

## Medicinsk behandling af peritoneal endometriose.

### Forfattere:

Christina Kruse

Axel Forman

?

### Korrespondance:

### Status

Første udkast: 12/9-2010

Diskuteret på Hindsgavl dato:

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato

Guideline skal revideres seneste dato:

### Indledning:

#### Baggrund:

P-piller

I klinisk praksis er brugen af p-piller udbredt, også som primær behandling inden eventuel laparoskopi. Fordelene er mulighed for langtidsbehandling og forholdsvis få bivirkninger, og de få foreliggende studier viser alle effekt af p-pillebehandling på smerter og dysmenorrhe hos endometriosepatienter. Der findes kun et placebo-kontrolleret studie (Harada 2008), som viste signifikant bedre effekt af p-piller. 91 af de 96 inkluderede patienter havde imidlertid endometriomer, påvist hovedsageligt ved ULS, og kun 17 patienter var opererede. Ved sammenligning med GnRh analog viste et randomiseret studie (Vercellini 1993) samme effekt af p-piller ved 6 måneders behandling. Tilsvarende har et andet studie (Parazzini 2000) vist samme effekt af 12 måneders p-pillebehandling sammenlignet med 4 måneders GnRh analog, efterfulgt af 8 måneders p-pillebehandling. Sidstnævnte studie viste ingen forskelle mellem AFS stadie I-II og III-IV.

P-piller kan anvendes i enten konventionelle cykli, lange individuelle cykli eller kontinuerligt. Der foreligger et Cochrane review (Edelman 2006), som konkluderer, at patienttilfredshed og bivirkninger er sammenlignelige for lange og konventionelle cykli, hvorimod blødningsproblemer og menstruationsrelaterede gener muligvis forbedres ved lange cykli. Undersøgelser af langtidsrisici foreligger endnu ikke. Hos endometriosepatienter er der i et enkelt studie (Vercellini 2003) fundet

signifikant bedring af dysmenorrhe ved 2 års kontinuerlig p-pillebehandling af patienter, som forinden havde haft smerter under brug af p-piller i konventionelle cykli.

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

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

#### Gestagenspiral

Som alternativ til p-piller, kan gestagenspiral anvendes, da den også har fordelene af mulighed for langtidsbehandling og få bivirkninger og desuden kan anvendes i nogle tilfælde, hvor p-piller er kontraindicerede. Der foreligger enkelte studier, som viser effekt af gestagenspiral på smerter hos endometriosepatienter (Vercellini 1999 og 2003). Ingen studier omhandler specifikt peritoneal endometriose, men et studie, som viste fortsat god effekt af gestagenspiral efter 3 år, indgik 28 patienter med minimal-mild endometriose (Lockhat 2005), og et andet studie, som viste samme effekt af Gestagenspiral og GnRh efter 6 måneders behandling, omfattede 57 patienter med AFS stadie I-II (Petta 2005).

#### Systemisk gestagenbehandling

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

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

I flere nyere studier (Momoeda 2009, Köhler 2009) har man vist interesse for dienogest, et progesteron med anti-androgen effekt. Af speciel interesse er et større randomiseret studie omfattende 252 patienter, hvoraf 52 havde minimal eller mild endometriose. Sammenlignet med GnRh analog fandtes samme effekt af 7 måneders behandling med dienogest, og mindre reduktion af BMD. Ligeledes var der færre systemiske bivirkninger, men flere tilfælde af gennembrudsblødninger. Dienogest findes aktuelt ikke som selvstændigt præparat i Danmark. Som alternativ til p-piller, i tilfælde hvor man ønsker at undgå østrogenrelaterede bivirkninger eller risici, kan gestagen p-pillen Cerazette være en mulighed. Der foreligger et enkelt randomiseret studie af 40 patienter med endometriose AFS stadium I og II, som viser samme effekt af Cerazette på smerter, men højere forekomst af gennembrudsblødninger, sammenlignet med p-piller.

#### GnRh analog

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

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

Der foreligger enkelte placebo-kontrollerede studier af GnRh analoger som postoperativ behandling, heraf et åbent studie på 267 patienter, som viste signifikant længere tid til smerterecidiv sammenlignet med placebo. I dette studie indgik 33 patienter med AFS stadiet I-II (Vercellini 1999). GnRh analoger indgår i en del sammenlignende studier af effekten på endometrioseassocierede smerter, men det skal bemærkes, at flere studier ikke har fundet signifikant bedre effekt i forhold til p-piller, systemisk gestagen eller gestagenspiral (se ovenfor).

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

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

#### Medicinsk behandling og infertilitet

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

#### Definitioner:

#### Afgrænsning af emnet:

#### Litteratursøgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato:

#### Problemstilling

Medicinsk behandling indgår i behandlingen af endometriose hos de fleste patienter, enten før eller efter et eventuelt operativt indgreb. Formålet med behandlingen er at opnå smertelindring og potentielt at udsætte tidspunktet for recidiv af sygdommen. Specielt ved peritoneal endometriose, som kan være vanskelig at sanere kirurgisk, synes medicinsk behandling at være væsentlig. Der foreligger imidlertid forholdsvis få studier af medicinsk endometriosebehandling, og ingen specifikke studier af effekten hos patienter med udelukkende peritoneal endometriose (Vercellini

2009). Da disse patienter vil ofte vil tilhøre gruppen AFS stadium I-II, er der i følgende gennemgang lagt hovedvægt på studier, hvor disse patienter udgør en væsentlig andel.

### Resume af evidens

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

### Tabel m kliniske rekommandationer

1. P-piller og gestagenspiral kan ud fra effektivitet og lav bivirkningsfrekvens anbefales som førstevalgs behandling af endometrioserelaterede smerter (A)
2. P-piller kan med fordel anvendes i lange cykli med 3-4 dages pause ved gennembrudsblødning (C)
3. Kontinuerlig systemisk gestagenbehandling kan anvendes som alternativ ved manglende effekt af p-piller (A)
4. Behandling med GnRh analog bør som hovedregel, og altid ved behandling i mere end 3-6 måneder, suppleres med østrogen/gestagen add-back (A)
5. Patienter med graviditetsønske skal ikke behandles medicinsk (A)

### Referencer:

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

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

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

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

Franke H et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus "add-back" hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Fertil Steril* 2000;74:534-39

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Appendiks:**