



DSOG

Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik

Kliniske guidelines ~ Gynækologi

Endometriose

Forfattere

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
Annette Tønnes Pedersen
Elin Poulsen
Lisbeth Tollund
Lian Ulrich
Jørn Aagaard

Korrespondance

Bjarne Rønde Kristensen. Bjkr@Shf.Fyns-
Amt.Dk

Status

Første udkast:	September 2002
Diskuteret på Hindsgavl mødet:	September 2002
Korrigeret udkast:	September 2003
Endelig guideline:	November 2003
Guidelines skal revideres senest:	September 2006

Indholdsfortegnelse

Indledning	side 2
Resumé af kliniske rekommandationer	side 2
Litteratursøgningsmetode	side 3
	side 4
	side 8
	side 14
	side 19
	side 21
Referencer	side 22
Appendiks	side 30

Indledning

Baggrund

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

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 postmenopausal endometriose er der ingen symptomer. (5)

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 specificitet og dermed meget begrænset værdi ved udredning, dog muligt effektmål ved behandlingsmonitorering(8,9) Transvaginal ultralyd (TVS) er specielt anvendelig ved diagnosticering af endometriomer(7), og MR-scanning er brugbart ved karakteristisk af rectovaginale manifestationer, større endometriose-affektioner og ved extrapelvin beliggenhed (9)

Definitioner

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.

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. (Se appendix)

Afgrænsning af emnet

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.

Resumé af kliniske rekommandationer

- | | |
|--|----------|
| 1. Unge kvinder mistænkt for eller med en verificeret endometriose forsøges behandlet primært med kombinations-p-piller evt. med længere end månedlig cyklus | D |
| 2. Kombinations-p-piller, kontinuerlig gestagen og GnRH analoger synes ligeværdige hvad angår behandlingseffekten på dyspareuni og pelvic pain | A |

3.	Kontinuerlig gestagenbehandling og GnRH-analog synes at være mest effektivt til dysmenoré	A
4.	Hormonal behandling alene er primært symptomatisk behandling af smerter ved endometriose	D
5.	Hvor smerteproblemet ikke lader sig behandle med P-piller bør der tilbydes operativ behandling.	B
6.	Hvor infiltrerende endometriose giver stenosesymptomer fra tarm eller ureteres, er der indikation for operativ behandling.	B
7.	Avanceret endometriosekirurgi er ikke indiceret alene på baggrund af infertilitet	D
8.	Ved infertilitet bør peritoneal endometriose destrueres i det omfang, dette kan foretages uden forhøjet operativ risiko	B
9.	Oophorectomi bør ikke foretages på baggrund af endometriose hos kvinder med fertilitetsønske	D
10.	Infertile kvinder med moderat til svær endometriose påvist ved operation bør henvises til IVF-behandling.	C
11.	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.	D
12.	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.	C
13.	Operation af endometriosepatienter bør forestås af gynækologer med særlig interesse i og erfaring med endometriosekirurgi.	D

Litteratursøgningsmetode

Problemstilling

Kirurgisk behandling af endometriose

Endometriose forekommer dels i en peritoneal form, hvor man regner med retrograd menstruation med implantation af vitale endometriefragmenter som en sandsynlig patogenetisk faktor dels i en dybt infiltrerende form.

De milde peritoneale endometrioseformer forekommer formentlig hos over 20 % af normalbefolkningen, og må hos den asymptomatiske kvinde betegnes som et normalfund (1,2). Mere udbredt peritoneal endometriose ses sjældnere, men kan også forekomme hos patienter uden smerteproblem, f. eks i forbindelse med fertilitetsudredning. Hos patienter med smerter er der påvist signifikant effekt af laserevaporation i et prospektivt randomiseret placebokontrolleret studie, som inkluderede patienter med AFS stadie 1-3, hos 80 % af patienterne, med en recidivrate over 5 år på ca 20 % (8).

Den dybt infiltrerende endometriose betragtes af mange som en videreudvikling af den peritoneale form, på basis af et invasivt vækstmønster (3,4), og forekommer hyppigst svarende til de sacrouterine ligamenter og det rectovaginale septum, og giver her anledning til dyb dyspareuni, . Der kan være infiltration af ureteres. Mere sjældent forekommer affektion af blærevæggen, samt tarmendometriose udenfor det lille bækken, men endometrioseinfiltrater er beskrevet i næsten enhver anatomisk lokalisation. Svarende til bugvæggen ses hyppigst forekomst i cicatricer, typisk efter sectio, hvor peroperativ implantation er en sandsynlig forklaring. (5)

Der er meget ufuldstændig viden omkring vækstmønsteret for såvel peritoneal som dybt infiltrerende endometriose, og vi ved således ikke hvor stor risikoen i det enkelte tilfælde er for progression. Det er velkendt, at selv store infiltrater kan ses som tilfældigt fund, uden væsentlige subjektive symptomer.

- Hvor peritoneal eller infiltrerende endometriose ikke giver subjektive symptomer og ikke truer organfunktion, er der med den aktuelle viden ikke indikation for kirurgisk behandling. Man bør imidlertid være opmærksom på risikoen for fortsat vækst af et påvist infiltrat, og f. eks.kontrollere de renale afløbsforhold.

Det er imidlertid også velkendt, at infiltrerende endometriose kan give anledning til ureterstenose, eventuelt med påvirket eller bortfaldet nyrefunktion, i nogle tilfælde uden subjektive symptomer (6,7, 15). Hvad gælder tarmaffektion vil symptomerne være vedvarende smerter, eventuelt med tegn til partiel stenose, og hos nogle med episoder med rectalblødning. Man vil i sidstnævnte tilfælde kun meget sjældent kunne påvise nogen blødningskilde (10,12).

Infiltrerende endometriose giver i sig selv anledning til ofte betydelige smerter, også hvor der ikke er påvirket organfunktion (6,7)

- Hvor infiltrerende endometriose giver stenosesymptomer fra tarm eller ureteres, er der indikation for operativ behandling.

Ved smerteproblem og/eller irritative symptomer (pollakisuri mm), men uden stenose, vil symptomerne hos en del patienter svinde ved konservativ, hormonal behandling (gestagen/monofasiske kontinuerte P-piller/GnRH analoger). Ved ophør vil symptomerne imidlertid recidivere hos flertallet af patienterne. Langtidsbehandling er kun realistisk for P-piller og til en vis grad gestagener, dog med forbehold for den mistanke, der er rejst for at gestagenbehandlingen kan vise sig at være forbundet med en øget risiko for mammacancer (9).

- Hvis patienten er velbefindende alene ved langtidsbehandling med P-piller uden uacceptable bivirkninger, og der ikke er risiko for organpåvirkning, er der ikke indikation for kirurgisk intervention.

Hos en ret betydelig patientgruppe er langtids hormonel behandling efter disse retningslinjer imidlertid ikke tilstrækkeligt til at opnå symptomkontrol. Der foreligger ingen randomiserede studier indenfor disse patientgrupper.

Endometriose lokaliseret til de sacrouterine ligamenter er den hyppigste lokalisation af infiltrerende endometriose. Excision fører til bedring hos mere end 80 %, med en recidivrate over 5 år på ca 20 %. Excision kræver særlig erfaring på grund af relationen til ureter og rectum.

For den rectovaginale endometrioses vedkommende tyder åbne serier på, at lokal excision fører til bedring hos 80 % af patienterne, med en recidivrate over 5 år på op mod 20 % (10). I nogle tilfælde er det operativt urealistisk at foretage lokal excision, og ved udtalte symptomer vil man her vælge lav anterior rectumresektion (10).

For blæreendometriosisens vedkommende tyder åbne behandlingsserier på, at excision fører til symptombedring hos 80 % (6,7). Der foreligger ingen langtidsopfølgning af denne gruppe

- Hvor smerteproblemet ikke lader sig behandle med P-piller, eventuelt med en primær periode i GnRH behandling, eller hvor disse behandlingsformer er forbundet med uacceptable bivirkninger, bør der ved peritoneal og/eller infiltrerende endometriose tilbydes operativ behandling. (II)

Når det gælder infertilitetsbehandling hos patienter med moderat til svær endometriose (AFS st 3-4), vil man kunne tilbyde IVF behandling med en graviditetschance nogenlunde svarende til patienter med tubarfaktor, og den operative risiko taget i betragtning er der således ikke indikation for avanceret endometriosekirurgi hos denne gruppe.

- Avanceret endometriosekirurgi er ikke indiceret alene på baggrund af infertilitet.

Ved milde former for endometriose tyder et åbent randomiseret studie (16) på, at destruction/excision indebærer en bedre spontan graviditetschance (i alt 341 patienter, opfølgning 18 måneder, ingen behandling vs destruction: 17 % vs 32 % graviditet). Studiet er dog blevet kritiseret for det forhold, at patienternes viden om den foretagne behandling kunne påvirke den efterfølgende mulighed for etablering af graviditet via coitusfrekvens. Studiets resultater stemmer dog overens med de tilgængelige åbne behandlingsserier.

- Ved infertilitet bør peritoneal endometriose destrueres i det omfang, dette kan foretages uden forhøjet operativ risiko (II)

Endometriosecyster i ovarierne repræsenterer muligvis i virkeligheden en invagination af et endometrioseelement fra ovarieoverfladen. Dette indebærer, at der ikke er en egentlig cystekapsel, og excision kan medføre et betydeligt tab af funktionel ovariesubstans (12). I kraft af mulighederne for IVF behandling bør man i videst muligt omfang bevare ovariesubstans, og indgreb bør foretages ved operatører med speciel erfaring. Oophorektomi på grund af endometriosecyster bør ikke foretages hos kvinder med fertilitetsønske.

I den største tilgængelige åbne behandlingsserie på 814 patienter er fundet, at laparoskopisk behandling i 2 tempi (initial tømning, 12 ugers GnRH behandling, second look laparoskopi med laserevaporation af cystekapslen) indebærer en recidivfrekvens på 8 % over 2-11 år. (13) Denne metode er imidlertid ikke afprøvet overfor andre behandlingsformer under kontrollerede former.

Excision af cysten er sammenlignet med destruktion med bipolar koagulation i et randomiseret studie omfattende 2x32 patienter. Excision fandtes signifikant bedre end koagulation målt på recidiv af smerter, dyb dyspareuni, samt opnåelse af graviditet.

- Excision bør foretrækkes frem for bipolar koagulation i den operative behandling af endometriosecyster (II)
- Oophorectomi bør ikke foretages på baggrund af endometriose hos kvinder med fertilitetsønske

Endometriosecyster i ovarierne kan ikke sikkert diagnosticeres alene ved præoperativ ultralydundersøgelse, og bør derfor som hovedregel behandles på linje med andre ovariecyster. Dette indebærer, at disse patienter som hovedregel bør tilbydes laparoskopi. I særlige tilfælde kan man indtage en ekspekterende holdning, hvis der foreligger specielle forhold (vanskelige operative forhold, mange tidligere indgreb), hvor den kliniske vurdering med UL undersøgelse foretages af gynækologer med særlig erfaring.

I valget af operativ metode foretrækkes i dag laparoskopi frem for laparotomi på grund af den mindre tendens til adhærencedannelse. Specielt hos fertile kvinder bør åbne indgreb derfor høre til undtagelsen.

Resumé af evidens

1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

8.

9.

10.

Kliniske rekommandationer

1. Hvor periotoneal eller infiltrerende endometriose ikke giver subjektive symptomer og ikke truer organfunktion, er der med den aktuelle viden ikke indikation for kirurgisk behandling. Man bør imidlertid være opmærksom på risikoen for fortsat vækst af et påvist infiltrat, og f. eks. kontrollere de renale afløbsforhold. **D**
2. Hvor infiltrerende endometriose giver stenosesymptomer fra tarm eller ureteres, er der indikation for operativ behandling. **B**
3. Hvis patienten er velbefindende alene ved langtidsbehandling med P-piller uden uacceptable bivirkninger, og der ikke er risiko for organpåvirkning, er der ikke indikation for kirurgisk intervention **D**
4. Hvor smerteproblemet ikke lader sig behandle med P-piller, eventuelt med en primær periode i GnRH behandling, eller hvor disse behandlingsformer er forbundet med uacceptable bivirkninger, bør der ved peritoneal og/eller infiltrerende endometriose tilbydes operativ behandling. **B**

Endometriose	
5. Avanceret endometriosekirurgi er ikke indiceret alene på baggrund af infertilitet	D
6. Ved infertilitet bør peritoneal endometriose destrueres i det omfang, dette kan foretages uden forhøjet operativ risiko	B
7. Excision bør foretrækkes frem for bipolar koagulation i den operative behandling af endometriosecyster	C
8. Oophorectomi bør ikke foretages på baggrund af endometriose hos kvinder med fertilitetsønske	D
9.	
10.	

Problemstilling

Hormonal 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.

Hormonal behandling omfatter:

Kombinations-P-piller

Gestagener (f.eks. Norethisteron og Medroxyprogesteronacetat)

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

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 (47,58,61) af kombinations p-piller (20-30 mg 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.

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

Præparater: Teoretisk en lavdosis gestagen domineret p-pille. Eneste i litteraturen undersøgte præparater er Etinylestradiol 20 µg i kombination med desogetrel 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.

Kontraindikationer: Som ved hormonale kontrceptiva.

Bivirkninger: Som ved hormonale kontrceptiva.

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% (54,58,61). Ved gennembrudsblødninger under kontinuerlig behandling anbefales det at afbryde behandlingen i 7 dage.

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.

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

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 langtidssterapi.

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.

Et nyligt pilot studie viser at oplægning af levonova spiral i forbindelse med laparoskopisk operation for symptomgivende endometriose signifikant reducerede risikoen for efterfølgende dysmenoré fra 45% til 10% (94)

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

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 LHsekretionen

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 af review. 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.

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.

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.

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, døsighed, 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.

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.

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.

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.

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.

Konklusion

Der foreligger ingen undersøgelser som sammenligner alle hormonale 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 må betragtes som obsolet pga stoffets bivirkningsprofil.

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

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 amenoroisk 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 slægting) til endometriose.

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.

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)

Resumé af evidens

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.
- 9.
- 10.



Kliniske rekommandationer

1. Hormonal behandling alene er primært symptomatisk behandling af smerter ved endometriose, hvor der ikke er identificeret endometriomer eller

D

endometriose iseptum rectovaginale, som oftest ikke responderer tilfredsstillende på hormonal behandling	
2. Kombinations-p-piller, kontinuerlig gestagen, Danazol og GnRH analoger synes ligeværdige hvad angår behandlingseffekten på dyspareuni og pelvic pain	A
3. 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	A
4. 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	C
5. Hormonal behandling alene har ingen gavnlige effekt på sub-/infertilitet	D
6. 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.	D
7. 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.	D
8. 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	D
9.	
10.	

Problemstilling

Endometriose og endometriomer i forbindelse med infertilitet og assisteret reproduktion.

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)

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.gr.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 behandlingscykli (11%) mod 4 af 184 cykli (2%), 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).
- Infertile kvinder med moderat til svær endometriose påvist ved operation bør henvises til IVF-behandling.
- 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.

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 endometriosisens 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).

Effekten af tilstedeværelse af endometriose på IVF-resultaterne:

I en meta-analyse, (Barnhart et al., 2002), baseret på 22 arbejder, inkluderende 2377 IVF cykler hos kvinder med endometriose sammenlignet med 4383 cykler hos kvinder uden endometriose, fandt man, at

- Endometriose patienter fik høstet signifikant færre oocytter.
- Jo sværere endometriosen var, desto færre oocytter blev aspireret.
 - Graviditetsrate og implantationsrate var ligeledes nedsatte og korreleret til graden af endometriose.
 - Graviditetschancen fandtes 35% lavere hos kvinder med endometriose sammenlignet med kvinder uden endometriose.
- Konklusion vedr. hvorvidt behandling af endometriosen forud for IVF forbedrer IVF-resultaterne kan ikke drages af dette arbejde.
- Ingen af de involverede studier var randomiserede og kontrollerede!

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).

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 kumulativ 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!

Bemærkning: Det kan ikke udelukkes, at en superlang protokol vil give samme resultater i andre grupper af infertile kvinder, således at ovennævnte resultater ikke kun er forbeholdt kvinder med endometriose. (Lin).

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.
- Kvinder med endometriose bør muligvis ikke anvendes som ægdonorer.

Baggrund:

Recipienter 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.

- 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 antibiotikaproylaxse.

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 resekeret, 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 cm + 1,5 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 i 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).

Resumé af evidens

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.
- 9.



10.

Kliniske rekommandationer

1. 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) **A**
2. Tilfældigt fund af endometriose ved laparoskopi hos infertile kvinder: Forandringerne bør reseceres i videst muligt omfang (debulking). **C**
3. Infertile kvinder med moderat til svær endometriose påvist ved operation bør henvises til IVF-behandling. **C**
4. 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. **C**
5. 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. **C**
6. Som minimum bør disse patienter tilbydes lang protokol og formentlig vil en længerevarende nedregulering, f.eks. Zoladex® i 2 til 4 mdr. være optimalt **C**
7. Man kan eventuelt give add-back behandling til de kvinder, der har udtalte bivirkninger af nedreguleringen (Se afsnit vedrørende add-back). **C**
8. Infertile kvinder med svær endometriose og uden mulighed for anvendelse af egne æg egner sig udmærket som recipienter ved behandling med ægdonation. **C**
9. Kvinder med endometriose bør muligvis ikke anvendes som ægdonorer. **C**
10. 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. 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 antibiotikaproylaxse

D

Problemstilling

Organisation

Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning vedrørende specialeplanlægning og lands- og landsdelsfunktioner i sygehusvæsenet 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)

Det synes 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 påvist kurativ effekt af den postoperative behandling, kan den og den videre kontrol foregå ved stamafdelingen. (38,39).

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-intestinalkirurg
 - urolog
 - anæstesiolog
 - fysioterapeut
 - diætist
- og samarbejde med
- endometrioseforeningen

Resumé af evidens

1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

8.

9.

10.

Kliniske rekommandationer

1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

8.

9.

10.



Problemstilling

Resumé af evidens

1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

8.

9.

10.

Kliniske rekommandationer

1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

8.

9.

10.

Referencer

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.
- 21
29. Catalano 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 Gynecol* 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
- 22
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 placebocontrolled 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 23
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 GnRHagonist 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.
- 24
77. Marcus SF & Edwards RG. High rates of pregnancy after longterm 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 graviditetsrateegnancy rates in in vitro fertilisation cycles: a

25 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.

94. 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. *Fertility and sterility.* 2003; 80:305-309.

Her følger referencer til afsnittet "Kirurgisk behandling". Denne referenceliste vil blive integreret i ovennævnte ved den endelige redaktion :

1. Koninckx PR, Oosterlynck D, D'Hooghe T and Meuleman C, Deeply infiltrating endometriosis is a disease whereas mild endometriosis could be considered a non-disease. *Ann NY Acad Sci* **734** (1994), pp. 333–341.
2. Brosens IA, Is mild endometriosis a disease? Is mild endometriosis a progressive disease?. *Human Reprod* **9** (1994), pp. 2209–2211.
- 3.. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lasaffre E and Cornillie FJ , Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* **55** (1991), pp. 759–765.
4. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, Vicentini S, Pisacreta A and Giorgio Crosignani PG Deep endometriosis conundrum: evidence in favor of a peritoneal origin, *Fertility and Sterility*, Volume 73, Issue 5, May 2000, Pages 1043-1046
5. Aaberg C. Studier over endometriosisens klinik. Disp. Munksgaard, 1944.
6. Chapron C and Dubuisson JB, Laparoscopic management of bladder endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* **78** (1999), pp. 887–890.
7. Chapron C, Boucher E, Fauconnier A, Vieira M, Dubuisson J and Vacher-Lavenu M Anatomopathological lesions of bladder endometriosis are heterogeneous, *Fertility and Sterility*, Volume 78, Issue 4, October 2002, Pages 740-742
8. Farquhar C. Sutton C The evidence for the management of endometriosis, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, Volume 10, Issue 4, 1998, Pages 321-332
9. Beral Vand Million Women Study Collaborators Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study, *The Lancet*, Volume 362, Issue 9382, 9 August 2003, Pages 419-427
10. Redwine D Wright JT Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection, *Fertility and Sterility*, Volume 76, Issue 2, August 2001, Pages 358-365
11. C H. Nezhat, S Malik, J Osias, F Nezhat and C Nezhat Laparoscopic management of 15 patients with infiltrating endometriosis of the bladder and a case of primary intravesical endometrioid adenocarcinoma, *Fertility and Sterility*, Volume 78, Issue 4, October 2002, Pages 872-875

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

13 Donnez, J; Nisolle, M; Gillet, N; Smets, M; Bassil, S; Casanas-Roux, F Large ovarian endometriomas, *Human Reproduction*, Volume 11, 3, 1996, 641-646 .

14 Beretta P Franchi M Ghezzi Busacca M Zupi E Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation *Fertility and Sterility* 1998 70, 1176-1180

15. O. Acker, Y. Robert, F. Carpentier, D. Vinatier and M. Cosson Symptomatic bladder or ureteral endometriosis: report of 8 cases and review of the literature, *Annales de Chirurgie*, 128, 1, 2003, 34-39

16. Marcoux, R. Maheux and S. Berube, Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. The Canadian Collaborative Group on endometriosis. *New England Journal of Medicine* 337 (1997), pp. 217–222.

Her følger referencer til afsnittet “ Endometriose og endometriomer I forbindelse med infertilitet og assisteret reproduction . Denne referenceliste vil blive integreret i ovennævnte ved den endelige redaktion:

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.

Barnhart et al. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2002, 77 (6):1148-55.

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

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.

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.

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

Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Rep* 1996;11:641-6.

Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotrophin? *Fertil Steril* 2001;76(4):662-5.

El-Yahia AW. Laparoscopic evaluation of apparently normal infertile women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1994 Aug;34(4):440-2.

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.

Isaacs JD, Hines RS, Sopolak 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.

- 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.
- Jain S, Dalton M. Chocolate cysts from ovarian follicles. *Fertile Steril* 1999; 72(5):852-6.
- 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.
- Mahmood TA & Templeton AA. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reod* 1991; 6:544-9.
- 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.
- 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.
- O'Connor DT. Endometriosis. In: *Current views in obstetrics and gynecology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987.
- Padilla SL. Ovarian abscess following puncture of an endometrioma during ultrasound-guided oocyte retrieval. *Hum Rep* 1993;8(8):1282-3.
- 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
- 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.
- 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.
- 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
- Tinkanen H, Kujansuu E. In vitro fertilization in patients with ovarian endometriomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:119-22.
- 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.
- Vercammen EE, D'Hooghe TM. Endometriosis and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18(4):363-8
- 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.
- Yanouhpolksy EH, Best CL, Jackson KV, Clarke RN, Barbieri RL, Hornstein MD. Effects of endometriomas on oocyte quality and graviditetsrateegnancy rates in in vitro fertilisation cycles: a prospective, case-controlled study. *J Assist Reprod Genet* 1998;15(4):193-7
- 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.
- El-Yahia AW. Laparoscopic evaluation of apparently normal infertile women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1994 Aug;34(4):440-2.

Appendiks