

Endometriose og Adenomyose

Guri Baardstu Majak (OUS-Ullevål)	gurbaa@ous-hf.no
Tina Tellum (OUS-Ullevål)	b30832@ous-hf.no
Ingrid Marie Ringen (St. Olav)	Ingrid.Marie.Ringen@stolav.no
Anne Veddeng (Haukeland)	anne.veddeng@helse-bergen.no
Karin Langeland (OUS-Ullevål)	uxlkar@ous-hf.no
Jenny Alvirovic (OUS-Ullevål)	jenavi@ous-hf.no
Marianne Omtvedt (OUS-Ullevål)	maromt@ous-hf.no
Kristine Aas-Eng (OUS-Ullevål)	krimee@ous-hf.no

Anbefalinger

Vi *anbefaler* empirisk behandling for dysmenore med kontinuerlig p-piller eller gestagener. Ved manglete effekt etter 6 måneder anbefales tett oppfølging og vurdering av endring av behandling og lav terskel for henvising til laparoskopi i diagnostisk og evt terapeutisk hensikt (I-II)

Vi *foreslår* postoperativ hormonell sekundær profylakse ved endometriose og ikke aktivt barneønske (III- IV)

Vi *foreslår ikke* gestagenspiral 19,5 mg LNG (Kyleena) 13,5mg LNG (Jaydess), eller enkel dose desogestrel 75 µg(cerazette) som førstevalg for dysmenore (III- IV)

Vi *foreslår* henvisning til sykehus med spesialkompetanse i laparoskopisk kirurgi ved mistanke om dyp endometriose (DE) og/eller bilaterale endometriomer (IV)

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

Vi *anbefaler* kirurgisk behandling av symptomatisk endometriose hos kvinner med infertilitet (I-II)

Vi *anbefaler* vurdering av IVF-behandling for kvinner med infertilitet og moderat/alvorlig endometriose (I-II)

Søkestrategi

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

Vitenskapelig dokumentasjon er på noen områder mangelfull med få eller ingen randomiserte kontrollerte studier. Anbefalingene bygger da i stor grad på observasjonsstudier i tillegg til internasjonale retningslinjer og dokumentasjon fra kirurgisk virksomhet og klinisk erfaring.

[Skriv inn tekst]

Søkeord for app versjonen: endometriose, adenomyose, infertilitet, hormonell behandling, laparoskopi, endometriom, DIE, adenomyom, junction zone, HIFU, embolisering, Levonorgestrel, blødning, menorrhagi, bekkenmerter, TCRE, hysterektomi, endometrireseksjon, gestagen, GnRH, p-pille

ENDOMETRIOSE

Definisjon

Endometriose er definert som endometrielignende vev som befinner seg utenfor uterinkaviteten. Disse lesjonene befinner seg mest typisk i lille bekken, men kan også finnes på tarm, diafragma og i pleurahulen. Endometriose er en østrogen-avhengig benign inflammatorisk sykdom som kan forårsake dysmenore, dyspareuni, dysuri (smertefull og hyppig vannlating), dyschezi (smertefull avføring), kroniske bekkenmerter og infertilitet. Symptomene kan være alt fra minimal dysmenore, til sterkt funksjonsnedsettende dysmenore med smerter også ved eggløsning og premenstruelt.

Endometriose-lesjoner kan defineres som overfladiske peritoneale, ovariale og dypt infiltrerende (DE)(1, 2)(3).

Epidemiologi

Rundt 10% av kvinner i reproduktiv alder i verden anses å ha endometriose (4, 5). En sikker prevalens er vanskelig å angi, da mange er asymptomatiske (6) og en sikker diagnose krever kirurgi. Prevalensen ved symptomer som krever henvisning er høy, hvor diagnosen er rapportert hos 40% av kvinner med genitale utviklingsanomalier (7), opp mot 50% av kvinner med infertilitet (8) og opp mot 70% av kvinner med kroniske bekkenmerter (9, 10). Ulike faktorer som arv (RR=7 hos førstegradsslektninger), nulliparitet, tidlig menarke, sen menopause, kort syklus og/eller kraftig menstruasjonsblødning, genitale utviklingsanomalier og lav BMI (4, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18) er satt i sammenheng med økt risiko for endometriose.

Patogenese

Multifaktoriell. Inkluderer ektopisk endometrium, endret immunitet, genetiske faktorer og endret celleproliferasjon/apoptose samt metaplasti (19). Retrograd menstruasjon er en hyppig forklaring på ektopiske endometrie-celler, dog har mange kvinner retrograd menstruasjon uten utvikling av endometriose. Endometriose kan også finnes hos prepubertale jenter(20, 21, 22).

Symptomer og diagnostikk

Hyppigste symptomer er dysmenore, lave magesmerter og kraftig menstruasjonsblødning (23). Mange med endometriose har også viscerale symptomer som dysuri, dyschezi, kvalme, obstipasjon/diare og fatigue/økt tretthet (4, 24). Fullstendig anamnese er viktig.

[Skriv inn tekst]

Klinisk mistanke er nok til å stille en presumptiv diagnose og forsøke empirisk behandling (25, 26). Anamnese, transvaginal ultralyd samt inspeksjon og palpasjon bør angi mistanke om dypere endometriose sykdom og eventuell affeksjon av ovarier (27, 28, 29, 30). For sikker diagnostikk anbefales fotodokumentasjon og histologisk verifisering ved peritoneale biopsier fra suspekterte lesjoner vha laparoskopi (31, 32, 33, 34, 35). Ved peroperativ vurdering av normalt utseende peritoneum, men klinisk mistanke om endometriose, anbefales vurdering av biopsier fra fossa douglassi/medial siden av sakrouterinligament, eventuelt bekkenvegg. Endometrioselesjoner kan ha et subtilt utseende, særlig hos unge pasienter.

Medikamentell behandling

Målet med hormonell behandling av endometriose er å oppnå symptomlindring med lav dose og minst mulig bivirkninger. Hormonell behandling vil *ikke* bedre fertilitet, behandle endometriomer eller begynnende komplikasjoner av dypt infiltrerende endometriose (35).

Empirisk hormonell behandling med kontinuerlig kombinasjons p-pille eller gestagener i kombinasjon med NSAIDs er første ledd i utredning og behandling av dysmenore og mistanke om endometriose. Ved manglende effekt av empirisk behandling etter 6 måneder vurderes laparoskopi i diagnostisk og terapeutisk hensikt. Hvis diagnosen ikke verifiseres og det ikke er effekt av medikamentell behandling, bør kvinnen vurderes henvist til et tverrfaglig smerteteam for utredning av sine smerter.

Hormonell behandling

P-piller

Kombinasjons p-piller, kontinuerlig (36).

Kombinasjons p-piller med 30µg Etinylestradiol har mindre blødningsforstyrrelser enn tilsvarende med 20µg Etinylestradiol.

Gestagener

Gestagenspiral LNG 20µg/24t (Mirena/Levonova/Levosert) er førstevalg av spiral på indikasjon dysmenore og endometriose. Har også vist god effekt postoperativt etter kirurgisk behandling (37).

Noretisteronacetat (NETA) 2,5 mg har vist god effekt på endometrioseassosiert smerte (38). I Norge er kun 5mg tbl NETA tilgjengelig (Primolut-N). 5mg x 1 daglig brukes for endometriose. Omdannes til etinyløstradiol og har både østrogen- og gestageneffekt og derfor noe bedre bivirkningsprofil enn andre gestagener.

Medroxyprogesteronacetat, MPA (Provera, Depo-Provera). Tabletter (10 mg x 3) foreslås forsøkt før depopreparat, dette gir informasjon om effekt og bivirkning med mulighet for rask seponering. MPA depo (Depo-Provera) i endometriosedosering (150mg hver 3 uke) initialt gir raskere amenore enn i prevensjonsdosering (150 mg hver 12 uke). Ved langvarig amenore og bekymring for osteoporose-utvikling kan man gi østrogen som add-back (se beskrivelse under). Blåresept § 2.

[Skriv inn tekst]

Dienogest 2 mg (Visanne). Dokumentert mindre dysfori bivirkninger enn NETA (39). Refusjonssøknad §3 med dokumentasjon på prøvde preparater som ikke kan brukes. Det kreves ofte at GnRH og MPA (Provera, Depo-Provera) er forsøkt.

Etonorgestrel implantat (Nexplanon). Vist å ha effekt på dysmenore, men har noe usikker blødningskontroll(40).

Desogestre . Desogestrel 150 mg x 1 kan forsøkes. Tilsvare Cerazette 2 tabletter eller gestagendosen i Mercilon og Marvelon.

GnRH analoger

Goserelin (Zoladex): Vanligvis 3,6 mg implantat hver 4. uke, evt 10,8, mg, hver 12. Uke

Leuprorelin (Procren): Vanligvis 3,75 mg sprøyte hver 3-4.uke evt 11,25 mg hver 12. uke.

Nafarelin (Synarela): 1 dose neseppray morgen og kveld (totalt 400 µg)

Alle GnRH-a kan forskrives på Blåresept § 2 . Behandling bør startes under menstruasjon eller direkte fra annen hormonell behandling.

- «Flare-Up»: Mange får ved oppstart av GnRH analog en forbigående forverring av smerter og en menstruasjonslignende blødning etter 1- 2 uker. Dette kan vare opptil 2 uker. Behandles ved behov med NSAIDS og evt sterkere smertestillende.
- For å lindre bivirkningene og beskytte bentettheten, anbefales «add-back» med lavdose østrogen-gestagen preparat. Dette kan gis uten å aktivere endometriosen (41). Østrogen-gestagen behandlingen startes ofte opp ved sprøyte nr 2 (etter 4 uker). Ved økt dysmenore/symptomer ved «addback» kan man vurdere å gi tabletter annenhver dag eller hver 3. dag, evt. seponere for ikke å reaktivere endometriosen.
- Eksempler på kombinert østrogen/ gestagen addback:
 - Plaster: Estalis, Estradot 50µg, Progynova 1 mg i kombinasjon med Mirena/Levosert.
 - Tabletter: Primolut-N 5 mg , Activelle/ Cliovelle, Indivina 1 mg/2,5mg eller Livial.
- GnRH-a behandling anbefales ikke over 6 måneder på grunn av fare for utvikling av ostepeni og etter hvert osteoporose. Benmassetapet ved 6 måneder er reversibelt. Dersom langvarig GnRH-a behandling er ønskelig og nødvendig i sjeldne tilfeller, er det anbefalt å gjennomføre ben-tetthets scan (DEXA-scan) etter et år og så 1- eller 2-årlig (42) samt tett oppfølging av spesialist med erfaring med denne behandlingen.

Kirurgisk behandling

Ved laparoskopisk kirurgi er målsetningen å fjerne all synlig endometriose, reparere skade på tilliggende organ og gjenopprette anatomien i tillegg til ovenfornevnte fotodokumentasjon og preparat til histologisk diagnose.

Det må foreligge en kirurgisk strategi som tar i betraktning sykdommens utbredelse, pasientens alder og forventninger, samt eventuelle barneønske (43, 44, 45, 46).

[Skriv inn tekst]

Peritoneal endometriose kan ha et sparsomt og mangfoldig utseende (klare -, blå-, hvite-, papler eller vesikler, fibrose, peritoneale lommer, inflammatorisk rødt utseende med økte kartegninger osv) (20, 47). Målrettet biopsi anbefales (35). Peritoneale lommer skal alltid eksplorerer, kan representere dyp endometriose, og helst eksideres. Vær kirurgisk tilbakeholden ved funn av dyp endometriose dersom ikke kirurgien er nøye planlagt. Repetitiv kirurgi bør unngås, og pasienten bør vurderes henvist til avdeling med kompetanse i endometriose kirurgi.

Ablasjon/eksisjon

Utføres ulikt på bakgrunn av dybde og beliggenhet av lesjonen, samt kirurgens ferdighet. Studier har så langt ikke vist signifikante forskjeller med tanke på smertereduksjon ved sammenligning av eksisjon/ablasjon – men disse har hatt en heterogen pasientsammensetning, hvor ulike former for endometriose er sett på i samme studie. For dyp endometriose er det i en meta-analyse vist at eksisjon er signifikant bedre enn ablasjon i reduksjon av EHP-30 smerte-score, dyschezi og kronisk bekkensmerte (2). I et oppfølgingsmateriale etter 5 år var også eksisjon bedre enn ablasjon med tanke på dyp dyspareuni(48). Det kan klinisk være vanskelig å skille overfladiske og dypere lesjoner, og vi anbefaler at eksisjon vurderes. Eksisjon har en fordel da det gir større anatomisk trygghet i forhold til varmespredning, mulighet for fjerning av dypere lesjoner, samt materiale til histologi(2, 49, 50).

Endometriomer

Bilaterale endometriomer er ofte markører på dyp endometriose og multifokal sykdom (51, 52, 53). Møtes endometriomene i midtlinjen benevnes de ofte "Kissing Ovaries". Vi anbefaler at mobilitet ved vaginal ultralyd (sliding sign) dokumenteres, og at man ved redusert mobilitet vurderer videre utredning og behandling med tanke på dyp endometriose og behov for avansert kirurgi (se neste avsnitt). Cystektomi er anbefalt for å unngå raskt residiv, men medfører også follikeltap og skal sees opp mot et eventuelt barneønske (54). 2-trinns-kirurgi ved store endometriom kan vurderes; laparoskopisk drenasje etterfulgt av GnRH –a behandling i 3 mnd før eksisjon av cystekapsel (44).

Dypt infiltrerende endometriose (DE)

DE bør henvises til senter med spesialkompetanse i laparoskopisk kirurgi med tverrfaglig tilnærming (55). Dette for å optimalisere kirurgisk behandling for kvinnene og forebygge repetitiv risikofylt kirurgi. Ureterolyse, tarmreseksjon og reimplantasjon av ureteres må kunne håndteres av et multidisiplinært team(43, 46, 56).

Infertilitet og endometriose

Stadieinndeling

Revised American Society of Reproductive Medicine Score (57) og Endometriosis Fertility Index(58, 59, 60, 61) er gode verktøy for å predikere graviditetsrate hos kvinner med dokumentert endometriose(62).

[Skriv inn tekst]

Stadium 1-2 (minimal til mild endometriose)

Minimal/mild endometriose kan være assosiert med inflammasjon som kan hemme follikulogenesen, fertiliseringen og/eller implantasjonen (63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73).

Stadium 3-4 (avansert endometriose)

Assosiert med forstyrret anatomi og sammenvoksinger i det lille bekken, i tillegg til de samme inflammatoriske responsene beskrevet for minimal/mild endometriose. Disse forandringene og/eller endringer i endometriet kan hemme embryo-transport og implantasjon (70, 71, 72, 73, 74).

Infertilitet og asymptomatisk endometriose:

Bør henvises direkte til Fertilitets-behandling (35).

Infertilitet og asymptomatisk endometriom:

Bør henvises direkte til Fertilitets-behandling uten kirurgisk behandling. Kirurgi vurderes ved endometriomer >4-5 cm, smerter/symptomer (se avsnitt over) eller problemer med stimulering/egg-uttak (75, 76, 77, 78, 79, 80, 81).

Infertilitet og symptomatisk endometriose:

Kirurgisk ablasjon og eksisjon av symptomatisk endometriose har vist positiv effekt med tanke å oppnå graviditet ved assistert befruktning (50, 82)(83). Det er vist størst effekt av kirurgi raskt etter første operasjon (84, 85). Denne kirurgien gjøres ofte i samråd med fertilitetsavdeling, og kirurgisk strategi avhenger av hvor kvinnen er i sin fertilitetsbehandling.

Gjentatt kirurgi har ikke vist å øke graviditets-raten, og skal kun utføres som behandling av persisterende, alvorlige symptomer.

Kvinner med moderat til alvorlig endometriose og infertilitet har økt sannsynlighet for graviditet ved in vitro fertilisering sammenlignet med samleie (86, 87, 88, 89, 90).

Referanser

1. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):261-75.
2. Pundir J, Omanwa K, Kovoov E, Pundir V, Lancaster G, Barton-Smith P. Laparoscopic Excision Versus Ablation for Endometriosis-associated Pain: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24(5):747-56.
3. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril.* 1997;68(4):585-96.
4. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2008;115(11):1382-91.
5. Mowers EL, Lim CS, Skinner B, Mahnert N, Kamdar N, Morgan DM, et al. Prevalence of Endometriosis During Abdominal or Laparoscopic Hysterectomy for Chronic Pelvic Pain. *Obstet Gynecol.* 2016;127(6):1045-53.
6. Moen MH, Stokstad T. A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization. *Fertility and sterility.* 2002;78(4):773-6.

[Skriv inn tekst]

7. Dovey S, Sanfilippo J. Endometriosis and the adolescent. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(2):420-8.
8. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24(2):235-58.
9. Goldstein DP, deCholnoky C, Emans SJ, Leventhal JM. Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents. *J Reprod Med.* 1980;24(6):251-6.
10. Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 1997;10(4):199-202.
11. Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GM. Association of endometriosis with body size and figure. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1366-74.
12. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K, et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril.* 2008;89(3):538-45.
13. Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, Purdie DM, Green AC. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):534 e1-6.
14. Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH, Zondervan KT. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil Steril.* 2012;98(3):702-12 e6.
15. Harris HR, Wieser F, Vitonis AF, Rich-Edwards J, Boynton-Jarrett R, Bertone-Johnson ER, et al. Early life abuse and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1657-68.
16. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Malspeis S, Willett WC, et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2004;104(5 Pt 1):965-74.
17. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol.* 2004;160(8):784-96.
18. Moen MH. Is a long period without childbirth a risk factor for developing endometriosis? *Human reproduction (Oxford, England).* 1991;6(10):1404-7.
19. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):702-16.
20. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(3):511-9.
21. Oliveira FR, Dela Cruz C, Del Puerto HL, Vilamil QT, Reis FM, Camargos AF. Stem cells: are they the answer to the puzzling etiology of endometriosis? *Histol Histopathol.* 2012;27(1):23-9.
22. Figueira PG, Abrao MS, Krikun G, Taylor HS. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1221:10-7.
23. Hansen KE, Kesmodel US, Baldursson EB, Kold M, Forman A. Visceral syndrome in endometriosis patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;179:198-203.
24. Seaman HE, Ballard KD, Wright JT, de Vries CS. Endometriosis and its coexistence with irritable bowel syndrome and pelvic inflammatory disease: findings from a national case-control study--Part 2. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2008;115(11):1392-6.
25. Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, Olive D, Samuels S, Vercellini P. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;76(5):929-35.
26. Barcellos MB, Lasmar B, Lasmar R. Agreement between the preoperative findings and the operative diagnosis in patients with deep endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(4):845-50.
27. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Daraï E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertility and sterility.* 2009;92(6):1825-33.
28. Guerriero S, Ajossa S, Minguez JA, Jurado M, Mais V, Melis GB, et al. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in uterosacral ligaments, rectovaginal

[Skriver inn tekst]

septum, vagina and bladder: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015;46(5):534-45.

29. Hudelist G, Ballard K, English J, Wright J, Banerjee S, Mastoroudes H, et al. Transvaginal sonography vs. clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011;37(4):480-7.
30. Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011;37(3):257-63.
31. Nisolle M, Paindaveine B, Bourdon A, Berliere M, Casanas-Roux F, Donnez J. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril*. 1990;53(6):984-8.
32. Hsu AL, Khachikyan I, Stratton P. Invasive and noninvasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(2):413-9.
33. Schliep KC, Chen Z, Stanford JB, Xie Y, Mumford SL, Hammoud AO, et al. Endometriosis diagnosis and staging by operating surgeon and expert review using multiple diagnostic tools: an inter-rater agreement study. *BJOG*. 2017;124(2):220-9.
34. Moen MH, Halvorsen TB. Histologic confirmation of endometriosis in different peritoneal lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1992;71(5):337-42.
35. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400-12.
36. Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(1):37-43.
37. 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. *Fertil Steril*. 2003;80(2):305-9.
38. Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:68-91.
39. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, Roberto A, Alberico D, Dhouha D, et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril*. 2016;105(3):734-43 e3.
40. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis--a pilot study. *Contraception*. 2009;79(1):29-34.
41. Bedaiwy MA, Casper RF. Treatment with leuprolide acetate and hormonal add-back for up to 10 years in stage IV endometriosis patients with chronic pelvic pain. *Fertil Steril*. 2006;86(1):220-2.
42. Excellence. NIfHaC. Osteoporosis: Assessing the Risk of Fragility Fracture. . NICE clinical guideline 1462012.
43. Working group of Esge E, Wes, Keckstein J, Becker CM, Canis M, Feki A, et al. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(1):hoaa002.
44. Saridogan E, Becker CM, Feki A, Grimbizis GF, Hummelshoj L, Keckstein J, et al. Recommendations for the Surgical Treatment of Endometriosis. Part 1: Ovarian Endometrioma. *Human reproduction open*. 2017;2017(4):hox016.
45. Singh SS, Suen MW. Surgery for endometriosis: beyond medical therapies. *Fertility and sterility*. 2017;107(3):549-54.
46. Working group of ESGE E, WES, Keckstein J, Becker CM, Canis M, Feki A, et al. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis †‡¶. *Human reproduction open*. 2020;2020(1).
47. Guerriero S, Condous G, Alcazar JL. How to perform ultrasonography in endometriosis. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2018.

[Skriv inn tekst]

48. Healey M, Cheng C, Kaur H. To excise or ablate endometriosis? A prospective randomized double-blinded trial after 5-year follow-up. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21(6):999-1004.
49. Yeung PP, Jr., Shwayder J, Pasic RP. Laparoscopic management of endometriosis: comprehensive review of best evidence. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(3):269-81.
50. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, Olive D, Farquhar C, Garry R, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(4):CD011031.
51. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril.* 1999;72(2):310-5.
52. Banerjee SK, Ballard KD, Wright JT. Endometriomas as a marker of disease severity. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15(5):538-40.
53. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2009;92(2):453-7.
54. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):CD004992.
55. Johnson NP, Hummelshoj L. Reply: consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013;28(11):3163-4.
56. Johnson NP, Hummelshoj L, World Endometriosis Society Montpellier C. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013;28(6):1552-68.
57. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* 1997;67(5):817-21.
58. Vanhie A, Meuleman C, Tomassetti C, Timmerman D, D'Hoore A, Wolthuis A, et al. Consensus on Recording Deep Endometriosis Surgery: the CORDES statement†. *Human Reproduction.* 2016;31(6):1219-23.
59. Wang W, Li R, Fang T, Huang L, Ouyang N, Wang L, et al. Endometriosis fertility index score maybe more accurate for predicting the outcomes of in vitro fertilisation than r-AFS classification in women with endometriosis. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2013;11(1):112.
60. Tomassetti C, Geysenbergh B, Meuleman C, Timmerman D, Fieuws S, D'Hooghe T. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery. *Human reproduction (Oxford, England).* 2013;28(5):1280-8.
61. Tomassetti C, Geysenbergh B, Meuleman C, Timmerman D, Fieuws S, D'Hooghe T. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery. *Human Reproduction.* 2013;28(5):1280-8.
62. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertility and sterility.* 2010;94(5):1609-15.
63. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009;360(3):268-79.
64. Thiruchelvam U, Wingfield M, O'Farrelly C. Natural Killer Cells: Key Players in Endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2015;74(4):291-301.
65. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 2008;90(2):247-57.
66. Haney AF, Muscato JJ, Weinberg JB. Peritoneal fluid cell populations in infertility patients. *Fertil Steril.* 1981;35(6):696-8.
67. Halme J, Becker S, Haskill S. Altered maturation and function of peritoneal macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(4):783-9.
68. Fakih H, Baggett B, Holtz G, Tsang KY, Lee JC, Williamson HO. Interleukin-1: a possible role in the infertility associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 1987;47(2):213-7.
69. Oral E, Arici A, Olive DL, Huszar G. Peritoneal fluid from women with moderate or severe endometriosis inhibits sperm motility: the role of seminal fluid components. *Fertil Steril.* 1996;66(5):787-92.
70. Schenken RS, Asch RH, Williams RF, Hodgen GD. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions, and spontaneous abortions. *Fertil Steril.* 1984;41(1):122-30.

[Skriv inn tekst]

71. Lessey BA, Kim JJ. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, and let me show you why. *Fertility and sterility*. 2017;108(1):19-27.
72. Miravet-Valenciano J, Ruiz-Alonso M, Gómez E, Garcia-Velasco JA. Endometrial receptivity in eutopic endometrium in patients with endometriosis: it is not affected, and let me show you why. *Fertility and sterility*. 2017;108(1):28-31.
73. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *International journal of molecular sciences*. 2019;20(15).
74. Holoch KJ, Lessey BA. Endometriosis and infertility. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(2):429-38.
75. Keyhan S, Hughes C, Price T, Muasher S. An Update on Surgical versus Expectant Management of Ovarian Endometriomas in Infertile Women. *Biomed Res Int*. 2015;2015:204792.
76. Somigliana E, Benaglia L, Paffoni A, Busnelli A, Vigano P, Vercellini P. Risks of conservative management in women with ovarian endometriomas undergoing IVF. *Hum Reprod Update*. 2015;21(4):486-99.
77. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2009;92(1):75-87.
78. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(11):CD008571.
79. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2015;21(6):809-25.
80. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*. 2010;376(9742):730-8.
81. Somigliana E, Benaglia L, Paffoni A, Busnelli A, Vigano P, Vercellini P. Risks of conservative management in women with ovarian endometriomas undergoing IVF. *Human Reproduction Update*. 2015;21(4):486-99.
82. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(1):CD001398.
83. Ballester M, Oppenheimer A, Mathieu d'Argent E, Touboul C, Antoine JM, Nisolle M, et al. Deep infiltrating endometriosis is a determinant factor of cumulative pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection/in vitro fertilization cycles in patients with endometriomas. *Fertility and sterility*. 2012;97(2):367-72.
84. Roman H, Chanavaz-Lacheray I, Ballester M, Bendifallah S, Touleimat S, Tuech J-J, et al. High postoperative fertility rate following surgical management of colorectal endometriosis. *Human Reproduction*. 2018;33(9):1669-76.
85. Roman H, Quibel S, Auber M, Muszynski H, Huet E, Marpeau L, et al. Recurrences and fertility after endometrioma ablation in women with and without colorectal endometriosis: a prospective cohort study. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2015;30(3):558-68.
86. Rizk B, Turki R, Lotfy H, Ranganathan S, Zahed H, Freeman AR, et al. Surgery for endometriosis-associated infertility: do we exaggerate the magnitude of effect? *Facts Views Vis Obgyn*. 2015;7(2):109-18.
87. Nesbitt-Hawes EM, Campbell N, Maley PE, Won H, Hooshmand D, Henry A, et al. The Surgical Treatment of Severe Endometriosis Positively Affects the Chance of Natural or Assisted Pregnancy Postoperatively. *Biomed Res Int*. 2015;2015:438790.
88. Bianchi PH, Pereira RM, Zanatta A, Alegretti JR, Motta EL, Serafini PC. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16(2):174-80.
89. Matalliotakis IM, Cakmak H, Mahutte N, Fragouli Y, Arici A, Sakkas D. Women with advanced-stage endometriosis and previous surgery respond less well to gonadotropin stimulation, but

have similar IVF implantation and delivery rates compared with women with tubal factor infertility. *Fertil Steril.* 2007;88(6):1568-72.

90. Breteau P, Chanavaz-Lacheray I, Rubod C, Turck M, Sanguin S, Pop I, et al. Pregnancy Rates After Surgical Treatment of Deep Infiltrating Endometriosis in Infertile Patients With at Least 2 Previous In Vitro Fertilization or Intracytoplasmic Sperm Injection Failures. *Journal of minimally invasive gynecology.* 2019.

[Skriv inn tekst]