

Titel

Behandling af Endometriomer hos kvinder uden aktuelt graviditetsønske

Forfattere:

Torur Dalsgaard, Dorte Hartwell, Ulla Breth Knudsen, Jens Kristensen, Christina Kruse, Povl Ladehoff, Henrik Lajer, Anette Lindhard, Kristine Loessl, Anette Tønnes Petersen, Pernille Ravn, Mikkel Seyer

Korrespondance: UBK, ubk@dadlnet.dk

Status

Første udkast: 6. august 2008

Diskuteret på Hindsgavl dato: 13. september 2008

Korrigeret udkast dato: maj 2009

Endelig guideline dato: juni 2009

Guideline skal revideres seneste dato:

Indholdsfortegnelse:

Indledning:	side 1
Resumé af kliniske rekommandationer	side 2
Resumé af statements	side 3
Litteratur søgningsmetode:	side 4
Problemstilling	side 6
Referencer:	side 7
Appendiks A: Baggrund	side 11
Appendiks B: Medicinsk behandling af endometriomer	side 12
Appendiks C: Kirurgisk behandling af endometriomer og eventuel pre-og postmedicinsk behandling	side 14

Indledning:

Baggrund:

Behandling af endometriomer i relation til kvindens livssituation er dårligt belyst.

Endometriombehandling må relateres til kvindens symptomer, alder, graviditetsønske og risici ved henholdsvis behandling eller undladelse af behandling.

Forekomsten af endometriomer blandt kvinder med endometriose kendes ikke præcist. Blandt kvinder der opereres for endometriose, rapporteres endometriomer oftest hos 20-60 % (Jenkins et al, 1986; Vercellini et al, 1998).

Flere studier har indiceret at forekomsten af endometriomer er asymmetrisk (Sznurkowski & Emerich, 2008; Guo et al, 2008). Unilaterale endometriomer findes hyppigere i venstre side (60-63 %) end i højre. Bilaterale endometriomer er rapporteret hos ca. 20-50 % af kvinderne. Den store spredning på tallene skyldes angiveligt varierende sværhedsgrad af endometriose i de undersøgte populationer.

Definitioner:

Endometriom: endometriosecyste lokaliseret til ovarierne.

Afgrænsning af emnet:

Emnet omhandler behandling af ultrasonisk verificerede endometriomer hos kvinder uden graviditetsønske. Medicinske og kirurgiske behandlingstilbud, samt indikationen herfor gennemgås. Endometriose (behandling) uden for ovarierne berøres ikke, selvom det naturligvis kan være en medvirkende faktor for kvindens symptomer, og dermed behandlingsindikation. Der henvises til DSOG's endometriose guideline. Ofte er litteraturen specifikt om endometriombehandling svært at fremdrage, og resultaterne må ekstraheres fra litteratur, som omfatter kvinder med endometriose generelt.

Det har ikke været muligt at opdele i unilaterale eller bilaterale endometriomer.

Resumé af kliniske rekommandationer**Medicinsk behandling af endometriomer**

Rekommandationer	Styrke (A-D)
Medicinsk behandling af kvinder med endometriomer uden smerter er ikke evidensbaseret	D
Ved symptomer må medicinsk behandling primært overvejes, idet det generelt har effekt på smerter ved endometriose.	B
Ved behandlingssvigt må operation overvejes.	D
Ultralydmæssig kontrol af endometriomstørrelsen anbefales ca. hver 6. måned afhængig af symptomer og behandling.	D

Rekommandationer	Styrke (A-D)
Mulige behandlingsmuligheder af endometriomer generelt må drøftes med kvinden under hensyntagen til fordele og bivirkninger, hendes alder, anticonceptionsbehov og et evt. fremtidigt graviditetsønske.	D
GnRH-behandling kan i en periode være en mulighed ved smertegivende endometriom, som ikke kan behandles med anden medicinsk behandling.	A
Langtidsbehandling med GnRH-agonister er en ekspertopgave	A

Medicinsk behandling før kirurgisk behandling

Rekommandationer	Styrke (A-D)
Medicinsk forbehandling forud for kirurgi, anbefales ikke rutinemæssigt.	A
Pausering af medicinsk behandling præoperativt er insufficient undersøgt og anbefales ikke generelt	D

Kirurgisk behandling af endometriomer

Rekommandationer	Styrke (A-D)
Diagnosen endometriom bør verificeres af eksperter med stor UL-erfaring (mønster-genkendelse)	√

Ved solide tumorer i ovarierne må malignitet altid overvejes	A
CA125 tages ikke rutinemæssigt hvis diagnosen "Endometriom" er overvejende sandsynlig.	√
Ved suspekter fund, som differentialdiagnostisk giver mistanke om mulig malignitet eller borderline forandringer, bør den videre behandlingsstrategi involvere samråd mellem endometriose- og onko-team, med stillingtagen til, hvor (=i hvilket regi) patienten bør opereres.	√
Ved større endometriomer, eller ved bilaterale ultralydsverificeret ovarieendometriose hos kvinder i fertil alder, hvor der ofte er tale om "kissing ovaries", og dermed ofte r-AFS på III-IV, bør eventuel operation planlægges og udføres af lægeteams med særlig laparoskopisk erfaring og sufficient patientvolumen, således at operationen udføres så skånsomt som muligt med lavest mulige komplikationsfrekvens, og kvinden bevarer størst mulig mængde ovarievæv.	A

Rekommandationer	Styrke (A-D)
Generelt bør ovarier ikke fjernes på fertile kvinder på baggrund af endometriomer	A
Ved kirurgisk fjernelse af endometriomer anbefales laparoskopisk "stripping" af endometriomkapslen frem for fenestrering og koagulation, idet det giver færrest recidiver, færrest smerter og højest spontan graviditetsrate	A
I et studie fra 1996 beskrives, at større endometriomer evt. kan tømmes primært, medicinsk behandles og senere opereres af erfarne laparoskopører.	D

Medicinsk behandling efter endometriomkirurgi

Rekommandationer	Styrke (A-D)
P-piller må anbefales som førstevalg af postoperativ behandling, alternativt gestagenspiral, som dog er mindre undersøgt ift. smertereduktion og langtidseffekt	B
GnRH agonister til kvinder som ikke har et graviditetsønske, har virkning under behandling og kan anvendes på særlig indikation. Behandling bør kun iværksættes efter ekspertvurdering grundet bivirkningerne	A

Statements for kvinder UDEN graviditetsønske

Baggrund

Statements	Evidensgrad (I-IV)
Ikke alle endometriomer giver smerter	IV
Ved endometriomer og smerter er der oftest også samtidigt infiltrater i peritoneum	IV

Medicinsk behandling af kvinder uden graviditetsønske

Statements	Evidensgrad (I-IV)
Der er ingen evidens for at medicinsk behandling får endometriomer til at svinde varigt	IV
Effekten af ekspektans på ovariefunktionen er ukendt	IV
Der er ingen viden om medicinsk behandling er bedre end ingen behandling af endometriomer.	IV
Der er ikke evidens for at p-piller eller gestagen/gestagenspiral kan få endometriomer til varigt at skrumpes.	IV
GnRH-agonister kan reducere endometriomers størrelse, men der er recidiv ved stop af behandling.	Ia

Medicinsk behandling før kirurgisk behandling

Statements	Evidensgrad (I-IV)
Der er ikke evidens for anbefaling af medicinsk behandling før kirurgi af endometriomer	IV (få og små studier)
Præoperativ behandling med GnRH agonist er i få og små studier fundet at forbedre AFS score men ikke operationsresultatet	Ia

Kirurgisk behandling af kvinder uden graviditetsønske

Statements	Evidens (I-IV)
UL kan i erfarne hænder med stor sikkerhed anvendes til at differentiere endometriomer fra andre, herunder maligne cyster.	IIa
Væksthastigheden af en cyste kan ikke bruges til at differentiere endometriomer fra maligne cyster	IV
Kvinder med endometriomer har let øget risiko for at udvikle ovariecancer	II

Statements	Evidensgrad (I-IV)
Kirurgisk fjernelse af endometriomer ved laparoskopisk "stripping" af cystekapslen giver færrest recidiver, færrest re-operationer og den højeste spontane graviditetsrate	Ia + b
Kirurgisk fjernelse af endometriomer ved "stripping" giver, hvad angår dysmenore, dyspareuni og non-menstrual pain, 80% symptomfrihed efter 2-5 år	Ia + b
Efter laparoskopisk fjernelse af endometriom er recidivraten af endometriom ca. 30 % indenfor 2-5 år	III
Kirurgisk fjernelse af endometriom medfører tab af ovarievæv, men det synes ved "stripping" at være kvantitativt nærmere end kvalitativt	IV
Der er muligvis en lille risiko for præmatur menopause efter bilateral operation for endometriomer	IV

Postoperativ medicinske behandling af kvinder uden graviditetsønske

Statements	Evidensgrad (I-IV)
Postoperativ GnRH agonist behandling reducerer recidivraten af	Ib

endometriose	
GnRH agonister bør ikke anvendes længere end ca. 6 måneder pga. bivirkninger (osteoporose etc.)	Ia
Postoperativ behandling med p-piller har i få og små studier vist en gavnlig effekt på recidivraten	Ib
Postoperativ behandling med oralt gestagen har i få og små studier ikke vist effekt på recidivraten	Ib
Postoperativ behandling med gestagen spiral tyder i små studier på en effekt på smerter, men der er ikke data som viser hvorvidt der er effekt på recidivraten	II

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato: 1980 - 1/2 2008.

Der er søgt i PubMed (Medline) og i The Cochrane Library med kombinationer af følgende søgeord: *endometrioma, endometriomata, endometrial cysts, endometriosis, surgery, cystectomy, laparoscopy, laser treatment, no surgery, diagnostic laparoscopy, aspiration, observation, pregnancy, pregnancy rate, fecundity, fertility, preoperative medical treatment, hormonal treatment, GnRH, GnRH agonist, GnRH treatment, postoperative treatment, , oral contraceptives, gestagen, medical treatment, recurrency rate, premature menopause, ovarian damage*

Kvinder med endometriom UDEN graviditetsønske

Problemstilling

I denne guideline omhandler kvinder med endometriom og uden aktuelt graviditetsønske er følgende spørgsmål forsøgt adresseret:

Appendiks A: Baggrund:

Er det endometriomet der gør ondt?

Appendiks B: Medicinsk behandling af endometriomer:

Hvornår skal endometriomer hos kvinder uden graviditetsønske medicinsk behandles?

Hvilken medicinsk behandling af endometriomer skal vælges?

Appendiks C: Kirurgisk behandling af endometriomer og eventuel pre-og postmedicinsk behandling:

Hvornår anbefales operation af præmenopausale kvinder uden graviditetsønske og endometriom-lignende ovariecyste?

Øger preoperativ behandling sandsynligheden for et bedre resultat af endometriomkirurgi?

Hvilken operationsmetode er mest hensigtsmæssig i relation til recidivrate, smertelindring og spontan graviditetsrate hos patienter med endometriomer?

Har medicinsk behandling *efter* operation for endometriom effekt i forhold til recidiv, smerter og graviditet?

Referencer:

Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar CM. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):

Agic A, Xu H, Finas D, Banz C, et al. Is endometriosis associated with systemic subclinical inflammation? *Gynecol Obstet invest* 2006;62:139-147 (review)

Al Fozan H, Tulandi T. Left lateral predisposition of endometriosis and endometrioma. *Obstet.Gynecol.* 2003; 101 (1):164-166.

Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME, Dehbashi S, Zolghadri J. A prospective, randomised study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fert Ster* 2004;82:1633-7.

Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, Wolf M, Rubin SD, and Bulun SE. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 2005;84:300-304.

Audebert A, Descamps P, Marret H, Ory-Lavollee L, Bailleul F, Hamamah S. Pre or post-operative medical treatment with nafarelin in stage III-IV endometriosis: a French multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998 Aug;79(2):145-8.

Bahamondes L, Petta CA, Fernandes A, Monteiro I. Use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pain and dysmenorrhea. *Contraception* 2007;75: S134-9.

Batioglu S, Celikkanat H, Ugur M, Mollamahmutoglu L, Yesilyurt H, Kundakci M. The use of GnRH agonists in the treatment of endometriomas with or without drainage. *J Pak Med Assoc.* 1996 Feb;46(2):30-2.

Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomised clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fert Ster* 1998;70:1176-80.

Brinton LA, Sakoda LC, Sherman ME, Frederiksen K, Kjaer SK, Graubard BI, Olsen JH, Mellekjaer L. Relationship of benign gynecologic diseases to subsequent risk of ovarian and uterine tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Dec;14(12):2929-35.

Brosens IA. Endometriosis – a disease because it is characterized by bleeding, *Am J Obstet Gynecol* 1997;176, 263-267.

Busacca M, Riparini J, Somigliana E, Oggioni G, Izzo S, Vignali M, Candiani M. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:421-5.

Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M, Dubuisson JB. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update.* 2002 Nov-Dec;8(6):591-7.

Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, et al. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod* 2003;18,760-766.

Chapron C, Barakat H, Fritel X, et al. Presurgical diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis based on a standardized questionnaire. *Hum Reprod* 2005;20,507-513.

Donnez J, Nisolle-Pochet M, Clerckx-Braun F, Sandow J, and Casanas-Roux F. Administration of nasal Buserelin as compared with subcutaneous Buserelin implant for endometriosis. *Fertil Steril*, 1989; 52, 27-30.

Donnez J, Nisolle-Pochet M, Casanas-Roux F. Endometriosis-associated infertility: evaluation of preoperative use of danazol, gestrinone, and buserelin. *Int J Fertil*. 1990 Sep-Oct;35(5):297-301.

Donnez J, Anaf V, Nisolle M, Clerckx-Braun F, Gilleros S, Casanas-Roux F. Ovarian endometrial cysts: the role of gonadotropin-releasing hormone agonist and/or drainage. *Fertility and Sterility* 1994; 62 (1): 63-6

Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Human Reprod*. 1996, 11(3): 641-6.

ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium. *Hum Reprod* 2005;20:2698-2704

Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, et al. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78,719-726.

Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, et al. Pain symptoms associated with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1992;79:767-9.

Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Berlanda N, Raffaelli R, Fontana E. Laparoscopic excision of recurrent endometriomas: long-term outcome and comparison with primary surgery. *Fert Ster* 2006;85:694-9.

Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Hum Reprod* 2001;16:2668-2671.

Guo SW, Wang Y, Liu X, Olive DL. Laterality and asymmetry of endometriotic lesions. *Fertil.Steril*. 2008; 89 (1):33-41.

Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W, Garry R. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004992. DOI:10.1002/14651858.CD004992.pub2.

Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet.Gynecol*. 1986; 67 (3):335-338.

Jirasek JE, Henzl MR, and Uher J. Periovarian peritoneal adhesions in women with endometriosis. Structural patterns. *J Reprod Med* 1998;43,276-280.

Kahraman K, Ozguven I, Gungor M, Atabekoglu CS. Extremely elevated serum CA-125 level as a result of unruptured unilateral endometrioma: the highest value reported. *Fertil Steril*. 2007 Oct;88(4):968.15-7.

Kikuchi I, Takeuchi H, Kitade M, Shimanuki H, Kumakiri J, Kinoshita K. Recurrence rate of endometriomas following a laparoscopic cystectomy. *Acta Obstet Gynecol* 2006;85:1120-4.

Kobayashi H, Sumimoto K, Kitanaka T, Yamada Y, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Kawaguchi R, Kanayama S, Shigetomi H, Haruta S, Tsuji Y, Ueda S, Terao T. Ovarian endometrioma-Risks factors of ovarian cancer development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008; 138(2):187-93

Koga K, Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Hirata T, Morimoto C, Harada M, Yano T, Taketani Y. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod* 2006;21:2171-4.

Melin A, Sparén P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod*. 2006 May;21(5):1237-42. Epub 2006 Jan 23.

Melin A, Sparén P, Bergqvist A. The risk of cancer and the role of parity among women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2007 Nov;22(11):3021-6. Epub 2007 Sep 13.

Muzii L, Marana R, Caruana P, Mancuso S.
The impact of preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on laparoscopic excision of ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril*. 1996 Jun;65(6):1235-7.

Muzii L, Marana R, Pedulla S, et al. Correlation between endometriosis-associated dysmenorrhea and the presence of typical or atypical lesions. *Fertil Steril* 1997;68,19-22.

Mousa NA, Bedaiwy MA, and Casper RF. Aromatase inhibitors in the treatment of severe endometriosis. *Obstet Gynecol* 2007;109:1421-1423.

Nezhat F, Nezhat C, Allen CJ, et al. Clinical and histologic classification of endometriomas. Implications for a mechanism of pathogenesis. *J Reprod Med* 1992;37,771-776.

Porpora MG, Koninckx PR, Piazze J, et al. Correlation between endometriosis and pelvic pain. *J AM Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6,429-434.

Rana N, Thomas S, Rotman C, Dmowski WP. Decrease in the size of ovarian endometriomas during ovarian suppression in stage IV endometriosis. Role of preoperative medical treatment. *J Reprod Med*. 1996 Jun;41(6):384-92.

Ragni G, Somigliana E, Benedetti F, Paffoni A, Vegetti W, Restilli L, Crosignani PG. Damage to ovarian reserve associated with laparoscopic excision of endometriomas: A quantitative rather than a qualitative injury. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1908-14.

Rodgers AK, Falcone T. Treatment strategies for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Feb;9(2):243-55.

Shippen ER and West WJ, Jr. Successful treatment of severe endometriosis in two premenopausal women with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2004;81:1395-1398.

Soysal S, Soysal ME, Ozer S, Gul N, and Gezgin T. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2004;19:160-167.

Sznurkowski JJ, Emerich J. Endometriomas are more frequent on the left side. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 2008; 87 (1):104-106.

Takahashi K, Okada S, Okada M, Kitao M, Imaoka I, and Sugimura K. Prognostic application of magnetic resonance imaging in patients with endometriomas treated with gonadotrophin-releasing hormone analogue. *Hum Reprod*, 1996;11, 1083-1085.

Takeuchi H, Kobori H, Kikuchi I, Sato Y, and Mitsunashi N. A prospective randomized study comparing endocrinological and clinical effects of two types of GnRH agonists in cases of uterine leiomyomas or endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*, 2000;26, 325-331.

Van Calster B, Timmerman D, Bourne T, Testa AC, Van Holsbeke C, Domali E, Jurkovic D, Neven P, Van Huffel S, Valentin L. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Nov 21;99(22):1706-14

Vercellini P, Somigliana E, Raffaella D, Vigano P, Meroni F, Crosignani G. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 501-4.

Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and postoperative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, issue 3, Art. No. CD003678 DOI.

Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, et al. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996;65:299-304.

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

Vercellini P, Fedele L, De Giorgi O, Consonni D, Crosignani PG. Reproductive performance, pain recurrence and disease relaps after conservative treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod* 2006;21: 2679-85

Appendiks A: Baggrund

Problemstilling

Er det endometriomet der gør ondt?

Resumé af evidens

Statement for kvinder UDEN graviditetsønske	Evidensgrad (I-IV)
Ikke alle endometriomer giver smerter.	IV
Ved endometriomer og smerter er der oftest også samtidig infiltrater i peritoneum	IV

Relationen imellem dysmenorré, kroniske ikke cykliske underlivs smerter, dyb dyspareunia og endometriose er kendt og bredt accepteret. Det er langt mere uklart om endometriomer i sig selv giver smerte eller om det er de ledsagende sammenvoksninger, inflammation og tilstedeværelse af endometriose i andre lokalisationer der overvejende giver symptomerne. En patofysiologisk forklaring kunne være gentagne mikro-blødninger inde i ovarievævet og den medfølgende inflammation det afstedkommer (Brosens et al. 1997). Flere observationelle studier har vist en sammenhæng mellem dysmenorré og endometriose og at dysmenorrén var uafhængig af lokalisation (Chapron et al. 2005, Vercellini et al. 1996, Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi 2001). Det er langt sværere at vise sammenhængen mellem endometriomer og kronisk, ikke cyklisk underlivssmerte og dyb dyspareunia. To studier der viste en sammenhæng (Fedele et al. 1992, og Muzii et al. 1997), anvendte desværre ikke multivariat analyse, så det er ikke mulig at konkluderer om det var endometriomerne eller de ledsagende læsioner der gav anledning til symptomerne. I de studier der har anvendt multivariat analyse (Porpora et al. 1999, Fauconnier et al 2002, og Chapron et al. 2003), kunne man ikke påvise nogen sammenhæng. Derimod er der en klar sammenhæng mellem udbredte sammenvoksninger og/eller dyb infiltrerende endometriose i det lille bækken og kronisk, ikke cyklisk underlivssmerte og dyb dyspareunia. (Chapron et al. 2003)

Adskillige studier har vist at endometriomer er adherent til det omliggende væv i bækkenet i op til mere end 90 % tilfældene (Nezhat et al. 1992, Vercellini et al. 1996). Ligeledes er det vist at periovarielle adhærencer hos patienter med endometriomer indeholder endometriolignende celler og inflammatoriske celler, som kan være årsag til patientens smertefulde symptomer (Jirasek et al., 1998). Mange studier har vist at endometriose ændrer funktionen af de immun-relaterede celler både i peritoneal væsken og i serum, hvilket ofte fører til lokal inflammatorisk proces, der igen kan give anledning til smerter (Agić et al. 2006). Retrograd menstruationsblødning i sig selv kan give anledning til peritoneal reaktion/inflammation og efterfølgende sammenvoksninger og smerter. Ligeledes kan man heller ikke udelukke at svær dysmenorré over tid giver bækkenmyoser der udløser de kroniske underlivssmerter. Og til sidst skal man naturligvis ikke glemme at en lang række andre sygdomme kan være årsag til nedre abdominalsmerter.

Appendiks B: Medicinsk Behandling af endometriomer

Problemstilling

Hvornår skal endometriomer hos kvinder uden graviditetsønske medicinsk behandles?

Resumé af evidens

Statements	Evidensgrad (I-IV)
Der er ingen evidens for at medicinsk behandling får endometriomer til at svinde varigt	IV
Effekten af ekspektans på ovariefunktionen er ukendt	IV
Der er ingen viden om medicinsk behandling er bedre end ingen behandling af endometriomer.	IV
Der er ikke evidens for at p-piller eller gestagen/gestagenspiral kan få endometriomer til varigt at skrumpne.	III

Umiddelbart findes der ingen studier, som entydigt besvarer spørgsmålet. Skelnen mellem behandling af kvinder med endometriose generelt eller kvinder kun med endometriomer er ofte ikke klar i litteraturen. Desuden er der ikke sammenlignende undersøgelser mellem medicinsk behandling og spontant forløb.

For medicinsk behandling taler at lidelsen derved måske ikke forværres, både i størrelse af endometriomer og i udbredning af endometriosen/adhæreencer generelt. Specielt må teorien om ødelæggelse af normalt ovarievæv ved tilstedeværelse af endometriom inddrages i overvejelserne for og imod behandling. Da naturhistorien af endometriomer (og endometriose generelt) ikke er afklaret, kan dette ikke underbygges af evidens.

Teoretisk kunne man forestille sig, at man kunne forhindre adhæreencer/forværring i endometriosen ved f. eks. p-pillebehandling af unge kvinder.

For medicinsk behandling taler også, at flere studier påviser en bedring i smertescore hos kvinder med endometriose ved brug af medicin (se nedenfor).

Imod medicinsk behandling generelt taler, at der ikke er evidens for, at endometriomer/endometriose bedres/ikke forværres ved behandling, samt de eventuelle bivirkninger, som kan opstå ved behandlingen. Desuden tyder et enkelt studie på (Koga et al, 2006), at tidligere medicinsk behandling øger risikoen for recidiv efter laparoskopisk endometriombehandling.

Ud fra teoretiske overvejelser kunne man forestille sig at endometriom-størrelse og udbredelse kunne blive camoufleret under medicinsk behandling, hvorved et dårligere operativt resultat ville blive opnået. Alternativt at svære endometriosekloner faciliteres af hormonbehandlingen, eller at endometriosen generelt er mere "aggressiv" hos denne gruppe af kvinder (Muzii et al, 1996; Chapron et al, 2002)

Der er ikke evidens for at anbefale præoperativ pause med medicin for at bedre operationsresultatet,

Kliniske rekommandationer

Rekommandationer for kvinder UDEN graviditetsønske	Styrke (A-D)
Medicinsk behandling af kvinder med endometriomer uden smerter er ikke evidensbaseret	D
Ved symptomer må primært medicinsk behandling overvejes. Ved behandlingssvigt må operation overvejes.	D
Ultralydsmæssig kontrol af endometriomstørrelsen anbefales ca. hver 6.	√

måned afhængig af symptomer og behandling.	
--	--

Problemstilling

Hvilken medicinsk behandling af endometriomer skal vælges?

Resumé af evidens

Statements for kvinder UDEN graviditetsønske	Evidens (I-IV)
GnRH-agonister kan reducere endometriomers størrelse, men der er recidiv ved stop af behandling.	Ia

Som tidligere nævnt er der ikke i litteraturen skelnet mellem medicinsk behandling af kvinder med endometriose eller kun ved endometriomer, selvom deres naturhistorie, smerteniveau mm. kunne være forskellig. Her refereres kun nyeste oversigtslitteratur, i øvrigt henvises til Guidelinen fra 2003 om endometriose.

Nonsteroid-antiinflammatorisk medicin (NSAID), GnRH-agonister, p-piller (cyklisk eller kontinuert), gestagener såsom Cerazette eller hormonspiral (Mirena) er anvendt og hver for sig fundet at have god effekt på smerter ved endometriose generelt (Rodgers & Falcone, 2008). Kun få og små undersøgelser har sammenlignet behandlinger.

Resultat af GnRH agonist behandling angives varierende. Ved længere tids behandling findes at GnRH agonist behandling reducerer størrelsen af endometriomer (Donnez et al., 1989; Rana et al., 1996; Takahashi et al., 1996)), mens andre ikke kan finde denne effekt (Batioglu et al., 1996; Takeuchi et al., 2000). Donnez et al. (1989) rapporterede en reduktion på mere end 25% af cystediameteren hos 41 af 50 patients (82%) efter 6 måneders behandling med depot-buserelin. Takahashi et al. (1996) en reduktion af cystevolumen hos 19/20 patienter efter 6 måneders daglig buserelin. Rana et al. (1996) rapporterede en reduktion af cystediameteren på gennemsnitligt 50% hos 16 kvinder med af endometriomer > 3 cm, som blev behandlet med depot leuprolide acetate igennem 6 måneder.

Om anden medicinsk behandling af endometriomer (f. eks. med aromatase inhibitorer) kan reducere cystestørrelsen er ikke undersøgt. Aromatase inhibitor behandling af patienter med endometriose virker lovende (Amsterdam *et al.*, 2005; Mousa *et al.*, 2007; Shippen and West, Jr., 2004; Soysal *et al.*, 2004), men må foreløbigt betragtes som eksperimentel behandling, som bør ske protokolleret. Androgen-derivaten (Danazol) beskrives ofte i litteraturen, men er obsolet og anvendes ikke mere i Danmark grundet bivirkninger.

Kliniske rekommandationer

Rekommandationer for kvinder UDEN graviditetsønske	Styrke (A-D)
Mulige behandlingsmuligheder af endometriomer generelt må drøftes med kvinden under hensyntagen til fordele og bivirkninger, hendes alder, anticonceptionsbehov og et evt. fremtidigt graviditetsønske.	D
GnRH-behandling kan i en periode være en mulighed ved smertegivende endometriom, som ikke kan behandles med anden medicin.	A
Langtidsbehandling med GnRH-agonister er en ekspertopgave	√
Ved symptomer må medicinsk behandling primært overvejes. Ved behandlingsvigt må operation overvejes.	A

Appendiks C: Kirurgisk behandling af endometriomer og eventuel pre-og postmedicinsk behandling

Problemstilling

Hvornår anbefales operation af præmenopausale kvinder uden graviditetsønske og endometriom-lignende ovariecyste?

Resumé af evidens

Statements	Evidens (I-IV)
UL kan i erfarne hænder med stor sikkerhed anvendes til at differentiere endometriomer fra andre, herunder maligne cyster.	IIa
Væksthastigheden af en cyste kan ikke bruges til at differentiere endometriomer fra maligne cyster	IV
Kvinder med endometriomer har let øget risiko for at udvikle ovariecancer	II

I overensstemmelse med allerede eksisterende Hindsgavl-guideline for håndtering af ovariecyster bør alle kvinder med suspekt cyste (> 2 kamre, cystisk-solid eller solid, indeholdende exkrescenser, og ved samtidig cyste/tumor på modsidige ovarium) opereres. Generelt tages CA125 ikke rutinemæssigt hvis diagnosen "Endometriom" er overvejende sandsynlig, men hvis der er malignitetssuspekte forandringer tages altid CA125 og ved RMI >200 opereres kvinden oftest. Ved solide cyster større end 7 cm hos premenopausale kvinder er operation ofte også nødvendig.

Det skal anføres at CA-125 ofte er forhøjet ved endometriomer (Kahmaran et al. har for nyligt rapporteret værdier på op til 7900 hos en pt. med endometriose).

I erfarne hænder kan UL ofte med stor sikkerhed differentiere mellem endometriomer og andre ovariecyster. Van Calster et al. sammenlignede i et multicenterstudie den histologiske diagnose for persisterende adnexudfyldninger hos 1066 kvinder med diagnosen ud fra UL, og for 800 af kvinderne også værdien af CA-125. De fandt at UL var væsentligt bedre end CA-125 til at forudsige evt. malignitet, og for UL var diagnosen i erfarne hænder korrekt i 93 % af tilfældene (IIa). Der var en tendens til at endometriomer oftere blev tolket som maligne ved UL (falsk positive). Hvor stor risikoen er for at tolke en malign tumor som et endometriom er ikke undersøgt. Der foreligger ikke studier over væksthastigheden af endometriomer versus væksthastigheden af ovariecancer.

Flere store kohorte studier og case-kontrol studier har fundet en øget risiko for udvikling af ovariecancer hos patienter med endometriose (RR 1,3-1,9 (Brinton et al, 2005; Merlin A et al 2006, Kobayashi et al 2008). Korrektion for paritet ændrede ikke på resultaterne (Merlin et al 2007). Histologisk er det specielt forekomsten af endometroide adenocarcinomer og clear cell carcinomer der ses med øget forekomst hos endometriose patienter. Der er også fundet øget forekomst af andre cancerformer (endokrine tumorer, renaletumorer, thyroideacancer, hjerne tumorer, malignt melanom og lymfomer) hos endometriose patienter.

Kliniske rekommandationer

Rekommandationer	Styrke (A-D)
Diagnosen endometriom bør verificeres af eksperter med stor UL-erfaring	√

(mønster-genkendelse)	
Ved solide tumorer i ovarierne må malignitet altid overvejes	A
CA125 tages ikke rutinemæssigt hvis diagnosen "endometriom" er overvejende sandsynlig	√
Ved suspekter fund, som differentialdiagnostisk giver mistanke om mulig malignitet eller borderline forandringer, bør den videre behandlingsstrategi involvere samråd mellem endometriose- og onko-team, med stillingtagen til, hvor (= hvilket regi) patienten bør opereres i.	A
Ved større endometriomer, eller ved bilaterale ultralydsverificeret ovarieendometriose hos kvinder i fertil alder, hvor der ofte er tale om "kissing ovaries", og dermed ofte r-AFS på III-IV, bør eventuel operation planlægges og udføres af lægeteams med særlig laparoskopisk erfaring og sufficient patientvolumen, således at operationen udføres så skånsomt som muligt med lavest mulige komplikationsfrekvens, og kvinden bevarer størst mulig mængde ovarievæv.	A

Problemstilling

Øger præoperativ behandling sandsynligheden for et bedre resultat af endometriomkirurgi?

Resumé af evidens

Statements for kvinder UDEN graviditetsønske	Evidens (I-IV)
Der er ikke evidens for anbefaling af medicinsk behandling før kirurgi af endometriomer.	IV
Præoperativ behandling med GnRH agonist er vist i få og små studier at forbedre AFS score, mens effekt på operationsresultatet er usikkert	Ia

Sammenlignende undersøgelser mellem forbehandling + endometriomkirurgi og ren endometriomkirurgi med hensyn til kliniske endpoints er dårligt undersøgt.

Om det operative resultat bedres ved forbehandling er undersøgt i tre studier.

Donnez et al. (1994) undersøgte 80 kvinder med endometriomer, som primært operativt blev dræneret. Herefter blev kvinderne randomiseret til enten 12 ugers behandling med goserelin-implantat (GnRH-agonist) eller ingen behandling. Ved operation 12 uger efter den første laparoskopi med drænage blev der fundet en bedring i den totale AFS-score efter medicinsk forbehandling, samt i implantationsscoren, men ingen sikker effekt på adhærence-AFS-dannelsen. Det kliniske outcome er ikke rapporteret.

I et RCT for kvinder med endometriose stadie III-IV gennemgik kvinderne enten direkte kirurgi og herefter 6 måneders nafarelinbehandling eller forbehandling med nafarelin i 6 måneder før kirurgi. Ved forbehandling med nafarelin fandtes ved efterfølgende kirurgi at AFS-score var forbedret ($p=0.007$), men det var ikke muligt at vurdere om præoperativ medicinsk behandling faciliterede kirurgien, ligesom de kliniske parametre (smerter og score) ikke var signifikant forskelligt. (Auderbert et al, 1998).

Et enkelt studie tyder på at det operative resultat ikke bedres ved forbehandling med GnRH, ligesom recidivraten ikke så ud til at ændres ved forbehandlingen, men studiet omfatter kun 41 kvinder (Muzii et al, 1996).

Kliniske rekommandationer

Rekommandation	Styrke (A-D)
Medicinsk forbehandling forud for kirurgi anbefales ikke rutinemæssigt	D
Pausering af medicinsk behandling præoperativt er insufficient undersøgt og anbefales ikke generelt	D

Problemstilling

Hvilken operationsmetode er mest hensigtsmæssig i relation til recidivrate, smertelindring og spontan graviditetsrate hos patienter med endometriomer?

Resumé af evidens

Statements	Evidensgrad (I-IV)
Kirurgisk fjernelse af endometriomer ved laparoskopisk "stripping" af cystekapslen giver færrest recidiver, færrest reoperationer og den højeste spontane graviditetsrate.	Ia + b
Kirurgisk fjernelse af endometriomer ved "stripping" giver, hvad angår dysmenore, dyspareuni og non-menstrual pain, 80% symptomfrihed efter 2-5 år	Ia + b
Efter laparoskopisk fjernelse af endometriom er recidivraten af endometriom ca. 30 % indenfor 2-5 år	III
Kirurgisk fjernelse af endometriom medfører tab af ovarievæv, men det synes ved "stripping" at være kvantitativt nærmere end kvalitativt	IV
Der er muligvis en lille risiko for præmatur menopause efter bilateral operation for endometriomer	IV

Hart et al, 2005. Cochrane analyse vedrørende laparoskopisk operationsmetode for endometriom. Bygger på de to anførte arbejder af Beretta 1998 samt Alborzi 2004. Konklusionen er at laparoskopisk "stripping" af cystekapslen sammenlignet med fenestrering og koagulation giver en nedsat recidiv rate af endometriom (OR 0.41 CI 0.18-0.93), nedsat behov for yderligere kirurgi (OR 0.21 CI 0.05-0.79), nedsat recidiv rate hvad angår dysmenore (OR 0.15 CI 0.06-0.38), dyspareuni (OR 0.08 CI 0.01-0.51) og non-menstrual pain (OR 0.10 CI 0.02-0.56). Samtidig finder man en øget rate af spontane graviditeter hos kvinder med præoperativt graviditetsønske (OR 5.21 CI 2.04-13.29).

Beretta et al 1998 udførte et prospektivt RCT med 64 patienter med svær endometriose som blev randomiseret til enten "stripping" af cystekapsel eller til fenestration og koagulation af cysten. End points var pain relief og graviditetsrate. Man fandt efter 24 måneder lavere forekomst af dysmenore (16% vs. 53%, dyspareuni (20% vs. 75%), samt non-menstrual pain (10% vs. 53%) i gruppen med "stripping". Den kumulative graviditetsrate efter 24 måneder var henholdsvis 67% og 24% i de to grupper.

Alborzi et al 2004 beskriver et prospektivt RCT med 100 patienter som sammenligner laparoskopisk "stripping" af cystekapslen med fenestrering og koagulation. Man finder en nedsat

recidivrate af endometriom ved "stripping" (15% vs. 57%) samt en nedsat risiko for reoperation (6% vs. 23%) efter 2 års opfølgning. Samtidig er der en højere kumulativ graviditetsrate (59% vs. 23%).

Kikuchi et al 2006 har udført et retrospektivt studie på 315 patienter som fik foretaget laparoskopisk "stripping" af endometriom. Estimering af den samlede recidiv rate - defineret som UL-verificeret endometriom over 2 cm - sv. t. 5 års opfølgning var på 32%.

Koga et al 2006 udførte et retrospektivt studie med 224 patienter med endometriomer som fik foretaget "stripping" af cystekapslen. Ved recidiv defineret som UL-verificeret endometriom over 2 cm finder man 30% recidiv efter 2 års opfølgning. Præoperativ medicinsk endometriosebehandling fandtes at øge recidivfrekvensen (OR 2.3 CI 1.23-4.38).

Donnez et al (1996) har i et studie på 814 kvinder med endometriomer større end 15 cm foreslået primær aspiration og medicinsk behandling (GnRHagonist), og herefter laserlaparoskopi. Dette medførte 50% reduktion på 12 uger. Recidivrate på 8% over de næste 2-11 år.

Fedele et al 2006 udførte et deskriptivt studie med 359 patienter hvor man sammenlignede primær cystectomy af endometriom (305 pt.) med recidiv operation for endometriom (54 pt.). Der var med 5 års opfølgning ingen forskel i pain recurrence (20% vs. 17%), UL-recidiv (19% vs. 15%), behov for fornyet operation (19% vs. 17%), eller graviditetsrate (41% vs. 32%) mellem de to grupper.

Ragni et al 2005 udførte et prospektivt studie med 38 patienter som havde fået foretaget laparoskopisk "stripping" af unilateralt endometriom. Under IVF-ICSI behandling i første stimulationscyklus sammenlignes det opererede ovarie med det kontralaterale med hensyn til ovarievolumen, antal dominante follikler, antal oocytter, fertilizationsrate samt clinical pregnancy rate. Man fandt en ca. 60% reduktion i antal follikler og oocytter, men ingen forskel i fertiliseringsrate mellem oocytter fra de to ovarier.

Busacca et al 2006 foretog en retrospektiv telefoninterview undersøgelse hos patienter under 40 år, som havde fået foretaget operation for bilaterale endometriomer. Man fandt prematur menopause, defineret som ophør af menstruationer i mindst 12 måneder, hos 3 ud af 126 patienter (2,3%).

kliniske rekommandationer

Rekommandation	Styrke (A-D)
Ved smerter må operation overvejes	A
Generelt bør ovarier ikke fjernes på fertile kvinder på baggrund af endometriose	A
Ved kirurgisk fjernelse af endometriomer anbefales laparoskopisk "stripping" af endometriomkapslen frem for fenestrering og koagulation, idet det giver færrest recidiver, færrest smerter og højest spontan graviditetsrate	A
I et studie fra 1996 beskrives, at større endometriomer evt. kan tømmes primært, medicinsk behandles og senere opereres af erfarne laparoskopører.	D

Problemstilling:

Har medicinsk behandling *efter* operation for endometriom effekt i forhold til recidiv, smerter og graviditet?

Resumé af evidens

Statements	Evidensgrad (I-IV)
Postoperativ GnRH agonist behandling reducerer recidivraten af endometriose	Ib
GnRH agonister bør ikke anvendes længere end ca. 6 måneder pga. bivirkninger (osteoporose etc.)	Ia
Postoperativ behandling med p-piller har i få og små studier vist en gavnlig effekt på recidivraten	Ib
Postoperativ behandling med oralt gestagen har i få og små studier ikke vist effekt på recidivraten	Ib
Postoperativ behandling med gestagen spiral har ingen aktuelt dokumenteret effekt på recidivraten	II

GnRH analoger:

I et ældre RCT fra 1994 (Parazzini et al.) blev 75 kvinder under 38 år med idiopatisk infertilitet, +/- underlivssmerter, og score III-IV endometriose (reviderede American Fertility Society, r-AFS) randomiseret til 400 µg nasal nafarelin eller nasal placebo i 3 måneder efter laparotomi med radikal fjernelse af endometriose. Ved kontrol efter 12 måneder var der ikke signifikant forskel i effekt på hverken smerter eller graviditetsrate.

I et randomiseret, placebo-kontrolleret multicenter amerikansk studie fra 1997 (Hornstein et al.) blev 109 patienter med endometriose og smerter randomiseret til 6 måneders behandling med 400 µg nafarelin eller placebo efter laparoskopi med fjernelse af endometriose med laser eller elektrokoagulation. I forsøget fandt man signifikant effekt af nafarelin på tid til recidiv af smerter, tid til behov for supplerende medicinsk behandling, samt tegn til recidiv af endometriose vurderet ved objektive fund.

I et prospektivt, randomiseret, multi-center italiensk studie fra 1999 (Vercellini et al.) blev 269 patienter med mild til svær endometriose (dog mindst ét symptom med moderat til svær score) randomiseret til 6 måneders behandling med goserelin eller kontrol uden behandling efter konservativ laparoskopisk behandling. Der var borderline signifikant effekt af goserelin på tid til recidiv af smerter og antal patienter med smerter (24 % vs 37 %, p=0.082). Der var ingen forskel i graviditetsrater de to grupper imellem.

I et prospektivt randomiseret, åbent tysk studie fra 2001 (Regidor et al.) sammenlignede man GnRH agonisten leuprorelin 3.75 mg subkutan per måned med gestagenet lynestrenol 5 mg oralt 2 gange dagligt. De 48 kvinder der indgik, havde ved baseline gennemgået konservativ laparoskopi med resektion af endometriose og adherancer. De blev vurderet ud fra r-AFS med laparoskopi ved baseline og efter 6 måneder. Deltagerne scorede I-IV ved baseline. I gruppen der fik leuprorelin faldt score fra 21.8 til 11.5, mens faldet kun var fra 27.2 til 25.5 i gruppen der fik lynestrenol (forskul signifikant, p = 0.000014). Derudover var der også signifikant forskel ift. dysmenoré, underlivssmerter og dyspareuni. Forfatterne foreslår et regime med 6 måneders postoperativ behandling med GnRH agonist efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med kontinuerligt gestagen, selvom dette regime ikke blev konkret undersøgt i forsøget.

I et åbent, randomiseret italiensk studie fra 2001 (Busacca e al.) blev 89 patienter randomiseret til leuprorelin 3.75 mg subkutan per måned i 3 måneder eller kontrol uden behandling. Ved

opfølgning efter 6-36 måneder var der ingen forskel i graviditetsrate. I studiet fandtes heller ingen forskel i recidiv af moderate til svære smerter eller objektive tegn til recidiv (GU eller ultralyd).

I et åbent, randomiseret tysk studie fra 2002 (Rickes et al.) blev 110 patienter med r-AFS score III-IV randomiseret til postoperativ GnRH agonist i 6 måneder efterfulgt af fertilitetsbehandling eller direkte til fertilitetsbehandling efter laparoskopi uden forbehandling. Der sås i en undergruppe signifikant bedre graviditetsrater hos kvinder som fik GnRH før fertilitetsbehandling (+ 50-60 %).

I et åbent italiensk kohorte studie fra 2007 (Ferrero et al.) fandt man betydelige reduktioner i dyb dyspareuni og øget frekvens af samleje efter 1 års behandling med GnRH agonisten triptorelin (efter kirurgi?, jv. problemstilling). Der var ingen kontrolgruppe.

P-piller:

I et åbent, randomiseret italiensk studie fra 2000 (Muzii et al.) blev 70 patienter randomiseret til 6 måneders behandling med p-piller eller kontrol uden behandling efter laparoskopisk resektion af endometriomer. Kvinderne blev fulgt i op til 48 måneder. Der var en ikke-signifikant tendens til flere recidiver af endometriomer (6 % vs 3 %) men færre smerter (9 % vs 17 %) samt længere tid til recidiv af smerter i p-pille gruppen.

I et åbent prospektivt studie, blev 277 delt i 3 grupper ud fra deres ønske om +/- behandling: 102 fik p-piller cyklisk, 129 fik p-piller cyklisk i en del af observationsperioden, men de sidste 46 blev observeret uden behandling. Median follow-up tid var 28 måneder. Efter 36 måneder var den kumulative ratio af kvinder uden endometriom hhv. 94 % og 51 % i gruppen der fik p-piller i hele perioden vs. kvinder, som blot blev observeret (p<0.001).

Gestagenspiral:

I et åbent, randomiseret italiensk studie fra 2003 (Vercellini) blev 40 kvinder randomiseret til oplægning af gestagenspiral i forbindelse med laparoskopi eller til kontrol uden behandling. Ved 1 år havde kvinder med spiral lavere incidens af dysmenoré (10 % vs 45 %) og var generelt mere tilfredse (75 % vs 50 %).

Kliniske rekommandationer

Rekommandationer	Styrke (A-D)
P-piller må anbefales som første valg af postoperativ behandling, alternativt gestagenspiral, som dog er mindre undersøgt mhp smertereduktion og langtidseffekt	B
GnRH agonister til kvinder som ikke har et graviditetsønske, har virkning under behandling og kan anvendes på særlig indikation. Behandling bør kun iværksættes efter ekspertvurdering grundet bivirkningerne	A