor de aanleg van spiraalarteriën uit de placenta. In eerste instantie vindt decidualisatie van het endometriaal stroma en vasculatuur plaats onder invloed van natuurlijke killercellen en progesteron zodat de trofoblast de mogelijkheid heeft zich in te nestelen. Het is mogelijk dat endometriose-gerelateerde abnormaliteiten – verlengde duur van decidualisatie, toegenomen immuunrespons – ter hoogte van het endometrium in tweede instantie voor onvoldoende herstel en wederopbouw zorgen. Dit fenomeen kan een verklaring bieden voor de verhoogde frequentie ante- en postpartum hemorrhagieën, pre-eclampsie en verminderde placentaperfusie bij endometriosepatiënten. Inefficiënte placentaperfusie kan leiden tot intra-uteriene groeirestrictie (IUGR), d.w.z. dat de foetus zich onder het 10<sup>e</sup> percentiel van de gewichtscurve bevindt, ook Small for Gestational Age (SGA) genoemd (Brosens et al, 2012).

### **5.2 Placenta praevia**

Een Italiaanse studie bij meer 400 endometriosepatiënten die spontaan zwanger werden na chirurgie toonde aan dat diepe rectovaginale endometriose een significante risicofactor vormt voor het optreden van placenta praevia. Bij 3,7% van alle deelnemers deed deze complicatie zich voor, in de gehele populatie bedraagt dit gemiddeld 0,3%. Een eenduidige verklaring voor dit fenomeen is er echter niet (Vercellini et al, 2012).

### 5.3 Preterme geboorte

Een uitgebreide cohortstudie uit Zweden toonde aan dat het risico op preterme geboorte ( $\leq 36$  zwangerschapsweken) ongeveer 1,24 tot 1,37 keer hoger ligt bij endometriosepatiënten. Dit kan onder meer te wijten zijn aan lokale en systemische inflammatieprocessen waardoor o.a. prostaglandines voor vroegtijdige cervicale rijping en uteruscontracties zorgen. Een gelijkaardig fenomeen is merkbaar bij patiënten met andere chronisch inflammatoire ziekten zoals de ziekte van Crohn en reumatoïde artritis. Aanwezigheid van een endometrioma kan een mechanische factor zijn die preterme geboorte induceert (Stephansson, Kieler, Granath & Falconer, 2009).

### 5.4 Sectio

Dit vloeit rechtstreeks voort uit eerder vernoemde complicaties. Patiënten met endometriose staan vaker gepland voor een primaire – preterme – sectio meestal omwille van placentaire verwickelingen (Stephansson et al, 2009).

### 5.5 Hemoperitoneum

Een hemoperitoneum is een zeer zeldzame maar levensbedreigende complicatie ten gevolge van endometriose. Het vindt zijn oorsprong in het optreden van uteruscontracties of krachtig persen tijdens de arbeid waardoor avulsie<sup>9</sup> van diepe endometrioseletsels of eventueel chirurgisch littekenweefsel ontstaat. Een hemoperitoneum kan eveneens voorkomen in het 2<sup>e</sup> zwangerschapstrimester, in de meeste gevallen is de oorzaak idiopathisch (Kim & Lee, 2010). Begeleidende maternale symptomen zijn abdominale pijn, nausea/braken en duizeligheid, de foetale conditie neemt evenredig af met de mate van het inwendig bloedverlies. Hypotensie, tachycardie en een verlaagd hemoglobinegehalte kunnen een vermoeden doen rijzen van abruptio placentae. Een secundaire sectio dient ASAP uitgevoerd te worden om maternale en foetale conditie niet verder te hypothekeren en een definitieve diagnose te stellen. Na de geboorte van het kind wordt hemostase bekomen door hechting, elektrocauterisatie en eventueel d.m.v. hysterectomie. Maternale toediening van rode bloedcellen en plasma is vereist (Kim & Lee, 2010).

---

<sup>9</sup> Scheuren

## 5.6 Perforatie van de rectale wand

Rectale perforatie is eveneens een zeer zeldzame complicatie tijdens de zwangerschap. Tot op heden werden slechts enkele tientallen gevallen van intestinale perforatie ten gevolge van endometriose gerapporteerd waarvan ongeveer de helft in de zwangerschap. Dit is echter geen toevallig feit, maar wordt gelinkt aan toegenomen decidualisatie van ectopisch endometrium onder invloed van progesteron tijdens de zwangerschap. Regressie van deze cellen zorgt voor een verzwakking van de rectale wand waardoor perforatie waarschijnlijker wordt.

Symptomen zijn aanvankelijk vaag en worden mogelijks verward met het vaak voorkomende pyelonefritis. In een gevorderd stadium treden hyperthermie en shocksymptomen op. Rectale perforatie induceert een pneumoperitoneum en fecaloïde peritonitis. Een Hartmann-operatie is noodzakelijk voor behandeling van dit soort peritonitis, d.i. een chirurgische ingreep waarbij de verbinding tussen het colon descendens en het rectosigmoïd (tijdelijke) verbroken wordt en er een stoma geplaatst wordt (Pisanu, Deplano, Angioni, Ambu & Uccheddu, 2010).



## 6 BESLUIT

Endometriose blijft een enigszins enigmatische aandoening die bij 2-10% van alle vrouwen in de reproductieve levensfase voorkomt. Na jarenlang wetenschappelijk onderzoek worden een aantal grondtheorieën algemeen aanvaard m.b.t. de pathogenese, hoewel men aanraadt allen complementair te gebruiken. Endometriose speelt zich enerzijds af tegen een genetische achtergrond, maar tal van inductieve factoren liggen aan de basis van een eventuele manifestatie. Diagnosestelling is doorgaans niet eenvoudig. Patiënten lopen vaak jarenlang rond met klachten hetgeen de nodige psychosociale tol eist. Supplementaire klachten van endometriose-gerelateerde subfertiliteit zijn vaak een zoveelste tegenslag.

Een multidisciplinaire, holistische aanpak is aanbevolen om patiënten met (vermoedelijke) endometriose optimaal te begeleiden en te ondersteunen. Sensibilisering van jongeren en vrouwen is een belangrijk werkpunt om efficiëntere diagnostisering te bekomen, net als verdere uitbouw van ondersteunende organen voor de patiënt en haar omgeving. Meer vernieuwend wetenschappelijk onderzoek blijft hoogstnodig om de geheimen van dit immens vakgebied in de toekomst (nog) verder uit te diepen.

## **7 PRAKTIJKUITWERKING**

Naarmate ik mezelf meer verdiepte in het onderwerp endometriose, ben ik tot een aantal conclusies gekomen. Enerzijds dient er meer ingezet te worden op vroegtijdige diagnostisering en anderzijds op holistische ondersteuning van patiënten en hun omgeving. In het praktijkgedeelte van deze bachelorproef spits ik mij toe op het bevorderen van vroegtijdige diagnose. Patiënten blijven vaak te lang rondlopen met ernstige menstruatieklasten die door hen afgedaan worden als 'normaal' terwijl dit mogelijke manifestaties van endometriose kunnen zijn.

Bewustmaking en kennismaking via een informatieve folder (zie bijlage 4) lijken mij een eerste stap in de goede richting om patiënten te sensibiliseren en aan te moedigen sneller naar een huisarts of gynaecoloog te stappen met ernstige menstruatieklasten of chronisch pelviene pijn. Daarenboven richt ik mij specifiek op tienermeisjes in de leeftijdscategorie 12 tot 18 jaar aangezien endometriose in principe tot uiting kan komen vanaf de menarche. Bovendien zijn een heel aantal meisjes binnen deze leeftijdscategorie nog geen pilgebruikster waardoor het in principe eenvoudiger zou zijn om afwijkende menstruatieklasten te signaleren. In een ideale wereld zou de folder verspreid worden in wachtkamers van huisartsen. Het zou eveneens een enorme stap voorwaarts betekenen indien het onderwerp endometriose – weliswaar beknopt – aan bod zou komen binnen het lessenpakket seksuele opvoeding in het secundair onderwijs.

### **7.1 Doelstelling & vraagstelling**

De doelstelling van dit praktijkgedeelte is om een informatieve en aantrekkelijke folder te ontwerpen m.b.t. endometriose voor tienermeisjes binnen de leeftijdscategorie 12-18 jaar die zelf reeds ongesteld zijn. Het is de bedoeling dat zij na het lezen van deze folder meer kennis hebben over het onderwerp, een beter inzicht in welke klachten (ab)normaal zijn in de periode rond de menstruatie of daarbuiten en bijgevolg eerder een arts zullen raadplegen bij anomalieën. Er wordt verwacht dat deze doelgroep reeds een basiskennis heeft van begrippen als baarmoeder, eierstokken, eileiders, ...

De bijhorende vraagstelling focust op de gekregen feedback van tienermeisjes over desbetreffende folder aan de hand van een anonieme vragenlijst (zie bijlage 5). Afhankelijk

van de verschillende opinies kunnen adaptaties worden doorgevoerd om de folder zoveel mogelijk op de golflengte van de doelgroep af te stemmen.

## **7.2 Onderzoeksmethoden**

Voor het ontwerp van de folder koos ik bewust voor een opvallende roze achtergrond zodat de folder de aandacht zou trekken van de doelgroep. Er werd eveneens gebruik gemaakt van een aantal illustraties, maar niet alle afbeeldingen zijn functioneel om het geheel aantrekkelijker te maken. De folderinhoud bestaat uit de drie belangrijkste aspecten van endometriose, namelijk een beknopte schets van de aandoening gevolgd door de symptomatologie, preventie en diagnose. Om het geheel interactief te maken, werden enkele nuttige links toegevoegd waaronder een filmpje, een 'zelftest', ... Om het onderscheid te maken tussen monitors en blunTERS werd gebruik gemaakt van tussentitels en vetgedrukte woorden.

Via een sociaal netwerk werden vervolgens door mij tien meisjes tussen 12-18 jaar uit mijn omgeving gemobiliseerd om feedback te geven over de ontworpen folder. Er werd hen bij aanvang duidelijk uitgelegd waar ik mee bezig was, waarvoor ik hun hulp nodig had en wat ik precies van hen verwachtte. Ik zorgde ervoor dat alle leeftijden en studierichtingen (ASO, TSO, BSO) vertegenwoordigd werden. De door mij opgestelde vragenlijst bevat allereerst informed consent voor zowel ouders als deelnemster. Aangezien ik minderjarigen wenste te ondervragen, startte ik met het vragen van toestemming aan één van de ouders. De vragenlijst werd anoniem afgenomen, d.w.z. dat de bladzijde met informed consent en toestemmingsverklaring nadien losgemaakt kunnen worden van de eigenlijke vragenlijst.

## **7.3 Resultaten & discussie**

Acht van de tien meisjes die een vragenlijst toegestuurd kregen, vulden deze daadwerkelijk in. Van de twee andere meisjes bleek eentje nog niet ongesteld te zijn, de andere persoon wenste niet deel te nemen. Eén persoon die de vragenlijst invulde, bleek nog niet ongesteld te zijn. Toch kan dit nuttig zijn om een beeld te krijgen van de (seksuele) basiskennis van meisjes die nog niet ongesteld zijn, vandaar dat deze niet werd uitgesloten.

Zes van de acht deelnemers volgen ASO, één persoon volgt TSO en eentje BSO. Het feit dat vooral het ASO vertegenwoordigd is binnen mijn steekproef, hoeft echter geen struikelblok

te betekenen aangezien endometriose het vaakst vastgesteld wordt bij hoogopgeleiden (Oosterlynck, 2014). De jongste deelnemer is 13 jaar, de oudsten worden weldra 17 jaar. De moedertaal van alle deelnemers is het Nederlands op één persoon na (Spaans).

Drie personen vonden de inhoud van de folder over de hele lijn duidelijk, waaronder de jongste deelnemer. Dit is voor mij een bevestiging dat de folder eenvoudig genoeg is voor meisjes die met de ondergrens van de doelgroep flirten. Ik dien hier op te merken dat de persoon in kwestie ASO volgt en waarschijnlijk een hogere basiskennis heeft dan een leeftijdsgenoot uit het TSO of BSO. Deelnemers vanaf 16 jaar zijn het erover eens dat de tekst geen moeilijke woorden bevat waarvan hen de betekenis onbekend is. Eén 14-jarig en 15-jarig meisje (ASO) gaven aan de betekenis van het woord 'cyste' niet te kennen, een andere leeftijdsgenoot (TSO) met als moedertaal het Spaans bleek niet vertrouwd te zijn met de termen 'gynaecologisch' en 'chronisch'. Aangezien alle andere deelnemers deze termen wel begrepen, is dit waarschijnlijk toe te schrijven aan de moedertaal. De term 'cyste' werd verduidelijkt, de andere termen werden behouden in de folder.

Op de vraag welke informatie mogelijks ontbreekt in de folder kwamen een aantal zaken naar voor. Eén 15-jarige (ASO) vroeg om meer informatie m.b.t. de genezing van endometriose, hoewel vermeld staat in de folder dat er geen genezing mogelijk is. Ik vermoed dat zij doelde op het voorbeeld van de anticonceptiepil. Ik zou het gebruik van pijnstillende medicatie en chirurgie kunnen toevoegen aan de folder, maar ik dien mij te behoeden voor het onnodig angst aanjagen van het doelpubliek en een te grote hoeveelheid tekst. Ik heb daarop in de folder kort de term 'kijkoperatie' aangehaald. Een 16-jarig meisje (ASO) wilde graag meer informatie over het ontstaan van endometriose. De verschillende theorieën in verband met de pathologie bestrijken echter een groot aantal pagina's in mijn theoretisch gedeelte. Dit is bovendien geen eenvoudige materie. Het meisje in kwestie doelde waarschijnlijk op het feit dat de aandoening 'aangeboren' is. Dit werd toegevoegd aan de folder. Een 16-jarig meisje (ASO) miste informatie m.b.t. de verschillende plaatsen waar ectopisch endometrium zoal kan voorkomen. Daarop heb ik de meest voorkomende trefplaatsen 'eierstok, eileider, blaas en darm' toegevoegd aan de folder.

Wat betreft de lay-out waren de meningen quasi unaniem positief. Eén persoon vond dat de roze achtergrond van de folder ervoor zorgt dat de inhoud 'minder serieus' lijkt, maar dit hoeft niet noodzakelijk negatief te zijn. Het verlaagt mogelijk de drempel voor jongeren om

een informatieve folder te lezen. Een ander meisje stelde voor om de illustratie van het vrouwelijke voortplantingsstelsel groter te maken omdat deze niet goed leesbaar zou zijn. Aangezien in de folder met kolommen gewerkt wordt, is de ruimte die een illustratie kan innemen echter beperkt. Toen een testversie van de folder afgedrukt werd, bleek dit echter veel duidelijker te zijn dan op een computerscherm. De illustratie is bijgevolg in de folder gebleven.

#### **7.4 Taak van de vroedvrouw a.d.h.v. het beroepsprofiel**

COMPETENTIE 2 In het verloskundig-medisch domein en het neonataal-medisch domein begeleidt de vroedvrouw de vrouw en het kind in verhoogd risicosituaties, in samenwerking met en verwijzend naar gynaecologen, neonatologen en andere specialisten. In het domein van de reproductieve geneeskunde voert zij de haar toevertrouwde medische handelingen uit en is zij actief betrokken bij de pre- en postnatale opvolging van moeder en kind (Nationale Raad voor de Vroedvrouwen, 2006).

De houder of houdster van de beroepstitel van vroedvrouw

- onderscheidt tijdig afwijkingen van het normale en onderkent pathologie
- doet beroep op de betreffende artsen en informeert ze over de ernst van de situatie
- onderneemt de vereiste urgentiemaatregelen tot de arts overneemt

COMPETENTIE 3 De vroedvrouw situeert de vrouw in haar familiale en sociale context. Zij herkent psychosociale crisissituaties. Zij begeleidt koppels met vruchtbaarheidsproblemen tijdens de medische behandeling (Nationale Raad voor de Vroedvrouwen, 2006).

De houder of houdster van de beroepstitel van vroedvrouw

- creëert omstandigheden die de vrouw en haar gezin helpen om de nieuwe situatie te accepteren en er in te groeien
- herkent de socioculturele eigenheden van de vrouw en haar gezin, respecteert ze en tracht tegemoet te komen aan hun noden
- scheidt vertrouwen, ook in moeilijke situaties en is ter beschikking van de vrouw en haar gezin voor advies
- overlegt, zo nodig, met een multidisciplinair team
- respecteert en ondersteunt de vrouw in het nemen van beslissingen

COMPETENTIE 4 De vroedvrouw heeft een taak in de seksuele en relationele vorming van de jongeren. Zij stimuleert en bevordert de gezondheid van de vrouw, de moeder, het kind en het gezin. Zij informeert koppels met vruchtbaarheidsproblemen (Nationale Raad voor de Vroedvrouwen, 2006).

De houder of houdster van de beroepstitel van vroedvrouw

- informeert jongeren omtrent vruchtbaarheid, seksualiteit en relatievorming vanuit de fysiologische visie
- informeert en adviseert de vrouw/het koppel in verband met familieplanning, seksualiteit en courante gynaecologische situaties/problemen
- ontwikkelt bij de vrouw inzichten over het handhaven en het bevorderen van haar gezondheid, vooral ook psycho-emotioneel
- verstrekt informatie aan koppels met vruchtbaarheidsproblemen omtrent mogelijkheden en alternatieven binnen het domein van de reproductieve geneeskunde op medisch, psychosociaal en ethisch vlak

De taak van de vroedvrouw m.b.t. endometriose is het tijdig herkennen van symptomen of klachten met een efficiënte doorverwijzing naar een arts als gevolg (competentie 2).

Eens een diagnose gesteld, is het belangrijk een grondhouding van respect en empathie te tonen en de patiënt met raad en daad bij te staan waardoor op termijn een vertrouwensband ontstaat. De vroedvrouw dient ten volle te beseffen wat de impact is van vergezellende psychosociale lasten op de patiënt en haar omgeving. Indien de vroedvrouw werkzaam is in een reproductief centrum is het eveneens haar taak het koppel op holistische wijze te begeleiden doorheen het fertiliteitsproces (competentie 3).

Competentie vier richt zich specifiek op voorlichting (van jongeren) en is het meest van toepassing op het praktijkgedeelte van mijn bachelorproef. De bewustmaking van jongeren rond endometriose zal hopelijk een positief effect induceren op het interval tussen onset van de symptomen en finale diagnosestelling met als doel het waarborgen van de fertiliteit. Kennis van zaken is voor de patiënt van groot belang om de situatie beter te begrijpen, inzicht te krijgen in de aandoening en op die manier haar gezondheid zoveel mogelijk te bevorderen. Het is de taak van de vroedvrouw de patiënt hierbij te helpen door te gepasten tijde de gewenste informatie te verstrekken.

## 7.5 Conclusie

Dankzij de verkregen feedback zit zowel de inhoud als de lay-out van de ontworpen folder op niveau van het doorsnee tienermeisje.

- Alle deelnemers kregen een goed beeld van endometriose na het lezen van de folder
- De inhoud werd gestructureerd, verstaanbaar en duidelijk bevonden
- De lay-out werd getypeerd als opvallend en mooi
- Ontbrekende informatie werd aangevuld waar mogelijk

De folder is klaar voor verspreiding onder huisartsen in de hoop een eerste stap te zetten in het mobiliseren van potentiële patiënten om vroegtijdige diagnose te bekomen en de fertiliteit van vrouwen niet onnodig op de helling te plaatsen.

## 8 LITERATUURLIJST

Adamson, G.D., Pasta, D.J. (2010). Endometriosis Fertility Index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertility & Sterility*, 94 (5), 1609-1615.

Aris, A. (2010). Endometriosis-associated ovarian cancer: A ten-year cohort study of women living in the Estrie Region of Quebec, Canada. *Journal of Ovarian Research*, 3 (2), 1-5.

Augoulea, A., Alexandrou, A., Creatsa, M., Vrachnis, N., Lambrinoudaki, I. (2012). Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 286 (1), 99-103.

Azizad-Pinto, P., Clarke, D. (2014). Thoracic Endometriosis Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *The Permanente Journal*, 18 (3), 61-65.

BCFI (2012). *Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium*. Les Bons Villers : J.M. Maloteaux.

Brosens, I., Brosens, J., Fusi, L, Al-Sabbagh, M., Kuroda, K, Benagiano, G. (2012). Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis. *Fertility and Sterility*, 98 (1), 30-35.

Brosens, I., Gordts, S., Benagiano, G. (2013). Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion. *Human Reproduction*, 0 (0), 1-6.

Burney, R.O., Giudice, L.C. (2012). Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis. *Fertility and Sterility*, 98 (3), 511-519.

Caserta, D., Bordi, G., Ciardo, F., Marci, R., La Rocca, C., Tait, S., ... Moscarini, M. (2013). The Influence of Endocrine Disruptors in A Selected Population of Infertile Women. *Gynecological Endocrinology*. Advance online publication. doi: 10.3109/09513590.2012.758702

Comhaire, F.H., Decler, W. (2013). Diverse behandelingsmethoden van het infertiele paar: number needed to treat. *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 69 (11), 554-558.

Culley, L., Law, C., Hudson, N., Denny, E., Mitchell, H., Baumgarten, M., Raine-Fenning, N. (2013). The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Human Reproduction*, 1-15. doi:10.1093/humupd/dmt027



Dalsgaard, T., Hjordt Hansen, M.V., Hartwell, D., Lidegaard, O. (2013). Reproductive prognosis in daughters of women with and without endometriosis. *Human Reproduction*, 28 (8), 2284-2288.

Damen, L. (2013). *Pathofysiologie 1 – Gynaecologie* [Powerpoint-presentatie]. Sint-Niklaas: Odisee.

De Graaff, A.A., D'Hooghe, T.M., Dunselman, G.A.J., Dirksen, C.D., Hummelshoj, L., Simoens, S. (2013). The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Human Reproduction*, 1-9. doi:10.1093/humrep/det284

de Ziegler, D., Borghese, B., Chapron, C. (2010). Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *The Lancet*, 376 (9742), 730-738.

Fagervold, B., Jenssen, M., Hummelshoj, L., Moen, M. H. (2009). Life after a diagnosis with endometriosis -a 15 years follow-up study. *ACTA Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 88 (8), 914-919.

Flower, A., Liu, J.P., Lewith, G., Little, P., Li, Q. (2012). Chinese herbal medicine for endometriosis. *The Cochrane Library*, (5), 1-49.

Fritzer, N., Haas, D., Oppelt, P., Renner, S.T., Hornung, D., Wölfler, M., ..., Hudelist, G. (2013). More than just bad sex: sexual dysfunction and distress in patients with endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 169 (2), 392-396.

Gellersen, B., Brosens, J. (2014). Cyclic Decidualization of the Human Endometrium in Reproductive Health and Failure. *The Endocrine Society*. Advance online publication. doi: 10.1210/er.2014-1045

Giudice, L.C. (2010). Clinical practice: endometriosis. *The New England Journal of Medicine*, 362 (25), 2389-2398.

Harada, T. (2014). *Endometriosis: Pathogenesis and Management*. Japan: Springer.

Janssen, E.B., Rijkers, A.C.M., Hoppenbrouwers, K., Meuleman, C., D'Hooghe, T.M. (2013). Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Human Reproduction Update*, 19 (5), 570-582.

- Johnson, N.P., Hummelshoj, L. (2013). Consensus on current management of endometriosis. *Human reproduction*, 28 (6), 1552-1568.
- Kawamura, K., Chen, Y., Shu, Y., Cheng, Y., Qiao, J., Behr, B., ... Hsueh, A.J.W. (2012). Promotion of Human Early Embryonic Development and Blastocyst Outgrowth In Vitro Using Autocrine/Paracrine Growth Factors. *PLOS ONE*, 7 (11), 1-10.
- Kennedy, S., Bergqvist, A., Chapron, C., D'Hooghe, T., Dunselman, G., Greb, R., ... Prentice, A. (2005). ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Human Reproduction*, 20 (10), 2698-2704.
- Kim, T.H, Lee, H.H. (2010). Hemoperitoneum during pregnancy with endometriosis: report of four cases. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 8 (2), 90-93.
- Koninckx, P.R., Ussia, A., Adamyan, L., Wattiez, A., Donnez, J. (2012). Deep endometriosis: definition, diagnosis and treatment. *Fertility & Sterility*, 98 (3), 564-571.
- Macer, M.L., Taylor, H.S. (2012). Endometriosis and Infertility: A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-related infertility. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 39 (4), 535-549.
- Machairiotis, N., Stylianaki, A., Dryllis, G., Zarogoulidis, P., Kouroutou, P., Tsiamis, N., ... Machairiotis, C. (2013). Extrapelvic endometriosis: a rare entity or an underdiagnosed condition? *Diagnostic Pathology*, 194 (8), 1-12.
- Mekaru, K., Masamoto, H., Sugiyama, H., Asato, K, Heshiki, C., Kinjyo, T., Aoki, Y. (2014). Endometriosis and pregnancy outcome: are pregnancies complicated by endometriosis a high-risk group? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 172, 36-39.
- Mihalyi, A., Gevaert, O., Kyama, C.M., Simsa, P., Pochet, N., De Smet, F., ... D'Hooghe, T.M. (2010). Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of six plasma biomarkers. *Human Reproduction*, 25 (3), 654-664.
- Nationale Raad voor de Vroedvrouwen (2006). *Beroepsprofiel van de Belgische vroedvrouw* [pdf]. Geraadpleegd via <http://www.vlov.be/sites/default/files/Beroepsprofiel%202006.pdf>

Nisolle, M., Donnez, J. (1997). Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertility and Sterility*, 68 (4), 585-596.

Nnoaham, K.E., Hummelshoj, L., Webster, P., D'Hooghe, T., de Cicco Nardone, F., de Cicco Nardone, C., ..., Zondervan, K.T. (2011). Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter studie across ten countries. *Fertility and Sterility*, 96 (2), 366-373.e8

Ong, C.K.S., Seymour, R.A., Lirk, P., Merry, A.F. (2010). Combining Paracetamol (Acetaminophen) with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: A Qualitative Systematic Review of Analgesic Efficacy for Acute Postoperative Pain. *Anesthesia & Analgesia*, 110 (4), 1170-1179.

Oosterlynck, D. (2014). *Pathofysiologie 3 : Infertiliteitsproblematiek* [cursustekst]. Sint-Niklaas: Odisee.

Painter, J.N., Anderson, C.A., Nyholt, D.R., Macgregor, S., Lin, J., Lee, S.H., ... Zondervan, K.T. (2011). Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nature Genetics*, 43 (1), 51-56.

Pisanu, A., Deplano, D., Angioni, S., Ambu, R., Uccheddu, A. (2010). Rectal perforation from endometriosis in pregnancy: Case report and literature review. *World Journal of Gastroenterology*, 16 (5), 648-651.

Santamaria, X., Massasa, E.E., Taylor, H.S. (2012). Migration of Cells from Experimental Endometriosis to the Uterine Endometrium. *Endocrinology*, 153 (11), 5566-5574.

Sarma, D., Iyengar, P., Marotta, T.R., terBrugge, K.G., Gentili, F., Halliday, W. (2004). Case Report: Cerebellar Endometriosis. *American Journal of Roentgenology*, 182 (6), 1543-1546.

Senapati, S., Barnhart, K. (2012). Managing Endometriosis-Associated Infertility. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 54 (4), 720-726.

Signorile, P.G., Baldi, A. (2010). Endometriosis: New Concepts in the Pathogenesis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 42 (6), 778-780.

Simsek, G., Bulus, H., Tas, A., Koklu, S., Yilmaz, S.B., Coskun, A. (2012). An unusual cause of inguinal hernia in a male patient: endometriosis. *Gut and Liver*, 6 (2), 284-285.

- Stephansson, O., Kieler, H., Granath, F., Falconer, H. (2009). Endometriosis, assisted reproduction technology and risk of adverse pregnancy outcome. *Human Reproduction*, 24 (9), 2341-2347.
- Stratton, P., Berkley, K.J. (2010). Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Human Reproduction*, 17 (3), 327-346.
- Treloar, S.A., Wicks, J., Nyholt, D.R., Montgomery, G.W., Bahlo, M., Smith, V., ... Kennedy, S.H. (2005). Genomewide linkage study in 1176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. *American Journal of Human Genetics*, 77 (3), 365-376.
- Van Dijk, L., Nelen, W., D'Hooghe, T., Dunselman, G., Hermens, R., Bergh, C., ... Kremer, J. (2011). The European Society of Human Reproduction and Embryology guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis: an electronic guideline implementability appraisal. *Implementation Science*, 6 (7), 1-8.
- Vercellini, P., Parazzini, F., Pietropaolo, G., Cipriani, S., Frattaruolo, M.P., Fedele, L. (2012). Pregnancy outcome in women with peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: a retrospective cohort study. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 119 (12), 1538-1543.
- Yang, M.H., Wang, P.H., Wang, S.J., Sun, W.Z., Oyang, Y.J., Fuh, J.L. (2012). Women with endometriosis are more likely to suffer from migraines: a population-based study. *PLOS ONE*, 7 (3), 1-5.
- Yuan, Z., Wang, Y., Cragun, J.M., Chambers, S.K., Zheng, W. (2013). Cell origin of endometriosis: contribution by the Fallopian tube epithelium. *American Journal of Clinical & Experimental Obstetrics and Gynecology*, 1 (1), 37-42.
- Zanella, A.B., Oliveira, P.P., Seligman, R., Seligman, B.G.S., Furlanetto, T.W. (2012). Nocturnal Hypoxemia, an Unusual Presentation of Pulmonary Endometriosis: A Case Report. *Journal of Medical Cases*, 3 (6), 352-354.

# 9 BIJLAGEN

## Bijlage 1 : classificatie van endometriose volgens ASRM



### AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Stage I (Minimal) - 1-5      Laparoscopy \_\_\_\_\_ Laparotomy \_\_\_\_\_ Photography \_\_\_\_\_

Stage II (Mild) - 6-15      Recommended Treatment \_\_\_\_\_

Stage III (Moderate) - 16-40

Stage IV (Severe) - >40

Total \_\_\_\_\_ Prognosis \_\_\_\_\_

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm	
		Superficial	1	2	4
	Deep	2	4	6	
OVARY	R Superficial	1	2	4	
	Deep	4	16	20	
	L Superficial	1	2	4	
	Deep	4	16	20	
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial	Complete		
		4	40		
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure	
	R Filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
	L Filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
	TUBE	R Filmy	1	2	4
		Dense	4*	8*	16
		L Filmy	1	2	4
Dense		4*	8*	16	

\*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.  
Denote appearance of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flamelike, vesicular blobs, clear vesicles], white [(W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [(B) black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R\_\_\_\_%, W\_\_\_\_% and B\_\_\_\_%. Total should equal 100%.

Additional Endometriosis: \_\_\_\_\_

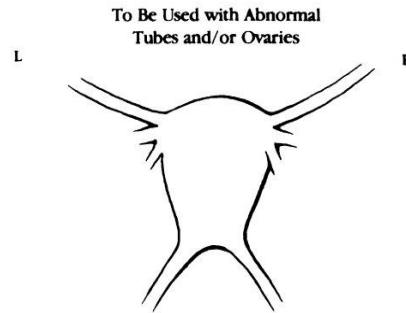
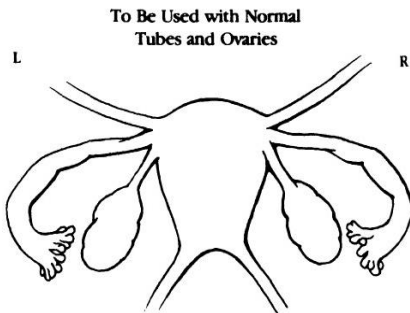
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Associated Pathology: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



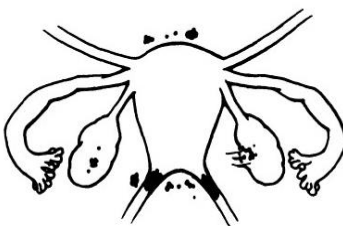
**EXAMPLES & GUIDELINES**

**STAGE I (MINIMAL)**



<b>PERITONEUM</b>		
Superficial Endo	- 1-3cm	- 2
<b>R. OVARY</b>		
Superficial Endo	- < 1cm	- 1
Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1
<b>TOTAL POINTS</b>		<u>4</u>

**STAGE II (MILD)**



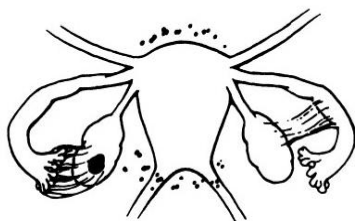
<b>PERITONEUM</b>		
Deep Endo	- >3cm	- 6
<b>R. OVARY</b>		
Superficial Endo	- < 1cm	- 1
Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1
<b>L. OVARY</b>		
Superficial Endo	- < 1cm	- 1
<b>TOTAL POINTS</b>		<u>9</u>

**STAGE III (MODERATE)**



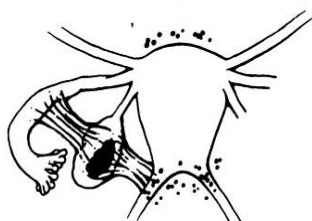
<b>PERITONEUM</b>		
Deep Endo	- >3cm	- 6
<b>CULDESAC</b>		
Partial Obliteration		- 4
<b>L. OVARY</b>		
Deep Endo	- 1-3cm	- 16
<b>TOTAL POINTS</b>		<u>26</u>

**STAGE III (MODERATE)**



<b>PERITONEUM</b>		
Superficial Endo	- >3cm	- 4
<b>R. TUBE</b>		
Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1
<b>R. OVARY</b>		
Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1
<b>L. TUBE</b>		
Dense Adhesions	- < 1/3	- 16*
<b>L. OVARY</b>		
Deep Endo	- < 1 cm	- 4
Dense Adhesions	- < 1/3	- 4
<b>TOTAL POINTS</b>		<u>30</u>

**STAGE IV (SEVERE)**



<b>PERITONEUM</b>		
Superficial Endo	- >3cm	- 4
<b>L. OVARY</b>		
Deep Endo	- 1-3cm	- 32**
Dense Adhesions	- < 1/3	- 8**
<b>L. TUBE</b>		
Dense Adhesions	- < 1/3	- 8**
<b>TOTAL POINTS</b>		<u>52</u>

\*Point assignment changed to 16  
\*\*Point assignment doubled

**STAGE IV (SEVERE)**



<b>PERITONEUM</b>		
Deep Endo	- >3cm	- 6
<b>CULDESAC</b>		
Complete Obliteration		- 40
<b>R. OVARY</b>		
Deep Endo	- 1-3cm	- 16
Dense Adhesions	- < 1/3	- 4
<b>L. TUBE</b>		
Dense Adhesions	- >2/3	- 16
<b>L. OVARY</b>		
Deep Endo	- 1-3cm	- 16
Dense Adhesions	- >2/3	- 16
<b>TOTAL POINTS</b>		<u>114</u>

## Bijlage 2 : Female Sexual Distress Scale m.b.t. seksuele onvrede

INSTRUCTIES Hieronder staat een lijstje met gevoelens en problemen die vrouwen soms hebben met betrekking tot hun seksleven. Lees elk punt zorgvuldig, en kies het antwoord dat het beste beschrijft HOE VAAK U IN DE AFGELOPEN **30 DAGEN**, VANDAAG MEEGEREKEND, LAST HEEFT GEHAD VAN DAT PROBLEEM OF DAT HET BIJ U ONVREDE HEEFT VEROORZAAKT. Omcirkel vervolgens het cijfer dat hoort bij het door u gekozen antwoord. Geef slechts één cijfer per vraag aan, en let op dat u geen punten overslaat. Als u van gedachten verandert, noteer uw correctie dan zorgvuldig.

### HOE VAAK HEEFT U:

	<i>nooit</i>	<i>zelden</i>	<i>af en toe</i>	<i>vaak</i>	<i>altijd</i>
1. Zich bedroefd gevoeld over uw seksleven	0	1	2	3	4
2. Zich ongelukkig gevoeld over uw seksuele relatie	0	1	2	3	4
3. Zich schuldig gevoeld over uw seksuele moeilijkheden	0	1	2	3	4
4. Zich gefrustreerd gevoeld door uw seksuele problemen	0	1	2	3	4
5. Zich gestresst gevoeld over seks	0	1	2	3	4
6. Zich minderwaardig gevoeld vanwege uw seksuele problemen	0	1	2	3	4
7. Zich bezorgd gevoeld over seks	0	1	2	3	4
8. Het gevoel gehad dat u niet voldeed op seksueel gebied	0	1	2	3	4
9. Spijt gevoeld over uw seksleven	0	1	2	3	4
10. Zich beschaamd gevoeld over uw seksuele problemen	0	1	2	3	4
11. Zich ontevreden gevoeld met uw seksleven	0	1	2	3	4
12. Zich boos gevoeld over uw seksleven	0	1	2	3	4

## Bijlage 3 : Female Sexual Function Index

### Female Sexual Function Index (FSFI)<sup>®</sup>

Subject code: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

**INSTRUCTIE:** Deze vragen gaan over uw seksuele gevoelens en seksuele reacties gedurende de afgelopen 4 weken. Beantwoord deze vragen alstublieft zo eerlijk en duidelijk mogelijk. Uw antwoorden zullen strikt vertrouwelijk behandeld worden.

Bij het beantwoorden van de vragen zijn de volgende definities van toepassing:

Seksuele activiteit: dit kan zijn strelen, voorspel, masturbatie en vaginale geslachtsgemeenschap.

Geslachtsgemeenschap: hiermee wordt vaginale penetratie bedoeld (het binnengaan van de penis in de vagina).

Seksuele stimulatie: hieronder worden onder meer situaties verstaan als voorspel met een partner, zelfbevrediging (masturbatie), of fantaseren over seks.

#### **PER VRAAG SLECHTS ÉÉN HOKJE AANKRUISEN S.V.P**

Seksuele verlangens: hieronder wordt verstaan zin hebben in seks, in willen gaan op het seksuele initiatief van een partner, en denken aan of fantaseren over het hebben van seks.

1. Hoe **vaak** had u de afgelopen 4 weken seksuele verlangens?

- Bijna altijd of altijd
- Meestal (meer dan de helft van de tijd)
- Af en toe (ongeveer de helft van de tijd)
- Een paar keer (minder dan de helft van de tijd)
- Bijna nooit of nooit

2. Hoe **sterk** vond u dat uw seksuele verlangens de afgelopen 4 weken waren?

- Zeer sterk
- Sterk
- Middelmatig
- Zwak
- Zeer zwak of niet aanwezig



Seksuele opwinding: hieronder wordt verstaan zowel de lichamelijke als geestelijke gevoelens van seksuele opwinding. Dit kunnen gevoelens zijn van warmte of tintelingen in de geslachtsdelen, vochtig ("nat") zijn, of het samentrekken van spieren.

3. Hoe **vaak** voelde u zich de afgelopen 4 weken seksueel opgewonden ("geil") tijdens seksuele activiteit of geslachtsgemeenschap?
  - Geen seksuele activiteit
  - Bijna altijd of altijd
  - Meestal (meer dan de helft van de tijd)
  - Af en toe (ongeveer de helft van de tijd)
  - Een paar keer (minder dan de helft van de tijd)
  - Bijna nooit of nooit
  
4. Hoe **sterk** vond u dat uw seksuele opwinding (het "geil" zijn) was de afgelopen 4 weken tijdens seksuele activiteit of geslachtsgemeenschap?
  - Geen seksuele activiteit
  - Zeer sterk
  - Sterk
  - Middelmatig
  - Zwak
  - Zeer zwak of niet aanwezig
  
5. Hoe **zeker** was u er de afgelopen 4 weken van dat u seksueel opgewonden zou worden tijdens seksuele activiteit of geslachtsgemeenschap?
  - Geen seksuele activiteit
  - Heel zeker
  - Zeker
  - Middelmatig
  - Onzeker
  - Heel onzeker
  
6. Hoe **vaak** was u de afgelopen 4 weken tevreden over uw seksuele opwinding tijdens seksuele activiteit of geslachtsgemeenschap?
  - Geen seksuele activiteit
  - Bijna altijd of altijd
  - Meestal (meer dan de helft van de tijd)
  - Af en toe (ongeveer de helft van de tijd)
  - Een paar keer (minder dan de helft van de tijd)
  - Bijna nooit of nooit

7. Hoe **vaak** werd u de afgelopen 4 weken vochtig ("nat") tijdens seksuele activiteit of geslachtsgemeenschap?
- Geen seksuele activiteit
  - Bijna altijd of altijd
  - Meestal (meer dan de helft van de tijd)
  - Af en toe (ongeveer de helft van de tijd)
  - Een paar keer (minder dan de helft van de tijd)
  - Bijna nooit of nooit
8. Hoe **moeilijk** was het de afgelopen 4 weken om vochtig ("nat") te worden tijdens seksuele activiteit of geslachtsgemeenschap?
- Geen seksuele activiteit
  - Heel erg moeilijk of onmogelijk
  - Erg moeilijk
  - Moeilijk
  - Een beetje moeilijk
  - Niet moeilijk
9. Hoe **vaak** bleef u de afgelopen 4 weken vochtig ("nat") totdat de seksuele activiteit of geslachtsgemeenschap voltooid was?
- Geen seksuele activiteit
  - Bijna altijd of altijd
  - Meestal (meer dan de helft van de tijd)
  - Af en toe (ongeveer de helft van de tijd)
  - Een paar keer (minder dan de helft van de tijd)
  - Bijna nooit of nooit
10. Hoe **moeilijk** was het de afgelopen 4 weken om vochtig ("nat") te blijven totdat de seksuele activiteit of geslachtsgemeenschap voltooid was?
- Geen seksuele activiteit
  - Heel erg moeilijk of onmogelijk
  - Erg moeilijk
  - Moeilijk
  - Een beetje moeilijk
  - Niet moeilijk

11. Hoe **vaak** heeft u de afgelopen 4 weken een orgasme (klaarkomen) gehad bij seksuele stimulatie of geslachtsgemeenschap?

- Geen seksuele activiteit
- Bijna altijd of altijd
- Meestal (meer dan de helft van de tijd)
- Af en toe (ongeveer de helft van de tijd)
- Een paar keer (minder dan de helft van de tijd)
- Bijna nooit of nooit

12. Hoe **moeilijk** was het de afgelopen 4 weken voor u om een orgasme (klaarkomen) te krijgen bij seksuele stimulatie of geslachtsgemeenschap?

- Geen seksuele activiteit
- Bijzonder moeilijk of onmogelijk
- Zeer moeilijk
- Moeilijk
- Enigszins moeilijk
- Niet moeilijk

13. Hoe **tevreden** was u de afgelopen 4 weken over uw vermogen een orgasme te krijgen tijdens seksuele activiteit of geslachtsgemeenschap?

- Geen seksuele activiteit
- Zeer tevreden
- Redelijk tevreden
- Ongeveer even tevreden als ontevreden
- Tamelijk ontevreden
- Zeer ontevreden

14. Hoe **tevreden** was u de afgelopen 4 weken over de sterkte van de emotionele band tussen u en uw partner tijdens seksuele activiteit?

- Geen seksuele activiteit
- Zeer tevreden
- Redelijk tevreden
- Ongeveer even tevreden als ontevreden
- Tamelijk ontevreden
- Zeer ontevreden

15. Hoe **tevreden** was u de afgelopen 4 weken over uw seksuele relatie met uw partner?

- Zeer tevreden
- Redelijk tevreden
- Ongeveer even tevreden als ontevreden
- Tamelijk ontevreden
- Zeer ontevreden

16. Hoe **tevreden** was u de afgelopen 4 weken met uw seksleven in het algemeen?

- Zeer tevreden
- Redelijk tevreden
- Ongeveer even tevreden als ontevreden
- Tamelijk ontevreden
- Zeer ontevreden

Vaginale penetratie: hiermee wordt bedoeld het binnengaan van de penis in de vagina.

17. Hoe **vaak** had u de afgelopen 4 weken een ongemakkelijk gevoel of pijn tijdens vaginale penetratie?

- Niet geprobeerd om geslachtsgemeenschap te hebben
- Bijna altijd of altijd
- Meestal (meer dan de helft van de tijd)
- Af en toe (ongeveer de helft van de tijd)
- Een paar keer (minder dan de helft van de tijd)
- Bijna nooit of nooit

18. Hoe **vaak** had u de afgelopen 4 weken een ongemakkelijk gevoel of pijn nadat de vaginale penetratie voltooid was?

- Niet geprobeerd om geslachtsgemeenschap te hebben
- Bijna altijd of altijd
- Meestal (meer dan de helft van de tijd)
- Af en toe (ongeveer de helft van de tijd)
- Een paar keer (minder dan de helft van de tijd)
- Bijna nooit of nooit

19. Hoe **sterk** zou u het ongemakkelijke gevoel of de mate van pijn noemen die u de afgelopen 4 weken ervoer tijdens of na afloop van de vaginale penetratie?

- Niet geprobeerd om geslachtsgemeenschap te hebben
- Zeer sterk
- Sterk
- Middelmatig
- Zwak
- Zeer zwak of niet aanwezig

**Hartelijk dank voor het invullen van deze vragenlijst.**

## Bijlage 4 : folder endometriose

## Bijlage 5 : vragenlijst folder

# Vragenlijst folder endometriose

Geachte meneer/mevrouw,

Mijn naam is Steffi De Cock, derdejaarsstudent vroedkunde aan Odisee Sint-Niklaas en ik schrijf dit jaar een eindwerk rond endometriose. Eén van de hoofdconclusies is dat de komende jaren meer ingezet dient te worden op vroegtijdige opsporing van de aandoening om langdurige klachten, psychosociale gevolgen en vruchtbaarheidsproblemen op langere termijn te voorkomen. Daarom richt ik het praktijkdeel van mijn eindwerk op de sensibilisering van jongeren tussen 12-18 jaar die reeds ongesteld zijn (zie folder).

Ik had hierover graag de mening van uw kind gevraagd aan de hand van de schriftelijke vragenlijst vanaf pagina twee om eventueel verdere aanpassingen uit te voeren en de folder zoveel mogelijk op de golflengte van deze doelgroep te krijgen. Indien u hiermee instemt, zou ik u vriendelijk willen verzoeken onderstaande overeenkomst te ondertekenen.

Alvast bedankt voor uw medewerking!

Ik, ondergetekende \_\_\_\_\_,

verklaar akkoord te gaan met het anoniem bevragen en gebruiken van de mening van mijn minderjarig kind voor de bachelorproef van Steffi De Cock omtrent endometriose.

Datum en plaats

Handtekening

Beste juffrouw,

Mijn naam is Steffi De Cock en ik zit in het laatste jaar vroedkunde op Odisee in Sint-Niklaas. Ik schrijf dit jaar een eindwerk rond endometriose. Het is niet nodig om op voorhand enige kennis te hebben van het onderwerp om onderstaande vragenlijst in te vullen. Ik zou willen vragen eerst de door mij ontworpen folder grondig te lezen en te bekijken. Het is de bedoeling om jouw mening te geven, het gaat niet over hoe goed je de folder al dan niet gelezen hebt. Dit is bovendien een anonieme vragenlijst. Ik weet niet wie welke zaken heeft neergeschreven en dit is ook niet van belang. Ik wil wel vragen jouw mening zo eerlijk mogelijk weer te geven.

Bedankt voor jouw medewerking!

Geboortedatum \_\_\_\_\_  
Ongesteld sinds (jaar) \_\_\_\_\_  
Moedertaal \_\_\_\_\_  
Studierichting ASO – TSO – BSO

1. De inhoud van de folder is verstaanbaar

Helemaal akkoord – Akkoord – Neutraal – Niet akkoord – Helemaal niet akkoord

2. Zijn er moeilijke woorden die je niet begrijpt, zo ja welke?

---

---

---

3. Ik heb een goed beeld gekregen van endometriose na het lezen van deze folder

Helemaal akkoord – Akkoord – Neutraal – Niet akkoord – Helemaal niet akkoord

4. Welke informatie ontbreekt nog in de folder volgens jou?

---

---

---

5. De lay-out en opmaak is duidelijk (kleuren, lettertype, afbeeldingen, ...)?

Helemaal akkoord – Akkoord – Neutraal – Niet akkoord – Helemaal niet akkoord

6. De lay-out en opmaak spreken mij aan en vind ik mooi

Helemaal akkoord – Akkoord – Neutraal – Niet akkoord – Helemaal niet akkoord

7. Welke veranderingen/verbeteringen stel je nog voor?

---

---

---

---



