

Endometriose

Jelena Kisic

Hans Kristian Opøien

Ingrid Marie Ringen

Anne Veddeng

Anton Langebrekke

Anbefalinger

- Behandling av endometriose planlegges ut fra symptomer: Smerter og/eller infertilitet
- Empirisk behandling ved mistanke, gi kontinuerlig p-pille eller gestagener. Hvis ikke tilstrekkelig effekt etter 6 måneder, henvise til laparoskopi (anbefaling)
- Viktig med tidlig diagnose. Laparoskopi er gullstandard. God kjennskap til ulike morfologiske former av endometriose er viktig for å unngå falsk negativ laparoskopi. Tilstrebe histologisk bekreftelse
- Ved mistanke om endometriose og infertilitet henvises til laparoskopi. Samtidig sanering av endometriose ved ARSM I og II anbefalt. (sterk anbefaling)
- Behandlingen av infertile pasienter med endometriomer og dyp infiltrerende endometriose bør planlegges i samarbeid mellom IVF avdeling og operatør
- Endometrioserelatert smerte kan behandles med kombinasjons p-pille, gestagener, GnRH- analoger, Mirena® spiral , p-ring eller p-plaster (sterk anbefaling)
- Ved behandling med GnRH analog anbefales «add back» mot benmassetap og menopausesymptomer (sterk anbefaling)
- Postoperativ hormonell behandling bedrer ikke operasjonsresultat, men kan være aktuelt som sekundærprofylakse mot
- Endometrioseassosiert smerte (p-piller, gestagen, Mirena) (anbefaling)
- Residiv av endometriom etter ekstirpasjon (p-pille) (anbefaling)

Søkestrategi

- Pyramidesøk
- Pub-med
- Cochrane Database
- ESHRE Management of women with endometriosis
- Up to date.

Definisjon

Endometriose er tilstand der endometrielignende vev er lokalisert andre steder enn uterinhulen og fremkaller en kronisk inflammatorisk reaksjon.

Dyp infiltrerende endometriose (DIE) er endometrioseinfiltrasjon ≥ 5 mm tykkelse.

Forekomst

- Hos ca 10 % i generell populasjon (IIb)¹
- Hos ca 25 % av de med underlivssmerter (IIb)
- Hos ca 40 % av infertile (IIb)

Etiologi/patogenese

- Metaplasi av vev som stammer fra det fetale cøloepitel, hematogen/lymfogen spredning, retrograd menstruasjon
- Lokale faktorer i bukhulen f.eks. makrofagfunksjon (IIb) og angiogenese (IIb) samt forhold ved endometriosevevet som tilstedeværelse av hormonreseptorer og aromataseaktivitet (IIb) har betydning

Risikofaktorer

- Arv
- Tidlig menarke
- Rikelige menstruasjoner
- Langvarig periode uten fødsel
- Uterusanomali²

Diagnostikk

Anamnese: Familiær forekomst, tidlig skole -jobbfravær på grunn av menstruasjon

Symptomer

- Dysmenoré, smerter; sykliske og ikke-sykliske
- Dyp dyspareuni
- Infertilitet
- Tretthet, utmattelse
- Dyschezi (smertefull defekasjon), blødning fra tarm, dysuri- kan være tegn på tarm- og urinblæraffeksjon

- Sjeldne tilfeller: Sykliske lungesmerter, pneumotoraks, hydronefrose, subileus/ileus
- Kan være asymptomatisk (tilfeldig funn ved operasjon)

Laboratorieprøver

- CA 125 kan være forhøyet, men bør ikke rutinemessig brukes ved diagnostikk

Gynekologisk undersøkelse

- Kan være negativ selv om det foreligger endometriose
- Vurdere mobilitet av uterus og adnexa, sakrouterinligament, spesiell ømhet/fortykkelse, palpable knuter
- Viktig å inspisere og palpere bakre fornix. Dypt infiltrerende rektovaginal endometriose kan diagnostiseres på den måten.

Vaginal ultralyd

- Kan være negativ selv om det foreligger endometriose
- Diagnosen endometriom hos premenopausale kvinner kan stilles ved typisk ultralyd utseende: "ground glass" ekkogenisitet, en til fire lokulenter og ingen papillære stukturer (excrecenser) med påvisbar blodstrøm³
- Hos kvinner med symptomer og tegn på rektal infiltrerende endometriose, er transvaginal sonography nyttig for å utelukke eller identifisere tamminfiltrasjon⁴
- Bilaterale endometriomer, "kissing ovaries", er ofte tegn på at det samtidig foreligger tarmaffeksjon⁵

MR:

- Brukes ved mistanke om avansert dypt infiltrerende endometriose med affeksjon av tarm og urinveier
- Kan bekrefte adenomyose
- Kan differensiere endometriomer fra andre typer cyster⁶

Diagnostisk laparoskopi:

Gullstandard for påvisning av endometriose, biopsi sikrer diagnose.

Positiv histologi bekrefter endometriose, negativ histologi utelukker ikke endometriose.

Visuell identifikasjon av lesjoner krever erfaring. Viktig å ikke bare se etter sjokoladebrune flekker da dette er det morfologiske kjennetegnet på tilstanden hos bare ca 60 %.

Morfologiske trekk:

- Klare papler (lett å overse)
- Røde polypøse flekker
- Røde inflammasjonsflekker
- Kritt slam-lesjoner
- Brune lesjoner
- Hvite lesjoner (fibrose)
- Peritoneale lommer

Begynn alltid diagnostisk laparoskopi med inspeksjon og palpasjon i narkose for å ikke overse dyp infiltrerende endometriose.

Adenomyose (endometriose i uterinveggen)

Kun sikker diagnose etter hysterektomi eller evt. etter endometrireseksjon

Ultralyd og MR kan gi mistanke (IIa)

Differensialdiagnoser:

Bekkeninfeksjon. Ovarialcancer, Bechterev, irritable tarmsykdom, interstitiell cystitt

Behandling:

Ingen symptomer: Ingen behandling. Pasienter behandles for smerter og/eller infertilitet.

Kirurgisk behandling av smerter

- Start med diagnostisk laparoskopi, dersom avansert endometriose identifiseres, vurder henvisning til senter med kompetanse. Laparotomi bør unngås da det gjør påfølgende kirurgi betydelig vanskeligere. Dette er spesielt viktig hos infertile kvinner.
- Laparoskopisk kirurgi med destruksjon av mest mulig synlig endometriose med reseksjon/diatermi og løsning av adheranser (Ib)
- Endometriomer behandles kirurgisk ved smerter og størrelse over 4 cm. Eksisjon foretrekkes fremfor drenasje og ablasjon⁷. Eventuelt to-trinns seanse ved smerter og store endometriomer; laparoskopisk drenasje og påfølgende GnRH-analog og henvisning til sykehus med kompetanse endometriosekirurgi. Obs hos infertile kvinner (se neste avsnitt) (IIb)
- Dyp infiltrerende endometriose (spesielt rektovaginal) som affiserer tarm og urinveier bør henvises til senter med spesialkompetanse i laparoskopisk kirurgi med tverrfaglig team (IV). Tarmreseksjon, ureterolyse, evt med reimplantasjon av ureter kan være nødvendig

Hormonell behandling av smerter

- Målet med all medikamentell behandling av endometriose er å oppnå amenoré
- Det foreligger god dokumentasjon på at hormonell behandling har effekt på endometrioserelaterte smerter. Dokumentasjonen er sterkest for GnRH analog⁸, kombinasjons p-piller⁹ og gestagener, inkludert Mirena^{®10-13}, og noe svakere for p-plaster og p-ring¹⁴. Det er ikke påvist forskjell i effekt mellom behandlingene etter 6 mndr, men noen behandlinger virker raskere enn andre
- Empirisk behandling med kontinuerlig kombinasjons p-pille eller gestagener ved mistanke om endometriose uten laparoskopiverifisert diagnose kan forsøkes. Ved manglende effekt etter 3-6 måneder vurdere diagnostisk laparoskopi
- Ved sikker diagnose kan man bruke kraftigere hormonell behandling, refusjon gies på blåresept for *Medroxyprogesteronacetat* (Depoprovera[®], Provera[®]) og GnRH-analoger ved laparoskopiverifisert diagnose.
- Mirena[®] spiral og kombinasjons p-piller anbefales som sekundærprofylakse mot smerter etter kirurgi^{15,16}
- Kombinasjons p-pille (kontinuerlig) anbefales som sekundærprofylakse mot residiv av endometriom etter ovarialkirurgi, til kvinner som ikke har aktivt barneønske^{16,17}
- Hormonsubstitusjonsbehandling etter bilateral ooforektomi er indisert frem til menopause, vurder kombinasjonpreparat med kontinuerlig gestagen for å unngå aktivert av restendometriose
- Preoperativ GnRH-behandling anbefales av noen operatører i forkant av kirurgi for dyp infiltrerende endometriose, dette for å redusere inflammasjonen og som smertebehandling i ventetid på operasjon
- GnRH-analog kan maskere peritoneal endometriose, og skal ikke brukes før diagnostisk laparoskopi/sikker diagnose

Aktuelle preparater

Monofasiske kombinasjons p-piller, p-plaster og p-ring

Levonorgestrel 150 µg, etinyløstradiol 30 µg, (Microgynon[®])

Levonorgestrel 100 µg, etinyløstradiol 20 µg (Loette[®])

Desogestrel 150 µg, etinyløstradiol 20 µg (Mercilon[®])

Desogestrel 150 µg, etinyløstradiol 30 µg (Marvelon[®])

Drospirenon 3 mg, etinyløstradiol 20 µg (Yasminelle[®] og Yaz[®])

Drospirenon 3 mg, etinyløstradiol 30 µg (Yasmin[®])

Nomegestrolacetat 2,5 mg, østradiol 1,5 mg (Zoely[®])

P-plaster Norelgestromin 6 mg, etinyløstradiol 600 µg (Evra[®])

P-ring Etonogestrel 11,7 mg, etinyløstradiol 2,7 mg, (Nuva Ring[®])

Sekvenspreparater egner seg ikke til kontinuerlig bruk (Synfase[®] og Qlaira[®])

Gestagener

Perorale: MPA, Medroxyprogesteronacetat 10 mg x 3 daglig i 3-9 måneder (Provera[®]); *Dienogest 2 mg / x1* (Visanne[®]); *NETA, Norethisteron 5 mg* (Primolut-N[®]) kan forsøkes x 1 daglig

Injeksjon: MPA, *Medroxyprogesteronacetat 150 mg*, P-sprøyte (Depo-Provera[®]), Dosering som prevensjon: hver 12. uke, dosering ved endometriose : hver 3. uke i 6 måneder

Spiral: *Levonorgestrel 52 mg (20-14 µg/24 timer)* Gestagenspiral (Mirena[®])

Mindre aktuelle gestagener: Østrogenerfri p pille, *Desogestrel 75 µg* (Cerazette[®]), p-stav *Etonogestrel 68 mg* (Nexplanon[®]) og lille gestagenspiral *Levonorgestrel 13,5 mg (6 µg/24 timer)* (Jaydess[®]) gir mer blødningforstyrrelser, ikke første valg.

GnRH analog

Goserelinacetat tilsv. *goserelin 3,6 og 10,8mg* (Zoladex[®] implantat hver 4./12. uker)

Leuprorelinacetat 3,75 mg og 11,25 mg (Procren[®] injeksjon hver 4./12. uker)

Nafarelin. acet. aeqv. nafarelin. 200 µg, (Synarela[®] nesenspray x 2 daglig)

Viktig å informere pasient om forventet effekt og bivirkninger. Forbigående forverring av symptom, «flare up effekt», kan opptre etter 2 uker, da ovariene initialt tømmer sine østrogenlagre. Menstruasjon kommer omtrent samtidig. Etterpå oppstår amenoré og forventet smertelindring. Samtidig kan det oppstå perimenopausale symptomer (hetetokter og tørrhet i skjeden), og da er det aktuelt med tilleggsbehandling såkalt «add back»; *Østradiol 1 mg* (Progynova[®]), *noretisteronacetat 0,5 mg* (Activelle[®]) eller *Tibolon 2,5 mg* (Livial[®])^{18,19}. Behandling med GnRH analog i vanligvis 6 måneder, deretter titrere ned til mindre kraftig behandling. Unntaksvis lengre bruk men da er det nødvendig med «add back» for å unngå osteoporose²⁰.

Behandling av endometriose-assosiert infertilitet

Endometriose-assosiert infertilitet kan behandles kirurgisk og/eller ved hjelp av IVF.

Behandling av endometriose-assosiert infertilitet baserer seg på endometrioseens lokalisering, infiltrasjon og stadium. ASRM (American Society for Reproductive Medicine) sin klassifisering legges til grunn²¹. Suppresjon av ovarialfunksjonen for å bedre fertiliteten har ingen effekt²².

Kirurgi (uten påfølgende IUI/IVF)

- Kirurgisk fjerning av ASRM stadium I-II endometriose øker muligheten for å bli spontant gravid postoperativt^{23,24} (Ib)
- Kirurgisk behandling av ASRM stadium III-IV endometriose kan vurderes da ulike prospektive kohortstudier viser høyere spontane graviditetsrater etter kirurgi, men det foreligger ingen studier som direkte sammenligner kirurgi med "expectant management"²⁵⁻²⁷
- Hvis kvinner med endometriomer skal opereres, så vil eksisjon av kapselveggen gi økt spontan graviditetsrate sammenlignet med drenasje og diatermi²⁸
- Det er ingen studier som viser at cystektomi gir økt spontan graviditetsrate sammenlignet med ingen operasjon, så det er ikke vitenskapelig grunnlag for å anbefale operativ fjerning av endometriomer for å bedre fertiliteten
- **Inseminering (IUI):**
 - IUI kombinert med stimulering av ovariene gir økte fødselsrater hos kvinner med ASRM I-II endometriose, mens effekten av IUI i ustimulerte sykluser er mer usikker²⁹
 - Kirurgisk fjerning av ASRM I-II endometriose i forkant av IUI synes å bedre utkommet ytterligere³⁰

Assistert befruktning (IVF/ICSI)

- IVF/ICSI er den mest effektive behandlingsformen for endometriose-assosiert infertilitet mhp harde endepunkt som graviditets- og fødselsrater^{31,32}
- GnRH-agonister i 3-6mnd før IVF/ICSI kan bedre de kliniske graviditetsratene³³, men bivirkningene er store og behandlingen bør derfor iverksettes etter vurdering av lege med spesialkompetanse innen reproduksjonsmedisin
- Kvinner med ASRM stadium I-II får høyere fødselsrate hvis endometriosen blir fullstendig fjernet før IVF/ICSI³⁴
- Det er ingen bevis for at cystektomi av store endometriomer (>3cm) før IVF/ICSI øker graviditetsraten. Tvert imot vet man at en operasjon redusere antall follikler og AMH, selv utført av erfarne operatører³⁵⁻³⁷. Indikasjonen for cystektomi av endometriomer hos infertile kvinner uten smerter bør derfor settes av leger som driver aktivt med reproduksjonsmedisin
- DIE er ikke sikkert assosiert med infertilitet og kirurgisk eksisjon av DIE før IVF/ICSI har så langt heller ikke vist å bedre reproduksjonen^{38,39}

Prognose

Symptomer forsvinner vanligvis etter menopausen

Risiko for malign utvikling er minimal

[Nettsidene til Norsk Endometrioseforening](#)

[Nettsidene for ESHRE Guideline 2013](#)

Referanser

1. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Apr;18(2):177-200.
2. AU Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Malspeis S, Willett WC, Hunter DJ SO Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2004;104(5 Pt 1):965.
3. Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, Savelli L, Paladini D, Lissoni AA, Czekierdowski A, Fischerova D, Zhang J, Mestdagh G et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35:730–740.
4. Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF and Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37:257–263
5. Banerjee SK, Ballard KD, Wright JT. Endometriomas as a marker of disease severity. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008 Sep-Oct;15(5):538-40. doi:10.1016/j.jmig.2008.05.004. Epub 2008 Jul 10.
6. Jeong YY, Outwater EK, Kang HK. Imaging evaluation of ovarian masses. *Radiographics*. 2000 Sep-Oct;20(5):1445-70. Review.
7. Hart R, Hickey M, Maouris P, Buckett W, Garry R. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata: a Cochrane Review. *Hum Reprod*. 2005 Nov;20(11):3000-7.
8. Brown J, Pan A and Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD00847
9. Davis L, Kennedy SS, Moore J and Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD001019.
10. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M and Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 60:75–79.
11. Brown J, Kives S and Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3:CD002122.
12. Ferreira RA, Vieira CS, Rosa ESJC, Sá Rosa-e-Silva AC, Nogueira AA and Ferriani RA. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cardiovascular risk markers in patients with endometriosis: a comparative study with the GnRH analogue. *Contraception* 2010; 81:117–122.
13. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, Podgaec S and Bahamondes L. 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; 20:1993–1998.
14. Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, Bianchi S, Abbiati A and Fedele L. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 93:2150–2161.
15. Abou-Setta AM, Al-Inany HG and Farquhar CM. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005072.

16. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, Vicenzi C, Frascà C, Elmakky A and Venturoli S. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24:2729–2735.
17. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, De Matteis S, Barbara G and Fedele L. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence. *Reprod Biomed Online* 2010; 21:259–265.
18. Mäkäräinen L, Rönnerberg L and Kauppila A. Medroxyprogesterone acetate supplementation diminishes the hypoestrogenic side effects of gonadotropin-releasing hormone agonist without changing its efficacy in endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65:29–34.
19. Moghissi KS, Schlaff WD, Olive DL, Skinner MA and Yin H. Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69:1056–1062.
20. 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;86:220-2
21. The American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997 May;67(5):817-21.
22. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquar C, Fedorkow DM, Collins J, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000155.
23. Nowroozi K, Chase JS, Check JH, Wu CH. The importance of laparoscopic coagulation of mild endometriosis in infertile women. *Int J Fertil* 1987; 32:442 – 444.
24. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001398.
25. Olive DL, Stohs GF, Metzger DA, Franklin RR. Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1985;44:35–41.
26. Nezhat C, Crowgey S, Nezhat F. Videolaseroscopy for the treatment of endometriosis associated with infertility. *Fertil Steril* 1989;51:237–240.
27. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, De Giorgi O, Consonni D, Crosignani PG. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod* 2006;21:2679–2685.
28. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004992. (*Publication status and date: Edited (no change to conclusions), published in Issue 5, 2011.*)
29. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:8–12.
30. Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2006;86:566–571.
31. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012 Dec;39(4):535-49.
32. Opoien HK, Fedorcsak P, Omland AK, Abyholm T, Bjercke S, Ertzeid G, Oldereid N, Mellembakken JR, Tanbo T. In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2012;97:912 – 918.
33. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004635.
34. Opoien HK, Fedorcsak P, Byholm T, Tanbo T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reprod Biomed Online* 2011;23:389–395.
35. Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas treatment of endometriosis with nafarelin or nafarelin plus impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertil Steril* 2001;76:662 – 665.
36. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008571.
37. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril* 2012;98:1531 – 1538.
38. 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;16:174–180.
39. Papaleo E, Ottolina J, Viganò P, Brigante C, Marsiglio E, De Michele F, Candiani M. Deep pelvic endometriosis negatively affects ovarian reserve and the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:878–884.