

Endometriose

Udkast til Guidelines

**Dansk Selskab for obstetrik og Gynækologi
September 2002**

Arbejdsgruppens medlemmer:

Birgit Arentoft
Axel Forman
Dorthe Hartwell
Jens Hertz
Astrid Højgaard
Lars Meinert Jensen
Jens Jørgen Kjer
Bjarne Rønde Kristensen
Lone Laursen
Anette Lindhard
Torben Munk
Anette Tønnes Pedersen
Elin Poulsen
Lisbeth Tollund
Lian Ulrich
Jørn Aagaard

1. Forord

Forebyggelse, udredning og behandling af endometriose indbefatter en lang række af fagområder, hvoraf kan nævnes miljømedicin, immunologi, genetik, endokrinologi, patologi, sexologi, anæstesiologi, fysioterapi, diætistologi, infertilitets-, medicinsk- og kirurgisk behandling.

Med henblik på at gøre disse guidelines anvendelige i den kliniske hverdag er omfanget af behandlede emner her begrænset til de klinisk mest relevante emner. Det er herudover karakteristisk, at der kun foreligger begrænset evidens i forhold til de fleste af ovennævnte fagområder - når problemstillingen er endometriose.

Disse udkast til guidelines er på denne baggrund koncentreret om emnerne kirurgisk behandling, hormonel behandling og behandling i forbindelse med infertilitet.

Arbejdsgruppen har været opdelt i undergrupper svarende til disse tre emnegrupper.

Det er arbejdsgruppens forhåbning, at disse guidelines kan give baggrund for initiativer til dataindsamling og nødvendige randomiserede undersøgelser som kan højne evidensen for fremtidige anbefalinger i forebyggelse, udredning og behandling af endometriose.

2. Definition

Endometriose er forekomst af endometrie lignende væv bestående af kirtler og cytogenet stroma lokaliseret udenfor uterus. Endometriomer er ovarielle endometriosecyster. Svær endometriose med adhærencer medfører ofte infertilitet. Betydningen af mindre endometriosefoci er mere usikker.

3. Forekomst

Endometriose er en almindelig gynækologisk sygdom, der forekommer hos 6-25 % af kvinder i den fertile alder. Prævalensen afhænger af undersøgelsesgruppe: Hos 4-65 % af kvinder med kroniske underlivssmerter og hos 1-18 % af kvinder der steriliseres påvises endometriose. Hos infertile kvinder påvises endometriose i 20-30 % tilfælde og 40-80% af kvinder med uforklaret infertilitet har endometriose. I en undersøgelse fra Brisbane fandtes blandt 717 kvinder med endometriose 18 % infertile(1,2,3,4). Hos 93% med psmenopausal endometriose er der ingen symptomer. (5)

4. Diagnose

Diagnosen stilles visuelt ved laparoskopi/-tomi og så vidt muligt ved histologisk verificering. (6,7). Mistanken kan fås ved karakteristisk anamnese med underlivssmerter (cykliske, premenstruelle), dysmenorré, dyspareuni og infertilitet, men er på ingen måde specifik. Klinisk undersøgelse med inspektion af fornix

posterior og palpation hjælper i nogle tilfælde ved diagnosticering; specielt ved påvisning under menstruation af ømme noduli ved dyb endometriose, svære forandringer i fossa Douglasi eller infiltreret septum rectovaginale.(7,8)
CA-125 findes ofte forhøjet, men har lav sensitivitet og dermed begrænset værdi ved udredning, dog muligt effektmål ved behandlingsmonitorering(8,9)
Transvaginal ultralyd (TVS) specielt anvendelig ved diagnosticering af endometriomer(7), og MR brugbart ved karakteristik af større endometriose affektioner og extrapelvin beliggenhed (9)

5. Stadieinddeling

American Society for Reproductive Medicine (ASRM) har foretaget inddeling af endometriose.

Denne inddeling tager ikke højde for om patienten er symptomfri, lider af infertilitet eller har smerter. Inddelingen er alene baseret på objektive forandringer og inddeles i stadium I,II,III,IV, henholdsvis kaldet minimal, mild, moderat og svær endometriose. De objektive forandringer baserer sig på forandringer i peritoneum, ovarium og fossa Douglasii samt om der er adhærencer svarende til ovarium eller tuba.

Her oversigt over stadium I - IV

I litteraturen beskrives flere steder at der er diskrepans mellem de objektive forandringer og patientens symptomer.

Patienterne er ikke fokuseret på de objektive forandringer, men derimod på spørgsmålet om smerter eller infertilitet. Det vil derfor være mere hensigtsmæssigt at supplere den nævnte inddeling med oplysninger om smerter eller infertilitet, for eksempel:

Stadium 1.a: som kunne være minimal endometriose uden symptomer.

Stadium 1.b.: minimal endometriose med smerter

Stadium 1.c: minimal endometriose med infertilitet

En endnu simplere inddeling ville være alene at beskrive endometriosen ud fra patientens symptomer, således at endometriose:

Stadium 0: symptomløs endometriose,

Stadium 1: endometriose med infertilitet

Stadium 2: endometriose med smerter.

Med denne inddeling ville man ikke få beskrevet de objektive forandringer, som alligevel vil være vanskelige at beskrive, da vi ikke ved hvad der befinder sig retroperitonealt.

Internationalt er man enige om at den eksisterende inddeling, som beskrevet af ASRM, ikke er ideel, men der er ikke nogen ny inddeling på vej. Det kunne derfor være en mulighed, at man fra dansk side, beskrev en ganske forenklet model som i større udstrækning tog hensyn til patientens symptomer end til de objektive forandringer.

6. Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling af endometriose sigter mod at fjerne synlige områder med endometriose og gendanne anatomien ved deling af sammenvoksninger.

Dilemma:

Nogle asymptomatiske patienter udvikler senere symptomer (11,12).

Evidens II

Laparoskopi kontra laparotomi

Laparoskopi er ligeværdig eller bedre end laparotomi, ved operativ behandling af infertilitet ved grad I-IV endometriose

Ligeledes er skopi og tomi ligeværdige ved grad I-III endometriose, ved operativ behandling af smertetilstande. (51, 13, 14)

Evidens IIa

Ved grad IV endometriose, med affektion af tarm, diagfragma eller ureteres, behandles smertetilstand formentlig bedst ved laparotomi. Få publikationer (15)

Evidens III

Der findes 2 randomiserede studier hvor effekten af operativ behandling for infertilitet ved grad I-II endometriose er vurderet, med modstridende resultater.

Parazzini fandt i 1999 i et mindre studie (n= 96), at der ikke var effekt(16).

Marcoux S. fandt i 1997, at 50 ud af 172 laparoskopisk opererede blev gravide, mens kun 29 ud af 169 konservativt laparoskoperede nåede 20. graviditets uge. (30,7% mod 17,7%) (17)

Excision eller koagulation?

Ingen randomiserede studier.

Excision

Excision er at foretrække ved dybe læsioner og læsioner tæt på vigtige organer (50).

Små områder (mindre end 2 mm) behandles med elektrokoagulation, vaborisation eller excision.

Større områder kræver sædvanlig excision (18).

Evidens III

Tarmendometriose

Oftest kun små materialer, eksempelvis 29 patienter over 5 år, 26 patienter over 14 år, 6 patienter over 6 år.

70-80% af alle tilfælde af tarmendometriose er lokaliseret til recto-sigmoideum og ved tarmendometriose er der i 80% af tilfældene samtidigt genital endometriose.

Tarmendometriose og dyb recto-sigmoideum endometriose er som hovedregel resistent mod hormonel behandling, og nødvendiggør kirurgisk behandling med tarmresektion.

Ofte vil recto-sigmoideonoskopi afsløre normal slimhinde, men endometriosen er næsten altid involverende ned i muscularis og ned i submucosa, hvilket gør resektion og reanastomose nødvendigt i de fleste tilfælde.

I tilfælde hvor der er forsnævring af tarmlumen er det åbenbart at der skal foretages resektion og reanastomose, men også i mange andre tilfælde af recto-vaginal endometriose er der indikation for tarmresektion med reanastomose. (19-24)

Evidens II

Blære- endometriose

Kun kasuistiske meddelelser på grund af lidelsens sjældenhed (1-2% af samtlige tilfælde med endometriose).

Endometriose i urinvejene findes i 80% af tilfældene i blæren. Læsionerne findes som regel bag trigonum eller i blæretoppen.

Kasuistisk er der meddelt blæreendometriose - opstået efter kejsersnit.

Symptomer på blæreendometriose:

Suprapubiske smerter og pollakisuri. I kun 30% rapporteres cyklisk hæmaturi.

Behandling:

Næsten 100% relaps af symptomer efter initialt medicinsk behandling, hvorimod der er 100% helbredelse efter primær kirurgisk behandling.

Hormonbehandling ineffektiv hos alle patienter med endometriose opstået efter tidligere kejsersnit.

Konklusion:

Partiel cystektomi er den anbefalede behandling. (25)

Evidens III

Endometriomer

Endometriomer bør behandles kirurgisk og den foretrukne metode er laparoskopisk cystektomi.

Denne metode synes at føre til bedre resultater end ved fenestrering og ablation både når det gælder smertelindring, kumulativ postoperativ graviditets rate samt recidiv risiko.

Evidens Ib

Baggrund

Endometriomer responderer dårligt på medicinsk behandling (26,27) hvorfor kirurgisk behandling anbefales. Flere studier har vist at behandling af endometriomer ved laparoskopi er ligeså effektiv eller bedre end laparotomi (28,29). I dag anses laparoskopi for at være den gyldne standard til behandling af endometriomer (30-33,65). Den bedste laparoskopiske teknik diskuteres fortsat. Traditionelt har cystektomi været den foretrukne metode, men nogen taler for, at mobilisering, fenestrering og ablation af cystevæggen med enten laser eller bipolar el-koagulation er mere skånsom for ovariet og dermed follikel besparende (33).

Der findes kun et prospektivt randomiseret kontrolleret studie som sammenligner de to metoder (34). 64 patienter blev tilfældigt allokeret til laparoskopisk cystektomi eller fenestrering og bipolar el-koagulation af indersiden af kapselen. Efter 24 måneder havde gruppe 1 signifikant færre smerter end gruppe 2 og de der fik tilbagefald fik det senere i gruppe 1 end gruppe 2. Endelig var den kumulerede graviditetsrate efter 24 måneder højere i gruppe 1 end i gruppe 2. Der var ingen forskel på komplikationsraten ved de to metoder.

Evidens Ib

Et retrospektivt studie opgjorde 231 patienter der laparoskopisk var behandlet for endometriomer (35). Her fandt man at risikoen for reoperation efter 18 måneder og 48 måneder var 6,1% og 23, 6% for de patienter der var blevet cystectomeret mens den var 21,9% og 57,8% for patienter der havde fået foretaget fenestrering og ablation.

Evidens III

Et ikke randomiseret prospektive studie af 366 patienter som fik foretaget cystectomi for endometriose (36) fandt man efter 48 måneder at den cumulative recidiv risiko ved ultralydsscanning var 11,8% og den cumulative rate for ny kirurgi var 8,2%.

Yderligere RCT's er ønskelige. Ud fra den foreliggende litteratur er laparoskopisk cystektomi den foretrukne metode. Operationen bør dog foretages af trænede hænder for at minimalisere tabet af omkringliggende ovarievæv.

7. Hormonel behandling

Hormonal behandling er indiceret hos patienter med symptomgivende endometriose uden aktuelt graviditetsønske, hvor kirurgisk behandling ikke umiddelbart er mulig eller ønskelig

Formålet med hormonal behandling er at inducere atrofi af det endometroide væv og derved reducere smertegenerne. Ved inaktivering af ovarierne minimeres østrogenproduktionen, idet der tilstræbes en midlertidig amenoroisk tilstand - alternativt ved p-pille behandling afbrydelse af den naturlige cyklus.

Ikke alle patienter med smerter responderer tilfredsstillende på hormonal behandling, hvilket kan skyldes forskelle i indholdet af østrogen-, gestagen- og androgenreceptorer i endometriose-elementerne. Ved udtalt fibrosering af vævet omkring endometriosen kan den hormonale behandling have svært ved at "nå ind til" målorganet. Ældre, overvejende fibrotiske, peritoneale endometrioseelementer synes at være mindre følsomme for hormonbehandling end de yngre og mere friske elementer (clear and red lesions). Dette er formentlig også forklaringen på, at endometriose i septum rectovaginale og endometriomer ofte ikke responderer på hormonal behandling.

Det kræver normalt flere ugers behandling at opnå inaktivering af ovarierne og dermed tilfredsstillende effekt. Behandlingens varighed synes at have betydning for, hvor hurtigt et eventuelt recidiv forekommer efter ophør med behandlingen. Flere opgørelser tyder på, at længere behandlingstid medfører længere tid til recidiv efter ophør med behandlingen.

Hormonal behandling alene er primært symptomatisk behandling af smerter ved endometriose, hvor der ikke er identificeret endometriomer eller endometriose i septum rectovaginale, som oftest ikke responderer tilfredsstillende på hormonal behandling.

Evidens IV

Hormonal behandling omfatter:

Syntetiske androgener (Danazol)

GnRH analoger (Buserilin, Goserilin, Leuprorelin acetat, Nafarelin og Triptorelin), evt. i kombination med add back HRT.

Gestagener (f.eks. Norethisteron og Medroxyprogesteronacetat)

Kombinations-P-piller

Danazolbehandling

Hyperandrogene tilstande inducerer atrofi af endometriet. Denne iagttagelse har givet anledning til anvendelsen af androgener i behandlingen af endometriose. På grund af uacceptable viriliserende bivirkninger er regelret androgenbehandling med Metyltestosteron opgivet.

Danazol er et derivat af 17 alfa-ethinyltestosteron, præparatet har flere forskellige virkningsmåder:

- testosteron receptor agonist
- steroidsyntesen i ovarierne hæmmes
- displacerer testosteron fra SHBG resulterende i et øget frit testosteron-niveau

Det samlede resultat heraf er en hypoøstrogen, hyperandrogen tilstand, hvilket medfører atrofi af endometrie og endometriosevæv.

FSH og LH er normale og den midtcykliske "peak" er trykket.

Behandlingseffekten synes at være dosisrelateret, således anvendes normalt doser fra 400 – 800 mg per dag for at opnå amenoré. Behandlingsvarigheden er normalt minimum 6 måneder.

Der er rapporteret fald i rAFS score på fra 30 – 50%.

Der opnås så godt som 100% smertelindring, hvad angår dysmenoré hvorimod smerte-lindringen ved "pelvic pain" og dyspareuni er lidt lavere.

Evidens IIa

Bivirkninger ved Danazolbehandling

De androgent relaterede bivirkninger omfatter seboré, acne, hirsutisme, ødemer, vægt-øgning, stemmeændring.

De hypoøstrogen relaterede er nedsat libido, mammahypotrofi, hedestigninger, vaginal tørhed.

De øvrige bivirkninger incl. metaboliske bivirkninger er muskelsitren/kramper, leverpåvirkning med transaminasestigning, fald i HDL og stigning i LDL samt stigning i plasma-insulin og plasma-glukagon.

Kontraindikationer

Kroniske leverlidelser eller hepatitis indenfor ½ til 1 år. Forsigtighed tilrådes ved nedsat nyre- eller hjertefunktion pga risiko for væskeretention.

Der beskrives recidivfrekvens på op til ca. 50% inden for 12 måneder afhængig af rAFS score forud for behandlingens påbegyndelse, dosisstørrelse og behandlingsvarighed.

Evidens IV

Vedligeholdelsesbehandling med Danazol 100 mg daglig kan komme på tale efter kirurgisk behandling / hormonal behandling, men der findes ikke præcise angivelser i litteraturen vedrørende en sådan vedligeholdelsesbehandlings varighed.

Evidens IV

GnRH analoger

I Danmark findes følgende GnRH analoger på markedet:

Buserelin - (Suprecur) næsespray .

Goserelin - (Zoladex) depot implantat

Leuprorelin - (Enanton og Procren) depot

Nafarelin - (Synarela) næsespray

Triptorelin - (Decapeptyl) depot

GnRH er et decapeptid, som ved pulsativ påvirkning stimulerer syntesen og sekretionen af gonadotropiner. Påvirkes hypofysen kontinuerligt med GnRH, sker der initialt en stimulation med frigørelse af øgede mængder gonadotropin og samtidig øget østrogenproduktion. Efter 1-2 uger ses en suppression af FSH- og LH-sekretionen på grund af nedregulation af receptorfølsomheden i hypofysen. Dette medfører et fald i plasma estradiolkoncentrationen samt en reduktion af den gonadotropin-afhængige gonadefunktion, mens de øvrige endokrine kirtlers funktion ikke påvirkes.

GnRH analoger sikrer ikke mod graviditet – ihvert fald ikke initialt.

Naturligt GnRH har en meget kort plasmahalveringstid, hvorfor der er udviklet syntetiske GnRH-analoger, som kun langsomt nedbrydes i organismen. Som peptider vil de ødelægges i mave-tarmkanalen, og de indgives derfor enten ved subkutan eller intramuskulær injektion, som depotimplantation eller med næsespray.

Behandling med GnRH analoger

I Cochrane Library anføres kun et placebokontrolleret studie og et studie der sammenligner med ingen behandling – begge er ekskluderet at review.

Evidens III

Egentlig evaluering af effekt af GnRH analogerne er således baseret udelukkende på sammenligning med andet aktivt præparat, nemlig Danazol med hvilket forskellige GnRH analoger er sammenlignet i 15 studier. GnRH analogerne er sammenlignet med Gestrinon i et studie og med p-piller i et. I såvel metanalysen af sammenligningerne mellem GnRH analogerne og Danazol, som i de to øvrige er der fundet ligeværdig effekt af præparaterne på subjektiv smertelindring og forbedring i forhold til status før behandling samt objektiv effektivitet målt ved rAFS scores.

Evidens 1a

Der er ikke publiceret studier, der sammenligner de forskellige GnRH analoger – 2 skulle dog være på vej.

Behandlingsvarighed vil normalt være 6 mdr., men yderligere effekt kan ses ved længere varighed op til 12 mdr.

Evidens III

Postoperativ behandling med GnRH analoger er undersøgt i to placebokontrollerede studier, hvoraf det ene ikke viste forskel på 3 måneders behandling med placebo og Leuprorelin og det andet viste signifikant længere tid før smerterecidiv men ingen indflydelse på opnåelse af graviditet af postoperativ Goserilin i 6 mdr. Disse taler også for mindst 6 mdrs. behandling med GnRH analoger – men hvorvidt man skal anbefale rutine brug af GnRH analoger postoperativt ved tilsyneladende radikal operation er fortsat uafklaret.

Recidiv efter behandlingsophør med GnRH analoger er hyppig – i følge RCOG i størrelses orden 37% for minimal sygdom og 74% for svær.

Dosisrekommendationer

Alle GnRH analoger kan principielt bruges til medicinsk behandling af endometriose. Påbegyndelse af behandling med GnRH-analoger bør ideelt ske i sidste del af lutealfasen fra ca. dag 21 i cyklus. Alternativt kan behandlingen påbegyndes inden for de første 3-4 dage i cyklus. Påbegyndelse af behandling midt i cyklus skal undgås på grund af risiko for udvikling af follikelcyster.

Følgende præparater har endometriose som registreret indikation og følgende dosisrekommendationer for behandling af endometriose i Lægemiddelkataloget.

Decapeptyl depot 3,75 mg i.m. eller s.c. hver 4. uge,
Enanton depot 3,75 mg s.c. hver 4. uge med start 1-5 cyklusdag,
Procren depot 3,75 mg s.c. hver 4. uge eller 11,25 mg s.c. hver 12 uge i begge tilfælde med start 1-5 cyklusdag,
Synarela 200 mikrogram (et pust) i det ene næsebor hver morgen og samme dosis i det andet næsebor hver aften med behandlingsstart på 21. cyklusdag eller alternativt indenfor de første 3-4 dage i cyklus.
Zoladex implantat 3,6 mg s.c. hver 4. uge.

Dosierekommendationerne er baseret på små studier, og der er ikke vist øget effekt af højere dosering, ligesom der ikke er fundet forskelle i relation til forskellige applikationsformer.

Evidens IIa

Evidens III

Bivirkninger

De analoger, som gives ved hjælp af næsespray, kan fremkalde tørhed og irritation af næseslimhinderne. Efter injektion kan ses lokale reaktioner. Pga den forbigående kortvarige forhøjelse af serum østrogen ved behandlings påbegyndelse kan smertegenerne kortvarigt accentueres.

I den efterfølgende hypoøstrogene tilstand vil kvinder, som behandles med GnRH-analoger kunne få østrogenmangelsymptomer i form af hestigninger, svedeture, tørhed i vagina samt nedsat libido. Endvidere kan mammae blive mindre. Ved langvarig behandling med GnRH analoger forekommer demineralisering af knoglerne (osteoporose). Denne bivirkning kan modvirkes ved add back behandling, se nedenfor. "Withdrawal"-blødning kan forekomme i løbet af de første få uger af behandlingen. Gennembrudsblødning kan forekomme senere i behandlingen.

Øvrige bivirkninger som kan ses angives at være: Hovedpine, irriterede øjne hos kontaktlinsebærere, svimmelhed, kvalme, opkastning, mavesmerter, nervøsitet, nedtrykthed, døsigthed, asteni, rygsmerter, ledsmerter, brystømhed og ændring i størrelse, vægtændring, acne, tør hud.

Ved behandling op til 6 måneder er knogletabet reversibelt
Det anbefales dog i alle tilfælde at give add back behandling med østrogen-gestagen i kombination eller evt. ren gestagenbehandling mhp bedring af livskvalitet, behandling af hedeture og forebyggelse af osteoporose

”Add back” behandling

GnRH analoger plus / minus add back terapi er sammenlignet i 7 studier.
De undersøgte præparater til add back er: Livial, Kliogest, Premarin 0,625 eller 1,25 mg kombineret med 5 mg norethisteron daglig og Østradiol plaster 25 mikrogram 2 gange per uge + 5mg peroral MPA daglig. Endvidere ren gestagen som add-back: MPA 100 mg/dag og Norethisteron 5mg eller 10 mg daglig

I ingen af disse studier var der signifikant forskel i effekt mellem grupperne med og uden add back. Derimod var der signifikant forskel mht. bivirkninger. Uden add back behandling ses signifikant større tab i knoglemineralindhold, og med Premarin flere med recidiv af smerter ved den højeste dosis østrogen.

Evidens 1b

Der er adskillige case-reports i litteraturen (+20) på endometrioid adenocarcinomer opstået i residual endometriose efter hysterektomi og BSO med efterfølgende ren østrogen terapi og endvidere rapporter om recidiv af endometriose med denne behandling. Der er dog også rapporteret recidiv af endometriose efter hysterektomi og BSO samt efterfølgende behandling med GnRH analog hos en patient som fik Tibolon som add back og efter 8 mdr. havde udviklet et 7 cm stort endometriom.

Evidens III

Der er ikke kontrollerede undersøgelser af ren østrogen som add back behandling. Denne behandling må dog frarådes pga mulig risiko for endometrie cancer og recidiv / cancer udvikling i residualt endometriosevæv.

Evidens IV

Der er ikke noget rationale for cyklisk add-back med kontinuerlig østrogen og cyklisk gestagen.

På denne baggrund anbefales kontinuerlig behandling med østrogen-gestagen eller evt. Tibolon som add-back ved behandling med GnRH analoger. Gestagen dominerede lavdosis østrogen kombinationer foretrækkes.
Mhp ren osteoporoseforebyggelse, men uden effekt på klimakterielle symptomer er add back med cyklisk intermitterende Etidronat i 6 mdr. også vist at revertere det GnRH analog inducerede knogletab.

Evidens 1b

Behandling med gestagener

Systemisk behandling med gestagen medfører afstødning af endometriet og efterfølgende atrofi. Gestagenterapi har den samme virkning på endometrioidt væv.

Kontinuerlig behandling med gestagen virker sammenlignet med placebo effektivt lindrende på dysmenoré, dyspareuni og kroniske underlivssmerter .

Kontinuerlig gestagenbehandling har ikke vist sig at være hverken mere eller mindre effektivt symptomlindrende sammenlignet med de øvrige hormonale behandlingsformer, men der savnes sammenlignende undersøgelser.

Evidens 1b

Cyklisk (lutealfase) behandling med gestagen har ingen virkning på de subjektive gener forbundet med endometriose.

Evidens 1b

Dosering: Kontinuerlig behandling med MPA 10-20 mg dgl., noretisteron 5-20 mg dgl. eller lynestrenol 5-10 mg dgl.

Behandlingsvarighed: Afhænger af bivirkninger og compliance. Herhjemme behandler man almindeligvis i perioder på 6 måneder, men længerevarende terapi anvendes også. Der savnes viden om uønskede virkninger og risici ved langtidsterapi.

Bivirkninger: Ses især ved store doser gestagen og derfor specielt i forbindelse med endometriosebehandling. De forekommende bivirkninger er påvirkning af lipidprofilen, kvalme, acne, hovedpine, vægtøgning, væskeophobning, brystspænding, humørsvingninger, vaginal tørhed og nedsat libido. Gennembrudsblødninger ses ikke sjældent. Problemet kan løses ved at holde 7 dages pause i den ellers kontinuerlige behandling med det resultat at endometriet afstødes.

Gestagenspiralen har den samme lindrende effekt på dysmenoré som p-piller .

Det skyldes primært reduktion af blødningsmængde og –varighed men muligvis også en gunstig virkning på receptorniveau i det endometrioidt væv nær genitalia interna. Der er rapporteret en vis gunstig effekt af gestagenspiralen på smerter som følge af rectovaginal endometriose

Evidens IIa

Evidens IV

P-pille-behandling

I den kliniske praksis er brug af kombinations p-piller til behandling af dysmenoré og endometriose udbredt. Præparaterne gives såvel konventionelt som kontinuerligt eller i 3-cyclus regimer. Epidemiologiske data tyder da også på, at brug af p-piller reducerer incidensen af endometriose. P-piller har den fordel frem for de andre medicinske præparater der benyttes til endometriose, at behandlingen ikke er tidslimiteret og at bivirkningerne er få.

Der er imidlertid overraskende lidt litteratur på området.

Der findes ingen placebo kontrollerede randomiserede undersøgelser af kombinations p-piller til behandling af endometriose.

Der findes kun 3 randomiserede kontrollerede, men ikke blinde, undersøgelser af kombinations p-piller (20-30 µg ethinylestradiol og 0,15 mg desogestrel eller 0,75 mg gestoden) versus henholdsvis GnRH-analog og Cyproteron acetat.

Konventionel behandling med kombinations p-piller var ligeså effektiv på pelvic pain og dyspareuni som GnRH-analog. P-piller reducerede signifikant graden af dysmenoré.

Evidens 1b

Kontinuerlig behandling med kombinations p-piller var ligeså effektiv på pelvic pain, dysmenoré og dyspareuni som Cyproterone acetate.

Evidens 1b

Præparater: Teoretisk en lavdosis gestagen domineret p-pille. Eneste i litteraturen undersøgte præparater er Etinylestradiol 20 µg i kombination med desogestrel 0,15 mg (Mercilon®, Novynette®) og 30 µg i kombination med gestoden 0,75 mg (Gynera®, Minulet®).

Dosering: Der findes ingen undersøgelser som sammenligner effekten af konventionel p-pille administration med kontinuerlig eller 3-cyclus behandling. Der er rapporteret om signifikant reduktion af dysmenoré ved skift fra cyklisk til kontinuerlig p-pille behandling. Der savnes således viden på området.

Evidens III

Kontraindikationer: Som ved hormonale kontrceptiva.

Bivirkninger: Som ved hormonale kontrceptiva.

Evidens 1b

Ved kontinuerlig p-pille behandling er der rapporteret om pletblødninger hos 44% og gennembrudsblødninger hos 10% over 6 måneder mens der over 2 år er rapporteret tal på henholdsvis 36% og 26%. Ved gennembrudsblødninger under kontinuerlig behandling anbefales det at afbryde behandlingen i 7 dage.

Evidens III

Postmenopausal hormonbehandling af endometriosepatienter

Endometriose regredierer efter menopausen, når den endogene østrogenproduktion i ovarierne ophører. Anbefalinger vedrørende hormon-behandlingsregimer hos patienter med tidligere endometriose baserer sig hovedsagelig på case rapporter og på studier af hormonbehandling i forbindelse med behandling med GnRH analoger.

Der findes ingen kontrollerede langtids studier over hormonbehandling til endometriose patienter. Ved svære klimakterielle gener hos endometriose patienter anbefales (lavdosis) gestagendomineret kontinuerlig østrogen-gestagen behandling – også til patienter der har gennemgået hysterektomi og BSO for endometriose, selvom der er foretaget tilsyneladende radikal operation.

Evidens III-IV

Konklusion

Der foreligger ingen undersøgelser som sammenligner alle fire behandlingsmodaliteter. Derimod findes der randomiserede undersøgelser, som sammenligner de enkelte behandlinger to og to indbyrdes eller med placebo. Mange af sammenligningerne er med Danazol, som nu kun sjældent bruges pga stoffets bivirkningsprofil.

Kombinations-p-piller, kontinuerlig gestagen, Danazol og GnRH analoger synes ligeværdige hvad angår behandlingseffekten på dyspareuni og pelvic pain.

**Recommendation
styrke A**

Kontinuerlig gestagenbehandling, Danazol og GnRH-analog synes at være mest effektivt til dysmenoré idet der, i modsætning til hvad der er tilfældet med p-piller, skabes en amenorøisk tilstand. Dog opnås en betydelig reduktion af dysmenore under p-pille behandling og sikkert også ved anvendelse af gestagen-spiral, hvilket formodentlig skyldes reduktion i blødningslængde og styrke.

Recidivfrekvensrisikoen er betydelig ved ophør af behandling. Den er den samme for alle behandlingsregimers vedkommende og det gælder generelt, at jo længere behandlingstid, jo længere tid til recidiv efter ophør med behandlingen.

Hormonal behandling alene har ingen gavnlige effekt på sub-/infertilitet.

Afgørende for valg af præparat vil således være :

- bivirkningsprofil
- compliance
- pris
- eventuel succes / fiasko af tidligere behandling

Herudover bør der tages hensyn til patientens alder, sygdomsvarighed og sværhedsgrad.

Det findes hensigtsmæssigt at ganske unge kvinder mistænkt for eller med en verificeret endometriose forsøges behandlet primært med kombinations-p-piller evt. med længere end månedlig cyklus velvidende at dette næppe medfører fuldstændig symptomlindring.

Denne behandling kan også overvejes som profylakse hos unge kvinder med arvelig disposition (grad I slægtning) til endometriose.

**Recommendation
styrke D**

I forbindelse med omfattende kirurgisk revision af endometriose efterbehandler man herhjemme ofte med GnRH analoger i 3 til 6 måneder. Det anbefales at give samtidig add back behandling med lavdosis kontinuerlig kombineret østrogen-gestagen substitution.

**Recommendation
styrke D**

Hos postmenopausale kvinder med tidligere endometriose og behov for hormonsubstitution anbefales kontinuerlig østrogen-gestagen behandling helst gestagen domineret også selvom kvinden tidligere er hysterektomeret, idet ren

østrogenbehandling både kan forårsage recidiv af endometriose og udvikling af endometrioidt adenocarcinom i residualt endometriosevæv.
(Ref. 40-62)

8. Infertilitet

I det følgende gennemgås henholdsvis håndteringen af minimal/mild, moderat/svær endometriose og endometriomer hos patienter med ønske om graviditet.

Svær endometriose med adhærencer medfører ofte infertilitet.

Betydningen af mindre endometriosefoci er mere usikker.

Behandling af minimal/mild endometriose (rAFS I-II).

- Infertile kvinder, som får påvist minimal/mild endometriose ved laparoskopi, bør have reseceret så meget af endometriosen som muligt. Herefter bør de henvises til stimulationsbehandling og homolog intrauterin insemination(IUI-H)

Evidens 1b

Baggrund:

Marcoux et al. udførte i 1997 en randomiseret multicenter undersøgelse af 341 infertile kvinder, som fik påvist minimal/mild endometriose i forbindelse med diagnostisk laparoskopi p.g.a. uforklaret infertilitet. Halvdelen fik reseceret så meget endometriose som muligt, resten blev ikke behandlet. Det spontane forløb observeredes herefter i 36 mdr. Man fandt en signifikant højere kumuleret graviditetsrate på 37,5% og en kumuleret ongoing graviditetsrate på 31% i den behandlede gruppe, sammenlignet med 22,5% og 18% i den ubehandlede gruppe.

Infertile ubehandlede kvinder med minimal/mild endometriose har en 36 måneders kumulativ graviditetsrate på 0,20 ifølge *Collins, 1995*, hvilket er i overensstemmelse med *Marcoux's* resultater.

Berube et al., 1998, fandt i en prospektiv kohorteundersøgelse, at kvinder med minimal eller mild endometriose bør observeres op til 12 mdr. efter operation, idet man fandt, at disse kvinders fekunditet ikke er signifikant lavere end hos kvinder med uforklaret infertilitet. Andre er uenige i denne konklusion. Der er således data der tyder på, at den bedste fremgangsmåde ved konstateret mild endometriose er at behandle med IUI. Ved en randomiseret kontrolleret prospektiv undersøgelse mellem observation og IUI kombineret med ovariestimulation omfattende 311 cykli hos 103 par med laparoskopisk verificeret mild endometriose som eneste infertilitetsfaktor opnåedes fødsel i 14 af 127 (11%) af behandlingscykli mod 4 af 184 (2%) cykli, hvor man kun observerede, (P=0,002) Odds ratio 5,6 til fordel for COH og IUI. Behandlingsgruppen gennemgik 4 IUI behandlinger gennemsnitligt 5,4 ± 4,9 måneder efter laparoskopien, patienter i observationsgruppen blev observeret gennemsnitligt 6,9 ± 5,8 måneder postoperativt og 4 cykli frem (N.S) (*Tummon 1997*)

Behandling af moderat/svær endometriose (rAFS III-IV).

- Tilfældigt fund af endometriose ved laparoskopi hos infertile kvinder: Forandringerne bør reseceres i videst muligt omfang (debulking).

Evidens III

- Infertile kvinder med moderat til svær endometriose påvist ved operation bør henvises til IVF-behandling.

Evidens III

- Er der tegn på recidiv efter tidligere operation, bør de ligeledes henvises til IVF frem for ny kirurgisk behandling, medmindre de har symptomer, der indikerer kirurgi.

Evidens III

Baggrund:

Kodama et al., 1996, retrospektiv undersøgelse af IVF behandling versus observation efter diagnosticering af endometriose ved laparoskopi: 60 patienter blev IVF-behandlet inden for 6 mdr. efter operation, 58 patienter blev blot observeret i samme periode. Den kumulative graviditetsrate var 62% i IVF-gruppen sammenlignet med 43% i kontrolgruppen (ikke signifikant). Tog man højde for alder og endometriosis sværhedsgrad gav IVF-behandling en bedre prognose hos patienter > 32 år og/eller grad III og IV endometriose (52% versus 27%).

Pagidas et al, 1996, retrospektiv undersøgelse: 41 kvinder, tidligere kirurgisk behandlet for grad III og IV endometriose uden opnåelse af graviditet, 23 blev IVF-behandlet, 18 blev re-opereret og herefter observeret. 33% i IVF-gruppen konciperede efter 1.IVF behandling. I alt knapt 70% havde opnået graviditet efter op til 2 IVF-behandlinger, mens den observerede gruppe havde en kumuleret graviditetsrate på 24% efter 9 mdr's observationstid.

Endometriose og risiko for abort.

Meta-analyse på basis af kontrollerede prospektive studier finder ingen evidens for, at endometriose er associeret til øget risiko for spontan abort, ej heller for at medicinsk eller kirurgisk behandling af endometriose nedsætter den spontane abort rate. (Vercammen EE, D'Hooghe TM. Semin Reprod Med 2000;18(4):363-8).

Evidens Ia

Effekten af tilstedeværelse af endometriose på IVF-resultaterne:

- Det er ikke muligt ud fra de foreliggende undersøgelser at udtale sig om hvorvidt endometriosepatienter har samme chance som andre infertile patienter for opnåelse af graviditet og fødsel efter IVF-behandling, når der er transfereret embryoner.

Baggrund:

Norenstedt et al, 2001, retrospektiv undersøgelse: 26 kvinder med endometriose overfor 125 kvinder uden kendt kvindelig infertilitet (ren mandlig faktor), alle behandlet med IVF/ICSI, lang protokol. Resultater: Total FSH dosis signifikant højere, flere stimulationsdage, lavere delingsrate hos kvinderne med endometriose. Ingen signifikant forskel på implantationsraten og graviditetsraten på de to grupper.

Minguez et al., 1997, undersøgte par i ICSI behandling i en retrospektiv case-control us og sammenlignede resultaterne hos kvinder med endometriose (101 cykler) og kvinder uden (879 cykler). Man aspirerede signifikant færre oocytter i gruppen med endometriose (P 0 0,004), men fandt ingen forskel i hverken fertiliserings- eller graviditets- eller implantationsrate. I modsætning hertil fandt Simon C et al. (1994), i en retrospektiv case-control us, at endometrioseptt (96 cykler) havde signifikant nedsat

graviditetsrate/cyklus ($P < 0,0004$), samt per transferering ($P < 0,002$) og nedsat implantationsrate, ($P < 0,003$) sammenlignet med kvinder med tuba faktor (96 cykler). Harlow et al., 1996, fandt nedsat fertiliserings- og delingsrate in vitro i ustimulerede cykli (51% vs. 73%, $p < 0,05$) og stimulerede cykli (57% vs. 82%, $p < 0,01$). Pellicer et al., 1998, undersøgte follikelvæskerne hos 24 kvinder med endometriose og hos 26 kontroller m.h.p. steroidkoncentration og embryonkvalitet. Man fandt forskelle i steroid-koncentrationerne i follikelvæskerne, men ingen forskel i embryonkvaliteten.

Forbehandling med GnRH analoger forud for IVF-behandling:

- Superlang nedregulering med GnRH analog i 4-6 mdr. synes at medføre flere oocytter, højere ongoing graviditetsrate og lavere abort risiko sammenlignet med almindelig lang og kort protokol.
- Som minimum bør disse patienter tilbydes lang protokol og formentlig vil en længerevarende nedregulering, f.eks. Zoladex® i 2 til 4 mdr. være optimalt.
- Man kan eventuelt give Add-back behandling til de kvinder, der har udtalte bivirkninger af nedreguleringen (Se afsnit vedrørende add-back).

Evidens IIb-III

Baggrund:

Marcus & Edwards, 1994, udførte en ikke-randomiseret undersøgelse af GnRH-behandling i superlang og almindelig lang eller kort behandling hos kvinder med endometriose grad III-IV. Gruppe 1 bestod af 69 kvinder, som blev behandlet enten i kort eller lang protokol og stimuleret med 225 IU hMG til hCG-dag. Gruppe 2 bestod af 15 patienter, som fik "superlang" nedregulering med Zoladex® hver 4. uge i 2-7 mdr., herefter stimuleret med hMG 225 IU til hCG, samt 20 patienter fra gr. 1, der efter negativ hCG ønskede at prøve superlang behandling. Resultater: "Superlang" nedregulering medførte:

- ingen reduktion i endometriomstørrelse
- et signifikant større hMG-forbrug
- signifikant flere fertiliserede oocytter
- signifikant højere graviditetsrate
- signifikant flere gemelli-graviditeter.

Chakravarty et al., præsenterede i London lignende resultater ved VIII. Verdenskongres om endometriose i februar 2002. Her nedregulerede man kvinder med moderat til svær endometriose efter randomisering i hhv. 6 mdr. og 2-3 uger forud for stimulationen.

Man fandt udover signifikant flere oocytter aspirerede, en signifikant højere kumulativ graviditetsrate (52% vs. 27%, $p < 0,05$) og signifikant lavere abortrate (12% vs. 33%) efter 3 IVF-behandlinger i gruppen med nedregulering i 6 mdr.

(I en RCT fra Korea fandt Kim et al., (1996), at i grupper med stadium III og IV endometriose medførte en ultralang nedregulering (minimum 6 uger) og efterfølgende stimulering med hMG eller FSH samt IUI og efterfølgende lutealfasestøtte ($n=20$) signifikant højere klinisk graviditetsrate per cyklus (50%) sammenlignet med almindelig lang protokol (26,8%) ($n=21$). I dette arbejde inseminerede man ptt med i gennemsnit 10 follikler!)

Endometriose og ægdonation.

- Infertile kvinder med svær endometriose og uden mulighed for anvendelse af egne æg egner sig udmærket som recipienter ved behandling med ægdonation.

Evidens III

- Kvinder med endometriose bør muligvis ikke anvendes som ægdonorer.

Evidens III

Baggrund:

Recipenter med stadium III og IV endometriose (n = 25) har samme implantationsrate, graviditetsrate og abortrate som recipienter uden endometriose (n = 33) (Diaz et al., 2000, case-control us).

Donoræg fra endometriosepatienter giver signifikant lavere implantationsrate (Pellicer et al., 1995).

I denne retrospektive case-control undersøgelse fandt man tillige nedsat antal blastomerer og øget frekvens af ”arrested embryos”

Behandling af endometriomer.

Tilstedeværelsen af mindre endometriomer synes ikke at have negativ indflydelse på IVF-resultaterne, og der er derfor ikke indikation for operativ behandling forud for IVF-behandling, medmindre kvinden har smerter.

Evidens III

- Det samme gælder for infertile kvinde uden symptomer, men med et eller flere større endometriomer.
- Der er således kun indikation for kirurgisk behandling i de tilfælde, hvor kvinden har symptomer, som skønnes at kunne afhjælpes ved et sådant indgreb.
- Aspiration af endometriomer i forbindelse med ægudtagning medfører øget risiko for ovariel abscedering og bør så vidt muligt undgås.
- Ægudtagning hos patienter med endometriomer bør derfor foregå med antibiotikaproylakse.

Evidens III

Evidens IV

Baggrund:

For og imod resektion af endometriosecyster forud for IVF-behandling:

Hvorvidt endometriomer bør fjernes forud for IVF behandling er kontroversielt. Cystektomi kan medføre tab af ovarievæv og heraf følgende udvikling af færre follikler efter FSH-stimulation. På den anden side er det fra flere sider hævdet, at tilstedeværelse af endometriomer tenderer til at medføre ringere resultat af IVF behandling (Yanoushpolsky, 1998). Der er dog ingen studier, der sammenligner resultaterne ved endometriomer, der operativt er fjernede eller punkterede med en kontrolgruppe med urørte endometriomer. Man kan heller ikke udelukke, at vækst af større endometriosecyster kan medføre destruktion af ovarievæv i en sådan grad, at det bliver vanskeligt at frembringe follikelvækst under stimulationsbehandlingen. Dette er dog ikke undersøgt.

Radikal laparoskopisk cystektomi og IVF:

Recidiv risikoen ved laparoskopisk cystektomi er 8 – 11% indenfor et år (Donnez 1996, Montanini 1996)

Flere retrospektive undersøgelser kunne tyde på, at patienter, der har fået foretaget cystektomi, opnår IVF resultater, der svarer til patienter med tubafaktor uden endometriose, hvad angår kliniske graviditetsrater (*Donnez 1996, Donnez, 2001, Canis, 2001*).

Tinkanen & Kujansuu (2000) har i en retrospektiv undersøgelse set på resultaterne af IVF-behandling af kvinder, der tidligere har fået udført resektion af endometriosecyste(r) forud for IVF-behandling. 55 kvinder var uden tegn på recidiv, (33 patienter var bilateralt reseceret, 22 unilateralt). Andre 45 kvinder havde tilstedeværende endometriosecyster under IVF-behandlingen (39 patienter med unilaterale og 6 med bilaterale endometriomer). 36 af de 45 havde tidligere fået foretaget resektion af endometriosecyster. Endometriomerne målte i gennemsnit 3 cm (range 1,5-7cm) i diameter.

I forbindelse med IVF-behandlingen fandtes ingen forskel i den totale mængde FSH anvendt til stimulation, ej heller i antal af oocytter aspireret, men kvinder med tilstedeværelse af endometriomer opnåede signifikant flere embryoner (mean 3,9) sammenlignet med kvinder uden recidiv af endometriomer (mean 2,8) ($p < 0.05$), og de respektive graviditetsrater per IVF cyklus var 38% og 22% (ej signifikant). Det konkluderes, at tilstedeværelse af endometriom ikke virker negativt på IVF resultater hos patienter opererede for endometriosecyster. Ved recidiv af endometriom under IVF behandling bør re-operation derfor undlades.

Ikke cystektomerede endometriompatienter og IVF:

I et prospektivt case control studie aspirerede *Yanoushpolsky (1998)* endometriomer hos 45 IVF patienter ved ægudtagningen. Kontrolgruppen var 57 IVF patienter uden cyster. I endometriom-gruppen var abortraten (heri indregnet biokemiske graviditeter) 47% (8 af 37 graviditeter) mod 14% (3 af 56). Forskellen var signifikant ($p < 0,04$). Hvorvidt forskellen i aborter skyldes tilstedeværelsen af endometriomer under behandlingen eller endometriomaspirationen per se besvares ikke af undersøgelsen.

I et observationelt studium hvor 117 patienter med laparoskopisk verificeret endometriose blev fulgt i 3 år efter danazol behandling uden anden behandling, var der ingen forskel i graviditetsrater mellem de 42 patienter med og de 75 uden endometriomer. Endometriomstørrelsen var gennemsnitligt $4,5 \text{ cm} \pm 1,5 \text{ cm}$ (*Ishimaru, 1994*). Det er ikke oplyst hvor stor abortraten var.

Isaacs (1997) sammenlignede i et retrospektivt studium af IVF resultater blandt 108 endometriose patienter henholdsvis med (24) og uden endometriomer (84). Synlige endometriomer blev aspirerede ved ægudtagningen. Der var ingen forskel antal oocytter, antal transfererede embryoner eller kliniske graviditeter, men det er ikke oplyst hvorledes endometriose diagnosen blev stillet eller om der var forskel på andelen af patienter, der gennemgik deres første IVF cyklus i de to grupper.

Enkelte kasuistiske meddelelser anfører risiko for ovariel abscedering ved aspiration af endometriomer i forbindelse med ægudtagning ved IVF (*Padilla, 1993, Younis, 1996*).

(ref. 63-92)

9. Organisation

Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning vedrørende specialeplanlægning og lands- og landsdelsfunktioner i sygehuvæsenet anbefales det at behandlingen af lette og moderate tilfælde af endometriose samles et sted i hvert amt, mens patienter med svær eller avanceret endometriose (rectovaginal endometriose, retroperitoneal - eller tarmendometriose) behandles på de to afdelinger i Danmark med landsdelsfunktion indenfor området.

Kirurgi/ postoperativ behandling ved amtsafdeling

Der er kun få arbejder der belyser dette. Prognosen bliver formentlig ikke forringet af at patienten først forsøges opereret på stamafdeling.(37)

Evidens III

Det syntes dog ikke rimeligt at patienten skal gennemgå multiple indgreb, før henvisning til specialiseret afdeling. Hvert nyt indgreb giver risiko for anæstesi og operative komplikationer, tromboemboli, lang rekreation m.m..

Da der ikke er på vist kurativ effekt af den postoperative behandling, kan den og den videre kontrol foregå ved stamafdelingen. (38,39)

Evidens I-Ib

Tværfaglige teams

Afdelinger, som ønsker at varetage udredning og behandling af patienter med Endometriose, bør have mulighed for at søge supplerende hjælp og vejledning hos andre specialer, personalegrupper og paramedicinsk personale.

Et tværfagligt team på amts- eller landsdelsniveau bør bestå af følgende:

- gynækologer med speciel interesse i endometriose
- gastro-intestinalkirurger
- stomiklinik med "stomi-sygeplejersker"
- urologer
- fysioterapeuter
- diætister
- endometrioseforeningen

10. Referenceliste

1. RCOG;Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Clinical Green Top Guidelines: The Investigation and Management of Endometriosis. London: RCOG Guidelines (24) valid until July 2003.
2. Mahmood T, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. Human Reprod 1991;6:544-9
3. O'Connor DT. Endometriosis. IN:Current views in obstetrics and gynecology. Edinburgh:Churchill Livingstone, 1987.
4. Moen MH, Schei B. Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. Acta Obstet Gynecol Scand 1997;76:559-62
5. Kempers, R. D., Dockerty, A. B. et al. Significant postmenopausal endometriosis. Surg. Gynecol. Obstet., 1960, 111: 348 - 356.
6. Walter A, Hentz JG, Magtibay PM, Cornella JL, Magrina JF. Endometriosis: Correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. Am J Obstet Gynecol 2001;184:1407-13.
7. Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, Olive D, Samuels S, Vercellini P. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. Fertil Steril 2001;76:929-35.

8. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertil Steril* 1996;65:280-7
9. Ben WJ, Bayram N, Lijmer JG, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998;70:1101-8
10. Kinkel K, Chapron C, Balleyguier C, Fritel X, Dubuisson JB, Moreau JF. Magnetic resonance imaging characteristics of deep endometriosis. *Hum Reprod* 1999;14: 1080-6.
11. Moen, M.H. Is a long period without childbirth a risk factor for developing endometriosis? *Hum. Reprod.* 1991, 6: 1404 - 1407.
12. Koninckx, P.R., Martin, D.C. Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? *Fertil. Steril.* 1992, 58: 924 - 928.
13. Busacca 1998
14. Busacca 1999
15. Redwine 2002
16. Parazzini 1999
17. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian collaborative group on endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217-22.
18. Martin, D. Rationale for surgical treatment of Endometriosis. *Endometriosis: Advanced Management and Surgical Techniques.* Springer-Verlag. 1995. New York/Berlin.
19. Rowland, R., Langman, JM. Endometriosis of the large bowel: a report of 11 cases. *Pathology* 1989, 21 (4): 259-265.
20. Cameron, IC., Roger, S. et al. Intestinal endometriosis: presentation, investigation, and surgical management. *Int. J. Colorectal Dis.* 1995, 10 (2); 83-86.
21. Urbach, DR., Reedijk, M. et al. Bowel resection for intestinal endometriosis. *Dis. Colon Rectum*, 1998, 41 (9): 1158-1164.
22. Possover, M., Diebolder, H. et al. Laparoscopically assisted vaginal resection of rectovaginal endometriosis. *Obstetric & Gynecology* 2000, 96 (2): 304-307.
23. Yantiss, Rk., Clement, PB. et al. Endometriosis of the intestinal tract: a study of 44 cases of a disease that may cause diverse challenges in clinical and pathologic evaluation. *Am. J.Surg. Pathol.* 2001, 25(4): 445-454)
24. Redwine, DB., Wright, JT. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. *Fertil Steril.* 2000, 76(2): 358-365. Price, D.T. et al:
25. Vesical Endometriosis Report: Report of two cases and review of the literature, *Urology*, 48, 639 - 643, 1996.
26. Buttram V, Reiter R, Ward S. Treatment of endometriosis with danazol: report of a 6-year prospective study. *Fertil Steril* 1985;43:353-60.
27. Shaw RW, The role of GnRH analogues in the treatment of endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:9-12.
28. Bateman BG, Kolp LA, Mills S. Endoscopic versus laparotomy management of endometriosis. *Fertil Steril* 1994;62:690-5.

29. Catalono GF, Marana R, Caruana P, Muzii L, Mancuso S. Laparoscopy versus microsurgery by laparotomy for excision of ovarian cysts in patients with moderate or severe endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996;3:267-70.
30. Canis M, Broughizane S, Loh FH. Techniques for ablation and excision of endometriosis. In Shaw, RD. (ed.) *Endometriosis current understanding and management*. Blackwell Science, Oxford, pp. 248-263.
31. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Rep* 1996;11:641-6.
32. Sutton Cj, Ewen SP, Jacobs SA, Whitelaw NL. Laser laparoscopic surgery in the treatment of ovarian endometriomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1997;4:319-323.
33. Jones KD, Sutton CJG. Endometriotic cysts: the case for ablative laparoscopic surgery. *Gynecol Endosc* 2002;10:1-8.
34. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatment of endometriomas: cystectomy versus drainage and koagulation. 1998;70:1176-80.
35. Saleh A, Tulandi T. Reoperation after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas by excision and fenestration. 1999;72:322-4.
36. Busacca M, Marana R, Caruana P, Candiani M, Muzii L, Calia C, Bianchi S. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Am J Obstet Gynækol* 1999;180:519-23.
37. Paulson J D 2001
38. Parazzini F 1994
39. Muzii L 2000
40. Lægemiddelkataloget 2002-08-06
41. Speroff L, Glass R, Kase N: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* 6 edition 1999.
42. Shaw RW *Endometriosis – Current Understanding and Management* Blackwell Science Ltd. 1995
43. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotropin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
44. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
45. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pain associated with endometriosis (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
46. Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
47. Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue3, 2002. Oxford: Update Software.
48. Adamson GD *AmJOG* 1997, 177(6) 1413-8

49. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, De Marinis S, Calia C, Candiani M, Vignali M.: Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001 Nov; 16(11) 2399-402
50. Farquhar CM: Clinical review, Extracts from "Clinical Evidence" , Endometriosis. *BMJ* 2000; 320: 1449-52
51. Farquhar C, Sutton C. The evidence for the management of endometriosis. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 1998;10(4):321-332.
52. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 485-8.
53. Franke HR, van de Weijer PH, Pennings TM, van der Mooren MJ Gonadotrophin-releasing hormone plus "add back" hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis, prospective randomised placebo-controlled doubleblind trial. *Fertil Steril* 2000 Sep;74(3):534-9
54. Frontino P, Vercellini P, De Giorgi B, Zaina A, Pisacreta P, Crosignani PG. Continuous use of oral contraceptive (OC) for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea not responding to cyclic pill regimen (abstract). *Fertility and Sterility*. 2002; 77(2):S23-24.
55. Parrazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L, Moroni S, Ardovino I, Struzziero E, Falsetti L, Bianchi A, Bracco G, Pellegrini A, Bertulesi C, Romanini C, Zupi E, Massobrio M, Guidetti D, Troiano L, Beretta P, Franchi M. Estrogen vs. gonadotrophin agonists plus estroprogestin in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. *Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88(1):11-4.
56. Prentice A: Clinical Review "Regular review" Endometriosis. *BMJ* 2001; 323:93-95
57. Shaw R.W. and Zoladex endometriosis study team. *Fertil Steril* 1992;58:265-72.
58. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertility and Sterility*. 1993;60(1):75-79.
59. Vercellini P, Crosignani PG., Gadini 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 Gynecol* 1999 Jul; 106(7): 672-7
60. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999; 72: 505-8.
61. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2002;77(1):52-61.
62. Waller KG, Shaw RW Gonadotrophin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long term follow-up. *Fertil Steril* 59:511,1993

63. Al-Azemi M, Bernal AL, Steele J, Gramsbergen I, Barlow D, Kennedy S. Ovarian response to repeated controlled stimulation in in-vitro fertilisation cycles in patients with ovarian endometriosis. *Hum Rep* 2000;15(1):72-5.
64. Berube S, Marcoux S, Langevin M, Maheux R. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. The Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *Fertil Steril* 1998 Jun;69(6):1034-41
65. Canis M, Pouly JL, Tamburro S, Mage G, Wattiez A, Bruhat MA. Ovarian response during IVF embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of > 3cm in diameter. *Hum Rep* 2001;16(12):2583-6.
66. Chakravarty BN, Goswami SK, Kabir SN. Effect of long GnRH-agonist hormonal suppression on IVF-ET treatment in stage-III (moderate) or stage-IV (severe) grades of endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2002 Feb;77 Suppl 1:S13.
67. Diaz I, Navarro J, Blasco L, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study, *Fertil Steril* 2000 Jul;74(1):31-4
68. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Rep* 1996;11:641-6.
69. Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotrophin? *Fertil Steril* 2001;76(4):662-5.
70. El-Yahia AW. Laparoscopic evaluation of apparently normal infertile women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1994 Aug;34(4):440-2.
71. Geber S, Paraschos T, Atkinson G, Margara R, Winston RML. Results of IVF in patients with endometriosis: the severity of the disease does not affect outcome, or the incidence of miscarriage. *Hum Rep* 1995;10:1507-11.
72. Harlow CR, Cahill DJ, Maile LA, Talbot WM, Mears J, Wardle PG, Hull MG. Reduced preovulatory granulosa cell steroidogenesis in women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Jan;81(1):426-9.
73. Isaacs JD, Hines RS, Sopelak VM, Cowan BD. Ovarian endometriomas do not adversely affect pregnancy success following treatment with in vitro fertilisation. *J Assist Reprod Genet* 1997;14(10):551-3.
74. Ishimura T, Masuzaki H, Samejima T, Fujishita A, Nakamura K, Yamabe T. Influence of ovarian endometrioma on fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:541-5.
75. Jain S, Dalton M. Chocolate cysts from ovarian follicles. *Fertile Steril* 1999; 72(5):852-6.
76. Kodama H, Fukuda J, Karube H et al. Benefit of in vitro fertilization treatment for endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1996; 66 (6): 974-79.

77. Marcus SF & Edwards RG. High rates of pregnancy after long-term down-regulation of women with severe endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 71 (3): 812-17.
78. Minguez Y, Rubio C, Bernal A, Gaitan P, Remohi J, Simon C, Pellicer A. The impact of endometriosis in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection because of male infertility. *Hum reprod* 1997; 12: 2282-5
79. Norenstedt SN, Linderth-Nagy C, Bergendal A, Sjoblom P, Bergqvist A. Reduced developmental potential in oocytes from women with endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 2001 Dec;18(12):644-9.
80. Padilla SL. Ovarian abscess following puncture of an endometrioma during ultrasound-guided oocyte retrieval. *Hum Rep* 1993;8(8):1282-3.
81. Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, Remohi J, Simon C. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1995 Dec;10 Suppl 2:91-7
82. Pellicer A, Valbuena D, Baet C, Albert C, Bonilla-Moles F, Remohi J, Simon C. The follicular endocrine environment in stimulated cycles of women with endometriosis: steroid levels and embryo quality. *Fertil Steril* 1998 Jun;69(6):1135-41.
83. Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarin JJ, Remohi J, Pellicer A. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9:725-9.
84. Strathy JH, Molgaard CA et al. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982; 38:667-72.
85. Tanbo T, Omland A, Dale PO, et al. In vitro fertilization/embryo transfer in unexplained infertility and minimal peritoneal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 539-43
86. Tinkanen H, Kujansuu E. In vitro fertilization in patients with ovarian endometriomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:119-22.
87. Tummon IA, Asher LJ, Martin JSB, Tulandi T. randomised controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68:8-12.
88. Vercammen EE, D'Hooghe TM. Endometriosis and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18(4):363-8
89. Vercellini P, Aimi G, De Giorgio O, Maddalena S, Carinelli S, Crosignani PG. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(9):1018-21.
90. Yanouhpolsky EH, Best CL, Jackson KV, Clarke RN, Barbieri RL, Hornstein MD. Effects of endometriomas on oocyte quality and gravidity rates in in vitro fertilisation cycles: a

- prospective, case-controlled study. *J Assist Reprod Genet* 1998;15(4):193-7
91. Younis JS, Ezra Y, Laufer N, Ohel G. Late manifestation of pelvic abscess following oocyte retrieval for in vitro fertilization, in patients with severe endometriosis and ovarian endometriomata. *J Assist Reprod Genet* 1997;14(6):343-6.
 92. El-Yahia AW. Laparoscopic evaluation of apparently normal infertile women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1994 Aug;34(4):440-2.
 93. Speciale planlægning og lands-landsdelsfunktion i sygehusvæsenet. *Sundhedsstyrelsen* 2001:32-33.