

Adenomyose

Tina Tellum, Oslo Universitetssykehus Ullevål, tina.tellum@ous-hf.no
Marianne Omtvedt, Oslo Universitetssykehus Ullevål
Siri Skrøppa, Sykehuset i Vestfold, Tønsberg

ICD-10 koder

N80.0 Endometriose i livmor (uterus)
Adenomyose

Anbefalinger

Vi *anbefaler* transvaginal ultralyd som førstelinjediagnostikk av adenomyose fremfor MR (I-II)

Vi *anbefaler* Levonorgestrel-spiral 20µg/24 timer som førstevalg i behandling av adenomyose (I-II)

Vi *anbefaler ikke* transcervikal reseksjon av endometriet (TCRE) ved dyp og utpreget adenomyose (I-II)

Vi *foreslår* elektivt keisersnitt etter gjennomført adenomyomektomi (III- IV)

Søkestrategi

Pyramidesøk Mc Master plus, Up to date, PubMed, Cochrane Database.

Søkeord: Adenomyose, adenomyom, junctional zone, hormonell behandling, Levonorgestrel, gestagen, p-pille, infertilitet, blødning, menoragi, bekkenmerter, HIFU, embolisering, endometrireseksjon, TCRE, hysterektomi, menstruasjon, dysmenoré og dyspareuni.

Definisjon

Adenomyose er definert som ektopiske endometriekjertler - og stroma beliggende i myometriet i uterus, minst 2mm fra den nederste utløperen av endometriet (1). Til tross for mange likhetstrekk med endometriose må adenomyose regnes som en egen sykdomsentitet, da patogenese og molekylære prosesser er forskjellige (2). Det finnes foreløpig ingen enhetlig klassifisering av adenomyose (3). Vi foreslår å bruke begrepet «diffus adenomyose» for sykdom fordelt i flere deler av livmoren (vanligste form), «fokal» for mindre, begrensede foci som er omgitt av friskt vev, og «adenomyom» for en relativt velavgrenset, vanligvis rund, lesjon bestående av adenomyose (4). Det bemerkes at begrepet «juvenil cystisk adenomyose» i litteraturen feilaktig blir brukt om det såkalte accessory cavitated uterine malformation (ACUM), som representerer en egen entitet (5).

Epidemiologi

[Skriv inn tekst]

Insidensen av adenomyose i den generelle befolkningen er ukjent. Beskrevet hos 21% av kvinner som oppsøker en gynekologisk poliklinikk med forskjellige problemstillinger (6). Adenomyose forekommer hos unge kvinner, men prevalensen øker med alderen og insidensen er høyest i 4. og 5. livsdekade (6, 7). Hos kvinner som gjennomgår hysterektomi grunnet blødningsforstyrrelser ligger prevalensen mellom 40-70%. Hos infertile som gjennomgår assistert befruktning er prevalensen beskrevet mellom 15-40% (8). Adenomyose og endometriose forekommer ofte samtidig. Forekomst av adenomyose er sett i 20-89% hos kvinner med endometriose (9).

Risikofaktorer

Multiparitet, tidlig menarke, kort menstruasjonssyklus (≤ 24 dager), høy BMI, uterint traume (*iatrogen*: revisio inkludert kirurgiske aborter, fraksjonert abrasio, sectio, kirurgi i myometriet; *naturlig*: fødsler, menstruasjon) ble assosiert med adenomyose i forskjellige studier, men alle har metodologiske begrensninger (7, 9).

Etiologi/Patogenese

Patogenesen er uavklart. To hovedhypoteser:

Den ene beskriver en invaginasjon av endometriet/gjentatt skade på det indre myometrilaget som grenser mot kaviteten, kalt overgangssonen eller *junctional zone*. Skadene gjør det mulig for endometriet å invadere i dypere lag av myometriet (tissue injury and repair theory/TIAR) (10). Traume kan oppstå etter iatrogen skade (revisio), eller fysiologisk belastning (menstruasjon, graviditet og fødsel).

Den andre hypotesen er metaplasi av rester fra de Müllerske ganger eller differensiering av stamceller (11).

Østrogen, progesteron, inflammasjon, endret immunrespons, cellemigrasjon og proliferasjon, fibrose og neuroangionese spiller også en rolle i patofysiologien (12).

Destruksjon av junctional zone og lokal inflammasjon anses som årsak til adenomyoserelaterte komplikasjoner i graviditet og fødsel, som spontanaborter, preeklampsi, prematur fødsel, blødninger og veksthemning hos barnet (13-15).

Symptomer

Hovedsymptomene ved adenomyose er menoragi og dysmenoré (16, 17). Dyspareuni, trykksymptomer, kroniske bekkensmerter og urogenital irritasjon (urge-symptomatikk, dysuri, pollakisuri) (9, 18) kan oppstå som følge av adenomyose. Hvilken prosentandel som har symptomatisk adenomyose, avhenger av populasjonen som er undersøkt. Et eller flere symptomer forekommer hos opp til 85% av kvinner som gjennomgår hysterektomi (19). Det er muligens en sammenheng mellom graden av adenomyose sett på ultralyd og intensitet av symptomer (20, 21), og det er ikke avklart hvilken klinisk betydning minimal, fokal adenomyose har. Mange av symptomene er uspesifikke og kan også forekomme uten adenomyose.

Flere studier viser en sammenheng mellom adenomyose og infertilitet/subfertilitet (22-27). Dessuten er adenomyose assosiert med en høyere risiko for prematur fødsel, svangerskapsforgiftning, keisersnitt, føtal feilpresentasjon, SGA, lav fødselsvekt og hypertensive sykdommer i graviditeten (25, 26).

[Skriv inn tekst]

Det finnes ingen studier som viser at adenomyose-relaterte smerter forverres under graviditeten, men de kan debutere eller øke etter en fødsel.

Differensialdiagnoser

Adenomyose er en kronisk sykdom og derfor klinisk relativt lett å skille fra akutte tilstander som forårsaker bekkensmerter og blødningsforstyrrelser (f.eks. infeksjon).

- Andre årsaker til underlivsblødninger: kreft, myomer, polypper.
- Andre årsaker til underlivssmerter: endometriose, ACUM, pelvic congestion syndrom, adheranser, nerve entrapment/neuralgi, vaginisme, myalgier, urologiske -, eller gastrointestinale årsaker til smerte.
- Andre årsaker til trykksymptomer/nedpressfølelse: myomer, underlivs prolaps, pelvic congestion syndrom (16).

Diagnostikk

Transvaginal ultralyd (TVUL) og magnetresonanstomografi (MR) er egnet til å diagnostisere adenomyose (28). CT er ikke nyttig. Selv om adenomyose kan visualiseres som røde flekker (strawberry pattern) eller små, blodfylte cyster ved hysteroskopi, er hysteroskopi ikke et egnet diagnostisk verktøy og eventuelle funn bør avklares med TVUL. Det frarådes å diagnostisere adenomyose basert på laparoskopisk utseende av livmor, da dette er svært uspesifikt og spekulativt.

TVUL og MR har samme sensitivitet (78% og 78%) og spesifisitet (88% og 78%) i diagnostikken av adenomyose (28). Det anbefales derfor å bruke TVUL som førstevalg i diagnostikken. Ved usikkerhet om diagnosen og dersom det har klinisk konsekvens, anbefales MR som tilleggsdiagnostikk. MR skal granskes av en radiolog med kompetanse innen gynekologisk radiologi (29).

Histologisk undersøkelse ansees ikke lenger som gullstandard i diagnostikken av adenomyose og rutinehistologi har vist seg å underrapportere adenomyose (9).

Det anbefales å skille mellom **direkte** og **indirekte** tegn til adenomyose på ultralyd (28, 30). Ultralydtegn hvor det ektopiske endometriet i myometriet visualiseres har størst spesifisitet og kalles direkte tegn. Indirekte tegn på adenomyose er forandringer som oppstår sekundært til adenomyose, vanligvis forårsaket av hypertroft myometrium/muskelfibre. Ved fravær av direkte tegn er ikke indirekte tegn alene nok for å konkludere med adenomyose og man bør utvise forsiktighet med å sette diagnosen basert på dette. Den diagnostiske betydningen av hvert enkelt ultralydtegn er foreløpig ukjent og er antagelig avhengig av undersøkerens erfaring.

Direkte tegn

- **Myometrielle cyster:** Ekkotomme cyster i myometriet. Kan noen ganger ha en hyperekkogen ring. Runde, ingen krav til størrelse.
Diagnostiske fallgruver: Blodkar (bruk Doppler), ovula Nabothii (beliggenhet).
- **Hyperekkogene foci:** «Hvite» ekkotette foci av ektop slimhinne i myometriet, som ikke er i kontakt med endometriet. Ingen krav til avstand eller antall.

[Skriv inn tekst]

Diagnostiske fallgruver: Kar (slynger seg gjennom myometriet/kan følges, Dopplersignal), fibrose/arr, artefakter (ekko-enhancement).

- **Hyperekkogene subendometrielle linjer eller «buds»:** Små foci som bryter gjennom kaviteten inn i innerste laget av myometriet. Linjene er nesten alltid vinkelrette på endometriet og tilknyttet endometriet. 3D TVUL kan bidra å vurdere disse.
Diagnostiske fallgruver: Små kar som går inntil endometriet, fibrose.

Indirekte tegn:

- **Globulær uterus:** Rund form av corpus som skyldes myometriell hypertrofi. Globulær beskriver formen, ikke størrelsen, men tegnet er mer pålitelig desto større livmoren er.
Diagnostiske fallgruver: Myomer, kontraksjon, bruk av p-pille, tidligere sectio, dyp infiltrerende endometriose i fossa Douglasi.
- **Asymmetrisk veggtykkelse** (anterior/posterior): Som en tommelfingerregel er forskjellen på fremre og bakre uterinvegg (målt i sagittalplanet) >5mm, men det kommer an på totalstørrelsen.
Diagnostiske fallgruver: Uterin kontraksjon (går over etter 1-5 min), myom
- **Radiær ekkoskygge:** Ses som hypoekkegene striper, noen ganger vekslvis med striper av økt ekkogenisitet («echo enhancement»), som «stråler» ut bak den myometrielle lesjonen (adenomyosen).
Diagnostiske fallgruver: Skygger fra myom eller fra kar.
- **Translesjonal vaskularitet:** Brukes til å skille mellom myomer og adenomyose. I adenomyomer transverserer kar gjennom en diffus avgrenset lesjon, mens vaskulariteten av et myom er sirkulær.

Behandling

Vi kan skille mellom medikamentelle, intervensjonelle og kirurgiske behandlingsmåter. Valg av behandling avhenger av kvinnens livssituasjon (barneønske) og individuelle preferanser. Målet er, som ved endometriose, å oppnå amenoré da dette fører til symptomlindring.

Vitenskapelig dokumentasjon på området er mangelfull med få eller ingen randomiserte kontrollerte studier. Anbefalingene bygger derfor i stor grad på observasjonsstudier i tillegg til internasjonale retningslinjer og dokumentasjon fra kirurgisk virksomhet og klinisk erfaring. Godkjente indikasjoner for medikamentell behandling omfatter ikke «adenomyose», men menstruasjonsforstyrrelser/dysmenoré/endometriose.

Medikamentell behandling – Ikke-hormonell

Selv om dette ikke behandler selve adenomyosen, er det viktig å behandle hovedsymptomene effektivt for å unngå jernmangel, anemi og tap av livskvalitet.

Traneksamsyre og **NSAIDs** (f.eks. Naproxen) har effekt på kraftig menstruasjonsblødning og dysmenoré, og burde derfor tilbys til alle kvinner som tåler disse (31, 32).

Medikamentell behandling – Hormonell

1. Progestiner

[Skriv inn tekst]

- **Hormonspiral** (Levonorgestrel intrauterine device, LNG-IUD med 20µg/24t) anbefales som førstevalg i behandlingen av adenomyose og er behandlingen med best dokumentert effekt på adenomyose (33-35). LNG-IUD viser god effekt på menoragi, antall blødningsdager, hemoglobinnivå, dysmenoré, kroniske bekkensmerter, urogenitale irritasjonssymptomer og uterinvolument. Effekten oppnås noen ganger først etter 6 måneder og kan allerede avta etter 3 år, skifte av spiral kan da vurderes. Ved kavitet >10 cm lengde er risiko for utstøtning av spiralen høy, og innleggelse kan kombineres med en 3 mnd behandling med GnRH-a (36). LNG-IUD har bedre effekt enn kombinerte p-piller og er dermed å foretrekke (37), spesielt ved eventuell samtidig endometriose. Én studie sammenlignet LNG-IUD med hysterektomi med tanke på livskvalitet, hvor LNG-IUD scoret bedre (38). Det finnes ingen studier på uterininnlegg med lavere progesteroninnhold (Kyleena, Jaydess). Klinisk erfaring tilsier at disse ofte har for lav konsentrasjon til å yte tilfredsstillende effekt både med tanke på blødning og smerter, og anbefales derfor ikke.
 - **Dienogest**: Det eksisterer ni mindre studier som undersøker effekten av dienogest på adenomyose (33). Det viser tilfredsstillende resultater med tanke på smerter og kraftig blødning, men særlig yngre kvinner seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger og mellomblydninger. Dienogest er ikke godkjent for behandling av adenomyose i Norge og derfor ikke omfattet av blåreseptordningen.
 - **Desogestrel** (Cerazette, Desirett, Vinelle), **drospirenon** (Slinda), **medroxyprogesteron acetat** (Depoprovera): Det er ingen kliniske studier på disse og adenomyose, men de har dokumentert effekt på blødningsmengde og kan derfor prøves.
2. **GnRH-agonister** er svært effektive i behandlingen av adenomyose, både med tanke på dysmenoré, menoragi, kroniske bekkensmerter, dyspareuni og uterinvolument (36, 39-42). Imidlertid er plagsomme og til dels alvorlige bivirkninger svært vanlige (80-90% hetetokter, hodepine, nedsatt stemningsleie) og effekten er forbigående etter seponering (42). GnRH-analog må derfor anses som en reserveløsning der man ikke klarer å oppnå symptomkontroll på annen måte. GnRH-analog har muligens positiv effekt i situasjoner hvor man opplever progesteron-resistens. Ved uttalt adenomyose har flere studier vist at behandling med GnRH-analog før IVF behandling kan gi en økt rate levendefødte barn (43, 44), men da studiene har mangler, anbefales dette ikke rutinemessig. Det er foreløpig kun én studie som undersøker effekten av de nyere, perorale **GnRH-antagonister** på en kohort med 126 kvinner med myomer og adenomyose (45). Relugolix var i denne studien effektiv mot blødningsmengden.
3. **Letrozol**: Kun én studie har undersøkt effekten av 2.5mg Letrozol p.o. sammenlignet med en GnRH-analog (Goserelin, 3,75mg hver 4. uke s.c.) (46). Letrozol viste seg å være like effektiv som Goserelin med tanke på dysmenoré, dyspareuni og reduksjon av uterinvolument, men mindre effektiv på kroniske bekkensmerter. Letrozol-gruppen rapporterte signifikant mindre bivirkninger, særlig ingen hetetokter, sammenlignet med 80% i Goserelin-gruppen.

[Skriv inn tekst]

Kirurgi og intervensjon

Hysterektomi

Hysterektomi er en definitiv og effektiv behandling for adenomyose, men det finnes kun én studie som undersøker effekten av hysterektomi på adenomyose (38). Hysterektomi er ikke effektiv mot kroniske bekkensmerter, som kan bestå videre selv etter fjerning av livmor. Kvinnene skal informeres grundig om dette. Dersom laparoskopisk hysterektomi er planlagt, burde all synlig endometriose fjernes samtidig (LINK TIL ENDOMETRIOSEKAPITTEL). På grunn av manglende dokumentasjon av effekt, frarådes det hysterektomi hos unge kvinner med kroniske bekkensmerter. Adenomyose er sjeldent hos kvinner <25 år og det foreslås at diagnosen adenomyose bekreftes/avkreftes av ekspert innen diagnostikk av adenomyose (radiolog, gynekolog) dersom en hysterektomi planlegges med denne indikasjonen.

TCRE i kombinasjon med postoperativ Mirena eller ved lite (overfladisk) adenomyose kan vurderes (47-49). TCRE anbefales ikke hos kvinner med omfattende adenomyose (dyp invasjon) eller adenomyomer, da risiko for symptomforverring, residiv og behov for re-intervensjon er stor (49-53). Dysmenoré, alder <45 og høy paritet er risikofaktorer for mislykket TCRE (54).

Uterusbevarende adenomyosereseksjon (adenomyomektomi)

Adenomyosereseksjon er forbeholdt enkelttilfeller hvor det foreligger betydelig forstørret uterus med adenomyom og medikamentell behandling ikke har ført til tilfredsstillende effekt. Det er ingen god evidens for at reseksjon av adenomyose øker fertilitet (23, 55-57). Reseksjon av adenomyose krever en høy grad av erfaring og kirurgiske ferdigheter (56). En meta-analyse viste at blødningsmengde og smerter kunne reduseres hos cirka 70% av kvinnene, avhengig av andelen av adenomyose som ble fjernet (58). Det er anbefalt å forløse kvinner som har gjennomgått adenomyomektomi med elektivt keisersnitt mellom uke 36-38 grunnet risiko for ruptur (59).

HIFU (High Intensity Focused Ultrasound)

I Norge tilbys det foreløpig ikke HIFU som behandling for adenomyose. Ved HIFU induseres det apoptose i adenomyosevevet, men teknikken er kun egnet for en undergruppe av kvinner med lokalisert adenomyose (60). HIFU reduserer dysmenoré, blødningsmengde og uterinolum signifikant, også ved langtidsoppfølging over 1-3 år (61). HIFU har så langt ikke vist å bedre fertiliteten. Det er ikke rapportert alvorlige obstetriske komplikasjoner hos kvinner som ble gravide etter HIFU, men forsiktighet bør derfor utvises hos de med barneønske da det ikke finnes studier som undersøker dette systematisk (62).

Embolisering (Uterine artery embolization, UAE)

En metaanalyse med 30 studier og 1036 pasienter viste god effekt på blødningsmengde, dysmenoré og trykksymptomer hos 70-80% av kvinnene, men noe lavere i noen studier ved langtidsoppfølging (63). Det er kun få, usystematiske rapporterte tilfeller av graviditet etter UAE for adenomyose og teknikken er ikke anbefalt som metode hos kvinner med aktivt barneønske (63, 64).

Profylakse/forebygging

[Skriv inn tekst]

Det er ingen kjent forebygging av adenomyose. Hormonspiral har vist å redusere muskelhypertrofi (uterinvolum) og smalne junctional zone (35), noe som muligens kan tyde på at den har potensiale til å bremse sykdomsaktivitet.

Oppfølging

Vi anbefaler ingen rutinemessig oppfølging av kvinner med adenomyose. Oppfølging individualiseres i henhold til symptomer. Hos gravide med uttalt adenomyose kan kontroll av placentafunksjon/tilvekst i andre og tredje trimester vurderes (15, 26).

Pasientinformasjon

Pasientinformasjon på helsenorge.no er skrevet av kapittelforfatter

LINK: <https://www.helsenorge.no/sykdom/underliv/adenomyose/>

Referanser

1. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus--revisited. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1972;112(5):583-93.
2. Guo SW. The Pathogenesis of Adenomyosis vis-à-vis Endometriosis. *J Clin Med*. 2020;9(2).
3. Tellum T, Munro MG. Classifications of Adenomyosis and Correlation of Phenotypes in Imaging and Histopathology to Clinical Outcomes: a Review. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*. 2022;1-11.
4. Van den Bosch T, de Bruijn AM, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, et al. Sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2019;53(5):576-82.
5. Naftalin J, Bean E, Saridogan E, Barton-Smith P, Arora R, Jurkovic D. Imaging in gynecological disease: clinical and ultrasound characteristics of accessory cavitated uterine malformations. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020.
6. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelou D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2012;27(12):3432-9.
7. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis; A Clinical Review of a Challenging Gynecologic Condition. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015.
8. Neal S, Morin S, Werner M, Gueye NA, Pirtea P, Patounakis G, et al. Three-dimensional ultrasound diagnosis of adenomyosis is not associated with adverse pregnancy outcomes following single thawed euploid blastocyst transfer: a prospective cohort study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020.
9. Upson K, Missmer SA. Epidemiology of Adenomyosis. *Seminars in reproductive medicine*. 2020;38(2-03):89-107.
10. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2009;280(4):529-38.
11. García-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertil Steril*. 2018;109(3):371-9.
12. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res*. 2019;8.
13. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2014;29(5):964-77.

[Skriv inn tekst]

14. Bruun MR, Arendt LH, Forman A, Ramlau-Hansen CH. Endometriosis and adenomyosis are associated with increased risk of preterm delivery and a small-for-gestational-age child: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(9):1073-90.
15. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li TC, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(5):592-632.
16. McElin TW, Bird CC. Adenomyosis of the uterus. *Obstet Gynecol Annu.* 1974;3(0):425-41.
17. Loring M, Chen TY, Isaacson KB. A Systematic Review of Adenomyosis: It Is Time to Reassess What We Thought We Knew about the Disease. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(3):644-55.
18. Tellum T, Nygaard S, Skovholt EK, Qvigstad E, Lieng M. Development of a clinical prediction model for diagnosing adenomyosis. *Fertility and sterility.* 2018;110(5):957-64.e3.
19. Li X, Liu X, Guo SW. Clinical profiles of 710 premenopausal women with adenomyosis who underwent hysterectomy. *The journal of obstetrics and gynaecology research.* 2014;40(2):485-94.
20. Naftalin J, Hoo W, Nunes N, Holland T, Mavrellos D, Jurkovic D. The association between ultrasound features of adenomyosis and severity of menstrual pain. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2015.
21. Pinzauti S, Lazzeri L, Tosti C, Centini G, Orlandini C, Luisi S, et al. Transvaginal sonographic features of diffuse adenomyosis in 18-30-year-old nulligravid women without endometriosis: association with symptoms. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2015;46(6):730-6.
22. Barrier BF, Malinowski MJ, Dick EJ, Jr., Hubbard GB, Bates GW. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. *Fertil Steril.* 2004;82 Suppl 3:1091-4.
23. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017;108(3):483-90.e3.
24. Bourdon M, Santulli P, Oliveira J, Marcellin L, Maignien C, Melka L, et al. Focal adenomyosis is associated with primary infertility. *Fertil Steril.* 2020;114(6):1271-7.
25. Moawad G, Kheil MH, Ayoubi JM, Klebanoff JS, Rahman S, Sharara FI. Adenomyosis and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(5):1027-31.
26. Nirgianakis K, Kalaitzopoulos DR, Schwartz ASK, Spaanderman M, Kramer BW, Mueller MD, et al. Fertility, pregnancy and neonatal outcomes of patients with adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive biomedicine online.* 2021;42(1):185-206.
27. Vercellini P, Viganò P, Bandini V, Buggio L, Berlanda N, Somigliana E. ASSOCIATION OF ENDOMETRIOSIS AND ADENOMYOSIS WITH PREGNANCY AND INFERTILITY. *Fertility and sterility.* 2023.
28. Tellum T, Nygaard S, Lieng M. Noninvasive Diagnosis of Adenomyosis: A Structured Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy in Imaging. *Journal of minimally invasive gynecology.* 2019.
29. Bazot M, Darai E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertility and sterility.* 2018;109(3):389-97.
30. Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, et al. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2022;60(1):118-31.
31. Ray S, Ray A. Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2016;11(11):Cd010338.
32. Bofill Rodriguez M, Dias S, Jordan V, Lethaby A, Lensen SF, Wise MR, et al. Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2022;5(5):Cd013180.

[Skriv inn tekst]

33. Rathinam KK, Abraham JJ, S HP, S AS, Sen M, George M, et al. Evaluation of pharmacological interventions in the management of adenomyosis: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(4):531-45.
34. Benetti-Pinto CL, Mira TAA, Yela DA, Teatin-Juliato CR, Brito LGO. Pharmacological Treatment for Symptomatic Adenomyosis: A Systematic Review. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019;41(9):564-74.
35. Abbas AM, Samy A, Atwa K, Ghoneim HM, Lotfy M, Saber Mohammed H, et al. The role of levonorgestrel intra-uterine system in the management of adenomyosis: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(5):571-81.
36. Alizzi FJ. The clinical efficacy of sequential use of gonadotropin-releasing hormone analog-levonorgestrel-releasing intrauterine system in medically ill women with symptomatic and relatively large adenomyosis. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 2018;11(9):144-8.
37. Shaaban OM, Ali MK, Sabra AM, Abd El Aal DE. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus a low-dose combined oral contraceptive for treatment of adenomyotic uteri: a randomized clinical trial. 2015;92(4):301-7.
38. Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Akgul MA, Kaplan M, Karcaaltincaba M, Haberal A, et al. Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis. *Fertility and sterility.* 2011;95(2):497-502.
39. Benetti-Pinto CL, Mira TAA, Yela DA, Teatin-Juliato CR, Brito LGO. Pharmacological Treatment for Symptomatic Adenomyosis: A Systematic Review. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia.* 2019;41(9):564-74.
40. Kang J-l, Wang X-x, Nie M-l, Huang X-h. Efficacy of gonadotropin-releasing hormone agonist and an extended-interval dosing regimen in the treatment of patients with adenomyosis and endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;69(2):73-7.
41. Matsushima T, Akira S, Fukami T, Yoneyama K, Takeshita T. Efficacy of Hormonal Therapies for Decreasing Uterine Volume in Patients with Adenomyosis. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2018;7(3):119-23.
42. Matsushima T, Akira S, Yoneyama K, Takeshita T. Recurrence of uterine adenomyosis after administration of gonadotropin-releasing hormone agonist and the efficacy of dienogest. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology.* 2019:1-4.
43. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertility and sterility.* 2017;108(3):483-90.e3.
44. Georgiou EX, Melo P, Baker PE, Sallam HN, Arici A, Garcia-Velasco JA, et al. Long-term GnRH agonist therapy before in vitro fertilisation (IVF) for improving fertility outcomes in women with endometriosis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2019;2019(11).
45. Muneyyirci-Delale O, Archer DF, Owens CD, Barnhart KT, Bradley LD, Feinberg E, et al. Efficacy and safety of elagolix with add-back therapy in women with uterine fibroids and coexisting adenomyosis. *F S Rep.* 2021;2(3):338-46.
46. Badawy AM, Elnashar AM, Mosbah AA. Aromatase inhibitors or gonadotropin-releasing hormone agonists for the management of uterine adenomyosis: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(4):489-95.
47. Maia HJ, Maltez A, Coelho G, Athayde C, Coutinho EM. Insertion of mirena after endometrial resection in patients with adenomyosis. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists.* 2003;10(4):512-6.
48. F.-Q. C, A.-F. Z, X.-B. W. Prospective study of the treatment of adenomyosis by combining hysteroscopic transcervical resection of endometrium with levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science).* 2017;37(5):641-5.
49. McCausland AM, McCausland VM. Depth of endometrial penetration in adenomyosis helps determine outcome of rollerball ablation. 1996;174(6):1786-93; 93-4.
50. McCausland V, McCausland A. The response of adenomyosis to endometrial ablation/resection. *Hum Reprod Update.* 1998;4(4):350-9.

51. McCausland V, McCausland A. The response of adenomyosis to endometrial ablation/resection. 1998;4(4):350-9.
52. Rasmussen CK, Hansen ES, Al-Mashadi Dahl S, Ernst E, Dueholm M. The effect of transcervical endometrial resection on clinical symptoms related to intrinsic adenomyosis and junctional zone changes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019;3:100029.
53. Cramer MS, Klebanoff JS, Hoffman MK. Pain is an Independent Risk Factor for Failed Global Endometrial Ablation. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2018.
54. El-Nashar SA, Hopkins MR, Creedon DJ, St Sauver JL, Weaver AL, McGree ME, et al. Prediction of treatment outcomes after global endometrial ablation. *Obstet Gynecol*. 2009;113(1):97-106.
55. Tan J, Moriarty S, Taskin O, Allaire C, Williams C, Yong P, et al. Reproductive Outcomes after Fertility-Sparing Surgery for Focal and Diffuse Adenomyosis: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(4):608-21.
56. Younes G, Tulandi T. Conservative Surgery for Adenomyosis and Results: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(2):265-76.
57. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):715-26.
58. Mikos T, Lioupis M, Anthoulakis C, Grimbizis GF. The Outcome of Fertility-Sparing and Nonfertility-Sparing Surgery for the Treatment of Adenomyosis. A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(2):309-31.e3.
59. Tan J, Moriarty S, Taskin O, Allaire C, Williams C, Yong P, et al. Reproductive Outcomes after Fertility-Sparing Surgery for Focal and Diffuse Adenomyosis: a Systematic Review. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2018.
60. Liu XF, Huang LH, Zhang C, Huang GH, Yan LM, He J. A comparison of the cost-utility of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound and hysterectomy for adenomyosis: a retrospective study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2017;124 Suppl 3:40-5.
61. Marques ALS, Andres MP, Kho RM, Abrão MS. Is High-intensity Focused Ultrasound Effective for the Treatment of Adenomyosis? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(2):332-43.
62. Marques ALS, Andres MP, Kho RM, Abrao MS. Is High-intensity Focused Ultrasound Effective for the Treatment of Adenomyosis? A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2019.
63. de Bruijn AM, Smink M, Lohle PNM, Huirne JAF, Twisk JWR, Wong C, et al. Uterine Artery Embolization for the Treatment of Adenomyosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2017;28(12):1629-42.e1.
64. Liang E, Brown B, Rachinsky M. A clinical audit on the efficacy and safety of uterine artery embolisation for symptomatic adenomyosis: Results in 117 women. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2018.