

Behandling af peritoneal endometriose

Forfattere:

Ali Ashournia
Torur Dalsgaard
Axel Forman
Dorthe Hartwell
Jens Hertz
Christina Kruse
Jacob Malchau Lauesgaard
Kristin Røssaak

Korrespondance:

Christina Kruse
ckruse@dadlnet.dk

Status

Første udkast:	Juli 2013
Diskuteret på Hindsgavl dato:	14.9.2013
Korrigeret udkast dato:	
Endelig guideline dato	13.2.2014
Guideline skal revideres seneste dato:	

Indholdsfortegnelse:

Indledning:	side 2
Litteratur søgningsmetode:	side 2
Kirurgisk behandling	side 2
Medicinsk behandling	side 8
Appendiks	
Ældre og nyere medicinske behandlinger	side 14
r-AFS klassifikation	side 16

Indledning:

Baggrund:

Endometriose er en forholdsvis hyppigt forekommende sygdom, som er associeret med smerter og infertilitet. Peritoneal endometriose er ofte en del af sygdomsbilledet og behandlingen heraf er relevant for alle gynækologer. Hovedprincipperne er kirurgisk fjernelse eller destruktion af synlige endometrioseelementer, og hormonel behandling i form af p-piller, hormonspiral, systemisk gestagen eller GnRh analog. De fleste behandlinger er fundet effektive i placebo-kontrollerede studier, derimod er der forholdsvis få sammenlignende studier af de enkelte behandlinger, og der er ikke konsensus om den optimale behandling.

Definitioner:

Peritoneal endometriose defineres som endometriosevæv på peritoneum viscerale eller parietale, hvor invasionsdybden er under 5 mm, hvilket svarer til rAFS stadium I og II (minimal og mild endometriose)

rAFS: Revised American Fertility Society classification (se appendix)

ASRM: American Society of Reproductive Medicine classification

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline fokuserer kun på peritoneal endometriose og kun på kirurgisk og medicinsk behandling. Der henvises til øvrige guidelines vedrørende endometriose: "Behandling af endometriomer" og "Endometriose - diagnostik".

Litteratur søgningsmetode:

Der er søgt i PubMed og i The Cochrane Library med kombinationer af følgende søgeord: Endometriosis, surgery, laparoscopy, hormonal treatment, GnRH agonist, oral contraceptives, progestins, levonorgestrel iud.

Litteratur søgning afsluttet dato: Maj 2013

Kirurgisk behandling af peritoneal endometriose

Torur Dalsgaard, Dorthe Hartwell, Jacob Malchau Lauesgaard

Problemstilling

I denne guideline har vi forsøgt at vurdere effekten af kirurgisk behandling hos patienter, som udelukkende har peritoneal endometriose, dvs. ASRM og rAFS stadium I og II (minimal og mild endometriose). Effekten af kirurgisk behandling af peritoneal endometriose hos pt'ere, der samtidig har dyb endometriose og/eller endometriomer er yderst vanskelig at bedømme ud fra den foreliggende litteratur.

Forskellene mellem ASRM- og rAFS klassifikationssystemerne er så små, at man for praktiske formål kan sammenligne pt'erne direkte uanset anvendt klassifikation.

Laparoskopi anses som 'gylden standard' ved kirurgisk behandling af endometriose pga. mere skånsom kirurgisk teknik, mindre postoperativ adhærencedannelse, kort indlæggelsestid og mindre behov for postoperativ smertebehandling. Desuden tilbyder laparoskopisk teknik væsentlige optiske fordele, som forstørrelse og vinkling ifht. laparotomi, især ved operationer i det lille bækken (8). Laparoskopisk operationsteknik tilbyder endvidere mulighed for at kombinere forskellige modaliteter f.eks. resektion, ablation, laserevaporation, brug af operationsrobot m.m..

Resume af evidens

Laparoskopi er den foretrukne operationsform frem for laparotomi ved peritoneal endometriose	IV
Laparoskopisk excision, ablation eller laserevaporation af peritoneal endometriose reducerer underlivssmerter ved follow-up ½ - 5 år efter primært indgreb. Effekten er mindst ved patienter med minimal endometriose	III
Kirurgisk behandling af peritoneal endometriose øger den spontane graviditetsrate hos pt'er med minimal og mild endometriose	Ia
Laparoskopisk kirurgi bedrer graviditetsraten ved peritoneal endometriose. NNT er ca. 12.	Ia
Raten af symptomatisk recidiv efter laparoskopisk endometriosekirurgi ved peritoneal endometriose er op mod 40% ved 2-52 måneders follow-up uden brug af medicinsk efterbehandling	III
Der synes at være en vis om end beskednen effekt på smerter af postoperativ behandling med GnRH-analog og gestagenspiral ved peritoneal endometriose	Ia

Tabel m kliniske rekommandationer

Patienter som ved laparoskopi pga smerter diagnosticeres med peritoneal endometriose bør have fjernet al synlig endometriose ved excision eller laserevaporation	C
Patienter med uhonoreret graviditetsønske som ved laparoskopi diagnosticeres med peritoneal endometriose, bør have fjernet al synlig endometriose	C
Postoperativt bør medicinsk behandling overvejes som recidivprofylakse	B

Baggrund

Har kirurgisk behandling en virkning på smerter ved peritoneal endometriose?

Der foreligger et mindre antal studier, der undersøger effekten af laparoskopisk behandling ved peritoneal endometriose. Fælles for disse studier er, at de alle er belastede af metodologiske begrænsninger i form af bl.a. små patientpopulationer, kort follow-up tid og stort frafald. Der foreligger et Cochrane-review fra 2009, der samler resultaterne fra 3 RCTs (Sutton 1994, Abbott 2004, Jarrel 2005) med sammenlagt 171 patienter. Meta-analysen finder en signifikant lavere smertescore ved 6 mdr's follow'up efter laparoskopisk excision/ablation sammenlignet med diagnostisk laparoskopi alene (OR 5,72; 95% CI 3,09 – 10,60) (Jacobson 2009). I meta-analysen skelnes der ikke mellem de forskellige endometriosestadier, og den kan således ikke betragtes som værende endeligt belysende ifht. denne guidelines problemstilling. Vi vil herefter se på de enkelte studier hver for sig.

Sutton et al. (1994) randomiserede 63 patienter med minimal til moderat endometriose til enten laparoskopisk laserevaporation af synlige elementer, adhærenceløsning og uterosakral nerveablation (LUNA-behl.) eller diagnostisk laparoskopi alene. Resultaterne viste signifikant forbedret VAS-score ved seks måneders follow'up hos 38% ved st. I-sygdom og 69% ved st. II (r-ASRM stadier). Der var signifikant lavere postoperativ VAS-score hos 23% i gruppen af pt'er, der gennemgik diagnostisk laparoskopi alene.

Abbott et al. (2004) randomiserede 39 patienter med minimal til svær endometriose til enten umiddelbar laparoskopisk excision med second-look (OP 1) med excision af evt. residual sygdom seks måneder postoperativt (OP 2) eller diagnostisk laparoscopi (OP 1) og laparoskopisk excision seks måneder postoperativt (OP 2). Efter seks måneder, dvs. umiddelbart før OP 2, havde 80% af de primært exciderede og 32 % af de sham-opererede lavere smertescore ifht. før OP1. En pt. (3%) havde r-AFS stadium I ved OP 1. Sytten pt'er (44%) havde r-AFS stadium II ved OP 1. Studiets konklusioner kan således ikke overføres på pt'er med minimal endometriose og kun i begrænset omfang til pt'er med mild sygdom.

Jarrell et al. (2005) randomiserede 29 pt'er med minimal til moderat endometriose (grad 1-3). Der var et stort frafald i studiet, og man fik kun indhentet follow-up fra 9 patienter i excisionsgruppen og 7 patienter i shamgruppen. Der blev rapporteret signifikant færre smerter i begge grupper post vs. præoperativt, men man fandt ingen forskel grupperne imellem.

Der foreligger følgende interessante, observationelle studier inddragende patienter med peritoneal endometriose:

Abbott et al. (2003) opsamlede data for 176 pt'er med histologisk verificeret endometriose før og efter laparoskopisk excision. Man fik indhentet 2-5 års follow-up på 135 pt'er. Heraf havde 14% endometriose rAFS st. I og 28% rAFS st. II på operationstidspunktet. Dette ikke-randomiserede, ikke-kontrollerede studie viste signifikant reduktion i median VAS på dysmenorrhe, menstruationsuafhængige bækkensmerter, dyspareuni og dyschesi både hos pt'er med st. I og st. II.

Yeung et al. (2011) beskrev en case serie bestående af 20 teenagere, som blev fulgt efter laparoskopisk excision af synlig endometriose. Sytten af 20 patienter fik histologisk verificeret endometriose, heraf havde 16 (94%) rASRM st. I eller II. I follow-up perioden, som var op til 66 måneder (gennemsnit 23,1 måneder), var der signifikant effekt på dysmenorrhe, dyschezia, obstipation, smerte ved undersøgelse, smerte ved fysisk aktivitet, intestinale kramper og blæresmerter i forhold til baseline. Der var desuden signifikant forbedret *Quality Of Life-score* efter laparoskopisk excision. I løbet af follow-up perioden havde 8/17 (47%) behov for fornyet laparoscopi pga. vedvarende eller tilbagevendende smerter. Hos disse fandt man adhærencedannelse hos halvdelen, men ingen af patienterne fik påvist fornyet endometriose, hverken visuelt eller histologisk.

Hvad er recidivraten? Hvor mange får behov for ny operation?

Endometriose anses traditionelt for at være en kronisk sygdom, formentlig pga. vedvarende retrograd menstruation og efterfølgende implantation af nye elementer.

Taylor og Williams (2010) fandt, ved en retrospektiv gennemgang af en kohorte, nye endometrioseelementer hos 39% (15/39) af kvinder med rAFS st. I og II ved fornyet laparoscopi, pga. vedvarende symptomer, 2-52 mdr efter primær monopolar ablation eller excision. Af alle pt'erne i studiet havde 94% mindre eller ingen endometriose ved den fornyede laparoscopi på trods af vedvarende symptomer.

Vercellini et al. (2009) gennemgik de såvel kontrollerede som ukontrollerede studier der forelå på daværende tidspunkt, herunder ref. 1, 4 og 5. I fem ukontrollerede, observationelle studier

inddragende bl.a. pt.'er med peritoneal endometriose, rapporteredes behov for fornyet kirurgi pga. smerterecidiv hos mellem 17% - 58% af patienterne ved 13 til 92 mdrs. follow-up.

I 2006 publicerede den samme gruppe (Vercellini et al 2006) en prospektiv, ukontrolleret opgørelse over bl.a. recidivraten af moderat og svær dysmenorrhe, defineret som selvrapporeret VAS-score >5, efter laparoskopisk excision af endometriose i forskellige rAFS stadier. Den gennemsnitlige follow-up tid var 32 mdr. Man fandt under observationsperioden smerterecidiv hos 33/117 pt'er med st. I (28%) og 15/66 pt'er med st. II sygdom (23%). Ved brug af Kaplan-Meyer plots fandt man en overordnet risiko for smerterecidiv 3 år efter operation på 32% og 24% for patienter med hhv. st. I og st. II sygdom.

Nok så bemærkelsesværdigt fandt man, ved Cox' regressions analyse, ingen sammenhæng mellem stadietopdeling, individuel scoring af elementer og adhærencer, BMI, peritoneale elementer på hhv. blæreperitoneum og i fossa douglasi, diameter af evt. endometriomer eller uspecificeret postoperativ medicinsk behl. og hhv. graviditetsrate eller smerterecidivrate. Den tilsyneladende eneste undersøgte variabel med signifikant betydning for graviditets- og smerterecidivraten var pt'ens alder på operationstidspunktet. Da undersøgelsen også inddrager et betragteligt antal pt'er med st. III- og IV-sygdom konkluderer forfatterne, at stadietopdeling af endometriose ifm. operation ikke korrelerer til de nævnte langtidsoutcomes og således ikke kan bruges til udarbejdelse af klinisk anvendelige langtidsprognoser.

Hvad er effekten af kirurgisk behandling af peritoneal endometriose på fertilitet?

Der foreligger kun to randomiserede, kontrollerede studier, der undersøger effekten af kirurgisk behandling af peritoneal endometriose på fertiliteten.

Marcoux et al (1997) randomiserede 341 infertile kvinder med minimal eller mild endometriose til laparoskopisk excision/ablation eller diagnostisk laparoskopi. Ved 36 ugers follow-up havde 30,7% i interventionsgruppen og 17,7% i gruppen af patienter, der havde gennemgået diagnostisk laparoskopi alene, opnået graviditet (defineret som graviditet ud over 20 uger). Der var ingen forskel på forekomsten af spontane aborter i de to grupper.

Gruppo Italiano (1999) randomiserede 96 kvinder med minimal eller mild endometriose til enten laparoskopisk excision/ablation eller diagnostisk laparoskopi alene. Efter 1 års follow-up var der ingen signifikant forskel i graviditetsraten i de to grupper (24% hhv. 28%). Der var heller ingen forskel i forekomsten af spontane aborter.

Resultaterne fra de to nævnte studier er samlet i et Cochrane Review fra (Jacobson 2010). Man finder en samlet effekt på fertiliteten til fordel for laparoskopisk excision/ablation (OR 1,64, 95% CI 1,05-2,57). NNT (number needed to treat) er 12, dvs., at der skal udføres 12 laparoskopier med excision/ablation for hver opnået graviditet.

Hvilken rolle spiller præ- og postoperativ hormonterapi ifm. peritoneal endometriose?

Der foreligger ingen evidens for, hvorvidt præoperativ hormonal behandling ændrer på omfanget af behovet for kirurgisk intervention ved peritoneal endometriose.

Et Cochrane Review, som senest er revideret i 2011, gennemgår effekten af postoperativ hormonal terapi ved endometriosekirurgi (12). Overordnet fandt man ikke overbevisende effekt af diverse medicinske efterbehandlinger på hverken smerteoutcome, graviditetsraten eller recidivraten. Imidlertid inddrager blot to af 16 inkluderede arbejder patienter med mild eller minimal sygdom. Vercellini et al. (1999) sammenlignede goserelin injektioner med ekspekterende postoperativ tilgang (13). Gruppen af patienter med r-AFS st. I og II udgjorde dog blot 33 af 267 randomiserede patienter (12%), hvorfor dette studies resultater ikke kan danne baggrund for anbefalinger vedrørende peritoneal endometriose.

Hornstein et al. (1997) sammenlignede postoperativ behandling med nasal nafarelin i 6 måneder med placebo hos 93 patienter med mild eller minimal sygdom (ifølge UpToDate, ikke ifølge artiklen selv) (14). Efter 6 måneders behandling smertescorerede nafarelingruppen signifikant lavere ifht. placebogruppen. Forskellen var dog udlignet ved follow-up yderligere 6 måneder senere. Begge grupper fik ingen behandling i den mellemliggende periode.

Et Cochrane Review fra 2013 sammenfatter resultaterne fra to RCT'er af effekten af postoperativ behandling med levonorgestrel-IUD ifht. ekspektant tilgang (15-17). Af 94 randomiserede patienter havde 26 (28%) stadium I eller II ved inklusion. Meta-analysen fandt at behandlingsgruppen havde signifikant færre smerter ved follow-up efter et år (RR 0,22, 95% CI 0,08 – 0,60).

Referencer:

Abbott JA, Hawe J, Clayton RD Garry R. The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum Reprod* 2003; 18(9):1922-7

Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004; 82:878-84.

Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD005072.

Crosignani PG, Vercellini P, Biffignandi F, et al. Laparocopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 66:706

Furness S, Yap C, Farquhar C, Cheong YC. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD003678.

Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Hum Reprod* 1999; 14(5):1332-4.

Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, Heinrichs WL. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68 (5): 860-4.

Jacobson TZ, Duffy JMN, Barlow, Koninckx PR, Garrys R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD001300.

Jacobson TZ, Duffy JMN, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; Issue 1. Art. No.: CD001398.

Jarrell J, Mohindra R, Ross S, Taenzer P, Brant R. Laparoscopy and Reported Pain Among Patients With Endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; 27(5):477-85.

Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Eng J Med* 1997; 337(4):217-22.

Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *FertilSteril* 1994; 62:696.

Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Indhavivadhana S, Leerasiri P. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: A randomized trial. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 519-26.

Taylor E, Williams C. Surgical treatment of endometriosis: location and patterns of disease at reoperation. *Fertil Steril* 2010; 93(1):57-61.

Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C, Sismondi P. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 672-7.

Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003; 80: 305-9.

Vercellini P, Fedele L, Aimi G, De Giorgi O, Consonni D, Crosignani PG. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod* 2006, vol. 21; no. 10, 2679-85.

Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum Reprod Update* 2009, Vol.15; no.2; 177-88.

Yeung PP, Shwayder J, Pasic RP. Laparoscopic Management of Endometriosis: Comprehensive Review of Best Evidence. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16:269-81

Yeung P Jr., Sinervo K, Winer W, Albee RB Jr. Complete laparoscopic excision of endometriosis in teenagers: is postoperative hormonal suppression necessary? *Fertil Steril* 2011, Vol. 95, No. 6; 1909-12.

Medicinsk behandling af peritoneal endometriose

Ali Ashournia, Kristin Røssaak, Christina Kruse

Problemstilling

Medicinsk behandling indgår i behandlingen af endometriose hos næsten alle patienter, enten før, efter eller som alternativ til et operativt indgreb. Formålet med behandlingen er at opnå smertelindring og potentielt udsætte tidspunktet for recidiv af sygdommen. Specielt ved den peritoneale endometriose, som kan være vanskelig at sanere kirurgisk, spiller den medicinske behandling en væsentlig rolle, og både GnRh analoger, systemisk gestagen og p-piller har haft udbredt anvendelse gennem mange år. Der foreligger imidlertid forholdsvis få større studier af medicinsk endometriosebehandling, og ingen specifikke studier af effekten hos patienter med udelukkende peritoneal endometriose (Vercellini 2009). Da disse patienter vil tilhøre gruppen rAFS stadium I-II, er der i følgende gennemgang lagt hovedvægt på studier, hvor disse patienter udgør en væsentlig andel.

Resume af evidens

Hormonel behandling i form af p-piller, gestagenspiral, systemisk gestagen og GnRh analog har alle dokumenteret effekt på endometrioserelaterede smerter	I-II
Effekten af p-piller kan bedres ved behandling i lange cykli	II
Ved behandling med GnRH analog medfører østrogen/gestagen add-back behandling mindre tab af knoglemineral uden at effekten på smerter reduceres	Ib
Medicinsk endometriosebehandling har ingen fertilitetsfremmende effekt	Ia

Tabel m kliniske rekommandationer

Behandling af peritoneal endometriose bør være individuel og tage udgangspunkt i patientens alder, helbredsmæssige risici, tidligere erfaringer og eventuelle graviditetsønske	✓
P-piller og gestagenspiral kan ud fra effektivitet og lav bivirkningsfrekvens anbefales som førstevalgs behandling af endometrioserelaterede smerter	A
P-piller kan med fordel anvendes i lange cykli med 3-4 dages pause ved gennembrudsblødning	B
Kontinuerlig systemisk gestagenbehandling kan anvendes som alternativ til p-piller	A
Behandling med GnRH analog bør som hovedregel, og altid ved behandling i mere end 3-6 måneder, suppleres med østrogen/gestagen add-back	B
Patienter med graviditetsønske skal ikke behandles medicinsk	A

Baggrund

Der er ikke entydig evidens for hvilken medicinsk behandling endometriose patienter skal tilbydes. Det er derfor en individuel vurdering og stillingtagen til medikamentets effektivitet, pris, tilgængelighed og bivirkninger som bliver afgørende.

P-piller

I klinisk praksis er brugen af p-piller udbredt, også som primær behandling inden eventuel laparoskopi. Fordelene er mulighed for langtidsbehandling og forholdsvis få bivirkninger, og de få foreliggende studier viser alle effekt af p-pillebehandling på smerter og dysmenorrhe hos endometriosepatienter. Der findes 3 randomiserede studier (Harada 2008, Seracchioli 2010 og Guzick2011), som viser god effekt af p-pille behandling. De to førstnævnte viser signifikant effekt. De to sidstnævnte belyser fordelene ved kontinuerlig p-pille behandling og at langvarig, kontinuerlig behandling sandsynligvis giver færre recidiv af symptomer og endometriomer.

Et dansk review (Hee 2012) beskriver effekt og bivirkninger ved kontinuerlig p-pille brug. På baggrund af 8 RCT's i dette review konkluderes at 1) kontinuerlig p-pille brug er bedre end cyklisk, 2) p-piller er ligeså effektivt mod dysmenorrhea som GnRH, men at bivirkningerne ved sidstnævnte er mere fremtrædende.

Ved sammenligning med GnRH analog viste et randomiseret studie (Vercellini 1993) samme effekt af p-piller ved 6 måneders behandling. Tilsvarende har et andet studie (Parazzini 2000) vist samme effekt af 12 måneders p-pillebehandling sammenlignet med 4 måneders GnRH analog, efterfulgt af 8 måneders p-pillebehandling. Sidstnævnte studie viste ingen forskelle mellem rAFS stadie I-II og III-IV. Det tidligere nævnte randomiserede studie (Guzick 2011) viser at kontinuerlig p-pille brug er lige effektivt som GnRH med add-back brugt i 48 uger.

Der foreligger ingen sammenlignende studier af effekten på endometriose af p-piller med forskelligt østrogenindhold eller gestagenkomponent.

P-piller kan anvendes i enten konventionelle cykli, lange individuelle cykli eller kontinuerligt. Ved kontinuerlig anvendelse vil en del patienter opleve langvarig amenorrhe, men andre vil være generet af gennembrudsblødninger og kan da have fordel af en p-pille pause, da blødningsperioden herved afkortes (Coffee 2007). Der foreligger et Cochrane review (Edelman 2006), som konkluderer, at patienttilfredshed og bivirkninger er sammenlignelige for lange og konventionelle cykli, hvorimod blødningsproblemer og menstruationsrelaterede gener muligvis forbedres ved lange cykli.

Undersøgelser af langtidsrisici foreligger endnu ikke. Dog viser det danske review (Hee 2012) at der ved 1 års behandling ingen forskel er i påvirkning af BT, vægt, Hb og lipid metabolismen hos de i kontinuerlige p-pille behandling sammenlignet med konventionelle cykli.

Hos endometriosepatienter er der i et enkelt studie (Vercellini 2003) fundet signifikant bedring af dysmenorrhe ved 2 års kontinuerlig p-pillebehandling af patienter, som forinden havde haft smerter under brug af p-piller i konventionelle cykli. Der er evidens for at kontinuerlig p-pille behandling efter kirurgisk fjernelse af et endometriom, minimerer recidiv af endometriomer (Seracchioli 2010 og meta-analyse ved Vercellini 2012)

Anvendes p-piller i individuelle cykli til gennembrudsblødning kan der være fordele ved at afkorte p-pillepausen fra 7 til f.eks. 3 eller 4 dage, idet dette medfører mindre ovarieaktivitet (Sullivan 1999) og reduktion af smerter og andre menstruationsrelaterede gener (Coffee 2007). Der foreligger ingen studier heraf hos endometriosepatienter.

Ved insufficient effekt af p-piller kan en kombinationsbehandling med gestagen p-pille (Cerazette) eller gestagenspiral overvejes. Der foreligger imidlertid ingen publicerede studier heraf.

Gestagen spiral

Som alternativ til p-piller, kan gestagenspiral anvendes, da den også har fordelene af mulighed for langtidsbehandling og få bivirkninger og desuden kan anvendes i nogle tilfælde, hvor p-piller er kontraindicerede. Der foreligger enkelte studier, som viser effekt af gestagenspiral på smerter hos endometriosepatienter (Vercellini 1999 og 2003). Ingen studier omhandler specifikt peritoneal endometriose, men et studie, som viste fortsat god effekt af gestagenspiral efter 3 år, indgik 28 patienter med minimal-mild endometriose (Lockhat 2005), og et andet studie, som viste samme

effekt af Gestagenspiral og GnRH efter 6 måneders behandling, omfattede 57 patienter med AFS stadie I-II (Petta 2005).

Et cochrane review (Abou-Setta 2013) med 3 relativt små RCT (Vercillini 2003, Bayoglu 2011, Tanmahasamut 2012) viser at post operativ anlæggelse af gestagen-spiral giver signifikant reduktion af smerte recidiv hos kvinder med moderat til svær dysmenorrhe. Desuden havde spiralen acceptable bivirkninger i et 3 års follow-up studie (Wong 2010). Det er dog stadig uvist om det forhindrer recidiv af endometriose på lang sigt.

Systemisk gestagen behandling.

Systemisk behandling med gestagen medfører afstødning af endometriet og efterfølgende atrofi, også af endometrioidt væv. Anvendelsen af systemiske gestagener er begrænset af forholdsvis hyppige bivirkninger (kvalme, acne, hovedpine, vægtøgning, væskeophobning, brystspænding, humørsvingninger, vaginal tørhed og nedsat libido) samt gennembrudsblødninger. Endvidere er der i flere studier set en mindre reduktion i knoglemineralindhold (BMD), og betydningen heraf er ikke undersøgt ved langtidsbehandling.

Der foreligger flere studier, som viser effekt af gestagenbehandling på smerter. I to forholdsvis store, randomiserede multicenterundersøgelser (Crosignani 2006, Schlaff 2006), omfattende hhv 270 og 300 patienter, fandtes samme effekt af 6 måneders behandling med depot medoxyprogesteronacetat (MPA) og GnRH analog, og mindre reduktion i BMD ved MPA. Der foreligger ingen oplysninger om AFS score for disse studier.

Som alternativ til p-piller, i tilfælde hvor man ønsker at undgå østrogenrelaterede bivirkninger eller risici, kan gestagen p-pillen Cerazette være en mulighed. Der foreligger et enkelt randomiseret studie (Razzi 2007) af 40 patienter med endometriose rAFS stadium I og II, som viser samme effekt af Cerazette på smerter, men højere forekomst af gennembrudsblødninger, sammenlignet med p-piller.

Dienogest

De senere år er der publiceret en del studier af dienogest, et gestagen med en vis anti-androgen effekt. Et randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret forsøg over 12 uger viste signifikant bedre reduktion af smerter ved brug af dienogest. Studiet omfattede 198 patienter, heraf 11 % med stadium I og 18 % med stadium II (Strowitzki 2010). Herudover foreligger der 3 studier af dienogest versus GnRh analog i 16-24 uger (Strowitzki 2010b, Cosson 2010, Harada 2009), som alle viste samme effekt på smerter og patienttilfredshed. Af størst relevans for peritoneal endometriose var sidstnævnte studie som omfattede 248 patienter, hvoraf 27% med stadium I og 28% med stadium II endometriose. Endelig foreligger der 2 follow-up studier af 1 års dienogest behandling hos hhv 168 og 135 kvinder (Momoeda 2009, Petraglia 2011). Begge studier viste vedvarende effekt på smerter og høj patienttilfredshed. Det skal dog bemærkes, at alle studier har rapporteret en del bivirkninger, først og fremmest metrorrhagi og hovedpine hos op til henholdsvis 71% og 18.5 % af patienterne (Momoeda 2010).

GnRH analoger

GnRH stimulerer ved pulsativ påvirkning syntesen og sekretionen af gonadotropiner. Påvirkes hypofysen kontinuerligt med GnRH, sker der initialt en stimulation, men efter 2-3 uger ses en suppression af FSH- og LH sekretionen på grund af nedregulation af receptorfølsomheden i hypofysen, hvilket medfører et fald i plasma østradiolkoncentrationen.

Syntetiske GnRH analoger kan gives enten som subkutan eller intramuskulær injektion, som depotimplantation eller med næsespray.

Der foreligger enkelte placebo-kontrollerede studier af GnRH analoger som postoperativ behandling, heraf et åbent studie på 267 patienter, som viste signifikant længere tid til smerterecidiv

sammenlignet med placebo. I dette studie indgik 33 patienter med AFS stadie I-II (Vercellini 1999). GnRH analoger indgår i en del sammenlignende studier af effekten på endometrioseassocierede smerter, men det skal bemærkes, at flere studier ikke har fundet signifikant bedre effekt i forhold til p-piller, systemisk gestagen eller gestagenspiral (se ovenfor).

Behandling med GnRH analog medfører oftest østrogen mangelsymptomer i form af hestigninger, svedeture, tørhed i vagina samt nedsat libido. Ved langvarig behandling ses demineralisering af knoglerne (Farmer 2009). Der foreligger en række studier, som viser at add-back behandling med østrogen/gestagen, tibolon eller gestagen alene mindsker forekomst af bivirkninger og demineralisering af knogler, uden at påvirke behandlingseffekten (Lindsay 1996, Franke 2000, Zupi 2004, Farmer 2009). Der foreligger meget sparsom evidens for sikkerheden ved langtidsbehandling (> 12 mdr). Et enkelt studie har fulgt 5 patienter gennem op til 10 års behandling med GnRH og østrogen/gestagen add-back, uden at påvise signifikant fald i BMD (Bedaiwy 2006).

Sammenlignet med de øvrige medicinske endometriosebehandlinger er den økonomiske omkostning ved GnRh analoger betydeligt større.

Medicinsk behandling og infertilitet

Der foreligger et Cochrane review (Hughes 2007), som på baggrund af 23 studier inkluderende mere end 3000 patienter konkluderer, at graviditetsraten hos endometriosepatienter ikke bedres af medicinsk behandling. Resultaterne fra de studier, der specielt omhandlede kvinder med rAFS stadium I-II adskilte sig ikke fra de øvrige. Angående hormonal behandling af endometriosepatienter forud for assisteret reproduktion henvises til Dansk Fertilitetsselskabs guidelines.

Referencer:

Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;1:CD005072. PubMed PMID: 23440798.

Bedaiwy M, Caspar R. Treatment with leuprolide acetate and hormonal add-back for up to 10 years in stage IV endometriosis patients with chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 2006;86: 220-222

Coffee A et al. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen. *Contraception* 2007;75:444-49

Cosson M et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril.* 2002;77:684-92.

Crosignani P et al. Subcutaneous depot medroxyprogesteron acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod* 2006;21:248-256

Edelman A et al. Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception: systematic Cochrane review of randomized controlled trials. *Hum Reprod* 2006;21;573-578

Franke H et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus "add-back" hormone replacement

therapy for treatment of endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Fertil Steril* 2000;74:534-39

Guzick DS, Huang LS, Broadman BA, Nealon M, Hornstein MD. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1568-73.

Harada T et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril* 2008; 90: 1583-88

Harada T et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis-a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009 ;91:675

Hee L et al. Continuous use of oral contraceptives: an overview of effects and side-effects. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(2):125-36

Hughes E et al. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007

Köhler G et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1,2 and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J gynaecol Obstet* 2010;108:21-25

Lindsay P et al. The effect of add-back treatment with tibolone (Livial) on patients treated with the gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin (Decapeptyl). *Fertil Steril* 1996;65:342-48

Lockhat F et al. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with systematic endometiosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005; 20:789-793

Momoeda M et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35:1069-76

Parazzini F et al. Estroprogestin vs. gonadotrophin agonist plus estroprogestin in the treatment of endometriosis-related pain: a randomized trial. *Eur J Gynecol Reprod Biol* 2000;88:11-14

Petraglia F et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285:167-73.

Petta C et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRh analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:1993-98

Razzi S. Use of a progestogen only preparation containing desogestrel in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;135:188-190

Schlaff W et al. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2006;85:314-25

Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, Manuzzi L, Savelli L, Venturoli S. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2010;94(2):464-71

Strowitzki T et al. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;151(2):193-8

Strowitzki T et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010;25:633-41

Sullivan H et al. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 µg) and ethinyl estradiol (15 µg) on ovarian activity. *Fertil Steril* 1999;72:115-20

Vercellini P et al. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999;72:505-508

Vercellini P et al. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:672-77

Vercellini P et al. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:52-61

Vercellini P et al. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003; 80:560-63

Vercellini P et al. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003;80:305-309

Vercellini P et al. Endometriosis. Current therapies and new pharmacological developments. *Drugs* 2009; 69:649-675

Wong AY, Tang LC, Chin RK. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) and Depot medroxyprogesterone acetate (Depoprovera) as long-term maintenance therapy for patients with moderate and severe endometriosis: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010;50(3):273-9

Zupi E et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2004;82:1303-1308

Appendiks: Ældre og nyere medicinske endometriosebehandlinger

Jens Hertz

DANAZOL

Danazol er et derivat af det syntetiske steroid ethisterone – også kendt som 17-alpha-ethinyl testosteron.

Danazol hæmmer hypothalamus-hypofyse-gonade akse og dermed den ovarielle steroidsyntese medførende nedsat sekretion af østradiol, der opstår derved en androgen overvægt (Crosignani et al., 2006). Danazol bindes også til androgen-receptoren (Dmowski, 1990)

Danazol er i flere studier vist at have smertelindrende effekt på endometriose relaterede smerter på linie med GnRH-analoger og p-piller (Selak et al., 2007)

Bivirkningsprofilen er androgen domineret med bl.a. vægtøgning, acne, fedtet hud, hedestigninger, hirsutisme, leverpåvirkning og stoffet finder ikke længere anvendelse i Danmark.

GESTRINONE

Gestrinone – eller Nemestran – er et syntetisk steroid hormon – et 19-nortestosteron derivat – som blokerer follikel udviklingen og dermed østradiolproduktionen. Det har også blokerende effekt på androgen receptoren (Vercellini et al., 2009)

Præparatet er fundet effektivt i behandlingen af endometriose relaterede smerter på linie med Danazol og GnRH-analoger (Fedele et al., 1989, Gestrinone Italian Study Group, 1996)

Stoffet har en række androgen relaterede bivirkninger i form af bl.a. vægtøgning, acne, fedtet hud, hirsutisme og resulterer i ændringer i lipiderne med forhøjet LDL- og nedsat HDL-cholesterol og finder ikke anvendelse i Danmark.

AROMATASEHÆMMERE

Arimidex (anastrozol) og Femar (letrozol) er kompetitive hæmmere af aromatase, som omdanner androgener til østradiol og østron. Den dermed nedsatte koncentration af cirkulerende østrogen hæmmer østrogen følsomme tumorer og vævs vækst. Disse præparater anvendes således i behandlingen af hormonreceptorpositive mammacancere hos postmenopausale kvinder.

Hos præmenopausale kvinder er hypofyse-ovarie-aksen intakt og det lavere østrogen niveau vil resultere i øget gonadotropin sekretion og dermed øget østrogen produktion i ovarierne. Det synes således som om aromatasehæmmere er bedst egnet til postmenopausale kvinder med endometriose relaterede smerter, - en ikke særligt hyppigt forekommende situation.

Endometriosevæv har et højt indhold af aromatase, hvorimod normalt endometrium ikke indeholder aromatase (Bulun et al., 1998). Aromatase hæmmere kunne således tænkes at have en gavnlig effekt på endometriose relaterede smerter ved at hæmme omdannelsen af androgen til østrogener og dermed stimulationen af endometriosevævet.

Aromatase hæmmere – i kombination med GnRH analog, p-piller eller gestagen – har været undersøgt som behandling af endometriose relaterede smerter. Kombinationsbehandlingen fandtes mere effektiv end behandling med GnRH analog, p-piller eller gestagen alene (Nawathe et al., 2008; Ferrero et al., 2009a). Recidiv risiko eller tid til recidiv var uafhængig af behandlingsregimet. På baggrund af eksisterende data er behandling med aromatase hæmmere på nuværende tidspunkt anbefalet reserveret til kvinder med persisterende smerter trods kirurgisk eller anden hormonal behandling (Ferrero et al., 2009b)

Aromatasehæmmere er endnu ikke en etableret behandling ved endometriose i Danmark.

ANTI-INFLAMMATORISKE PRÆPARATER, IMMUNMODULATORER OG ANTI-ANGIOGENETISKE PRÆPARATER

er under overvejelse som nye behandlingsmuligheder ud fra teorierne om endometriosisens opståen. Anti-tumor-nekrose faktor-alpha (anti-TNF-alpha) er således forsøgt i behandlingen af kvinder med endometriose relaterede smerter og er i et nylig Cochrane review fundet uden værdi (Lv D et al., 2010)

Referencer:

Bulun SE, Yang S, Fang Z, Gurates B, Tamura M, Sebastian S. Estrogen production and metabolism in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 75-85.

Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update* 2006; 12(2): 179-89

Dmowski WP. Danazol. A synthetic steroid with diverse biologic effects. *J Reprod Med* 1990; 35 (1 suppl.): 69-74.

Fedel L, Bianchi S, Viezzoli T, Arcaini L, Candiani GB. Gestrinone versus danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1989; 51 (5): 781-5.

Ferrero S, Camerini G, Seracchioli R, Ragni N, Venturini PL, Remorgida V. Letrozole combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. *Hum Reprod* 2009a; 24 (12): 3033-41.

Ferrero S, Venturini PL, Ragni N, Camerini G, Remorgida V. Pharmacological treatment of endometriosis: experience with aromatase inhibitors. *Drugs* 2009b; 69 (8): 943-52.

Gestrinone Italian Study Group. Gestrinone versus a gonadotropin-releasing-hormone agonist for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a multicenter, randomized, doubleblind study. *Fertil Steril* 1996; 66 (6): 911-9.

Lv D, Song H, Shi G. Anti-TNF-alpha treatment for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD008088.

Nawathe A, Patward S, Yates D, Harrison GR, Khan KS. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG*; 2008; 115 (7): 818-22.

Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD000068.

Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Endometriosis. Current therapies and new pharmacological developments. *Drugs* 2009; 69 (6): 649-675.

Appendiks: rAFS klassifikation

REVISED AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS 1985

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	< 1 cm	1 – 3 cm	> 3 cm
	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 4		Complete 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.

Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____

To Be Used with Normal Tubes and Ovaries

L



R

To Be Used with Abnormal Tubes and/or Ovaries

L



R