

PROSJEKTOPPGAVE - MEDISIN

Endometriose og infertilitet

TORHILD I. RØEGGEN



Litteraturstudie ved medisinsk fakultet

Veileder: Professor, dr. med. Tom Gunnar Tanbo

UNIVERSITETET I OSLO

2011-08-11

© Torhild I. Røeggen

2011

Endometriose og infertilitet

Torhild I. Røeggen

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Abstract

Endometriosis is a common gynaecological condition that affects up to 10% of women of reproductive age. The goal of this paper is to review disease mechanisms, how endometriosis may affect fertility as well as how to treat endometriosis-associated infertility. This paper is a review of English literature after searching databases such as Cochrane, Pubmed and research papers recommended by my supervisor. It is generally accepted that endometriosis affects fertility in a negative way, but how this happens remains unclear and more research is needed. Artificial reproductive techniques give good opportunities to treat endometriosis-associated infertility.

INNHOLDSFORTEGNELSE

1. Introduksjon	
1.1 Problemstilling	
1.2 Endometriose	
1.2.1 Definisjon & klassifikasjon	
1.2.2 Epidemiologi	
1.2.3 Etiologi & Patogenese	
1.3 Endometriose & Infertilitet	
1.3.1 Definisjon av infertilitet	
1.3.2 Mekanismer for infertilitet ved endometriose	
1.4 Behandling av infertilitet ved endometriose	
1.4.1 Konservativ behandling	
1.4.2 Kirurgi	
1.4.3 Medikamentelt	
1.4.4 In vitro fertilisering/ Intra cytoplasmatisk spermieinjeksjon	
1.4.5 AIH	
2 Diskusjon og konklusjon	
4 Referanser.....	

1 INNLEDNING

Endometriose er en østrogenavhengig sykdom som affiserer om lag 10 % av kvinner i fertil alder. Mye er fortsatt ukjent ved sykdommen. Det er etter hvert allment akseptert at endometriose, i tillegg til å kunne gi symptomer som dysmenoré, dyspareuni og dyschezzi, kan forårsake infertilitet selv om det er uklart hvordan. Målet med oppgaven er å gjennomgå litteraturen som omhandler endometriose og infertilitet.

1.1 PROBLEMSTILLING

Endometriose og infertilitet

1.2 ENDOMETRIOSE

1.2.1 DEFINISJON OG KLASSIFIKASJON

Endometriose er en kronisk, østrogenavhengig tilstand der endometrievev vokser utenfor uterinhulen og induserer en inflammatorisk respons. Endometriosen er typisk lokalisert til peritoneum i bekkenet, ovariene, sacrouterinligamentene og fossa Douglasi. Vanlige symptomer er dysmenoré, dyspareuni og dyschezzi samt bekkensmerter og infertilitet. Med dypt infiltrerende endometriose (DIE) menes endometriose som vokser invasivt, den er altså ikke begrenset til en serosaoverflate slik den peritoneale endometriosen er. DIE affiserer tarm, vesentlig rektosigmoideum, vagina eller urinblære. Tilstanden er mindre vanlig enn peritoneal og ovarial endometriose, og fører ofte til uttalte symptomer.

Flere klassifikasjonssystemer for endometriose har blitt foreslått. Det har blitt gjort flere forsøk på å finne en sammenheng mellom sykdomsutbredelse og smerte, men dette har ikke lyktes så langt. En gruppe forskere brukte American Society for Reproductive Medicine (ASRM) sitt klassifikasjonssystem for å se på sammenhengen mellom sykdomsutbredelse og smerte. De fant ingen klar sammenheng, men kvinnene som hadde vaginal endometriose, var hyppigere plaget med dyspareuni.^{1,2} ASRM-klassifikasjonen har også vært forsøkt brukt for å prøve å forutsi en kvinnes fertilitetspotensial ut ifra sykdomsutbredelse og lokalisasjon. Heller ikke her fant man noen overbevisende sammenheng. Det var noen færre graviditeter blant kvinnene med avansert sykdom, men denne forskjellen var ikke signifikant. Hvis man derimot slo sammen gruppene for minimal og mild sykdom og sammenlignet med moderat til alvorlig

sykdom fikk man en signifikant forskjell.³ Dette kan skyldes at dette systemet ikke tar hensyn til om de endometriotiske infiltratene er aktive eller ikke. Andre studier har funnet at graviditetsraten er negativt korrelert med graden av sykdom.⁴

Til tross for at ASRM sitt klassifikasjonssystem ikke har vist seg å ha noen klar prognostisk betydning, er det likevel en fordel med et standardisert klassifikasjonssystem som tillater en nøyaktig beskrivelse av patologiske funn. ASRM sitt system er det mest brukte og det er også det som brukes hyppigst i Norge for øyeblikket. Dette er et skåringssystem basert på lokalisasjon og størrelse av implantatene, samt mengde adheranser. Systemet tar ikke hensyn til implantatenes dybde eller utseende. Antall poeng avgjør om det foreligger minimal, mild, moderat eller alvorlig endometriose.



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

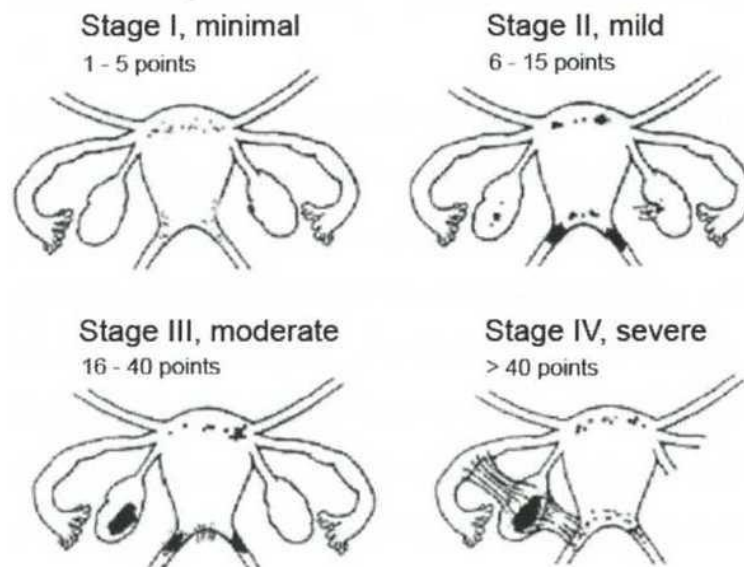
Patient's Name _____ Date _____

Stage I (Minimal) - 1-5
Stage II (Mild) - 6-15
Stage III (Moderate) - 16-40
Stage IV (Severe) - >40
Total _____

Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
Recommended Treatment _____
Prognosis _____

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	<1cm	1-3cm	>3cm	
		Superficial	1	2	4
	Deep	2	4	6	
OVARY	R Superficial	1	2	4	
	Deep	4	16	20	
	L Superficial	1	2	4	
	Deep	4	16	20	
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial	Complete		
		4	40		
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure	
	R Filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
	L Filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
	TUBE	R Filmy	1	2	4
		Dense	4*	8*	16
		L Filmy	1	2	4
Dense		4*	8*	16	

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.
Denote appearance of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flamelike, vesicular blobs, clear vesicles], white [(W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [(B) black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R___%, W___% and B___%. Total should equal 100%.



Examples of the classification of endometriosis
Modified from the American Society for Reproductive Medicine.

Et nytt skåringssystem for å forutsi en kvinne med endometriose sitt fertilitetspotensial er nylig blitt introdusert. Det nye systemet kalles endometriosis fertility index (EFI) og er et validert skåringssystem som kombinerer anamnesticke opplysninger og postkirurgiske opplysninger. Det nye klassifiseringssystemet tar delvis utgangspunkt i ASRM-klassifiseringen. Man har kommet fram til at EFI er et enkelt redskap for å forutsi fertilitetspotensialet hos kvinner med endometriose etter kirurgi.⁵ Dette er svært gunstig med tanke på å avgjøre optimal behandling for kvinner med endometriose. Dette systemet vil trolig bli mye brukt videre i forskningen i nær framtid.

1.2.2 EPIDEMIOLOGI

Diagnostisk laparoskopi er foreløpig den eneste sikre metoden for å diagnostisere endometriose. Da mange kvinner er asymptomatiske er det vanskelig å si noe sikkert om prevalensen. Prevalensen blant kvinner i fertil alder er antatt å være 6-10%. Blant kvinner med bekkensmerter har 50-60% endometriose, mens 20-50% av infertile kvinner har tilstanden.^{6,7} Asymptomatisk endometriose kan påvises hos ca 20% av dem som steriliseres i siste halvpart av den fertile perioden i Norge.⁸

1.2.3 ETIOLOGI OG PATOGENESE

Endometriose forekommer nesten utelukkende hos kvinner i fertil alder med fungerende ovarier eller hos kvinner som tar østrogenilskudd fordi tilstanden er østrogenavhengig. Kjente risikofaktorer inkluderer tidlig menarke, kort menstruasjonssyklus, kraftige blødninger og få graviditeter. Det er altså en assosiasjon mellom mange og kraftige menstruasjoner og endometriose. Ikke så overraskende vil multiparitet og amming beskytte mot tilstanden.

Flere teorier forsøker å forklare sykdomsprosessen ved endometriose, men så langt har ingen enkeltteori kunnet forklare hele sykdomsbildet. Sampsons implantasjonsteori foreslår at retrograd menstruasjon av levedyktig endometrievev implanteres på peritoneum. I dyreforsøk har man funnet at det er mulig å indusere endometriose ved å introdusere menstruasjonsprodukter eller endometrievev på peritoneum i bekkenet. Man har også funnet at kvinner med hindret evakuering av menstruasjonsprodukter som følge av ikkekommuniserende utero-vaginale misdannelser har økt forekomst av endometriose.⁹ Det implanterte endometrievevet produserer og utskiller østradiol, prostaglandiner og agens med kjemotaktisk effekt på makrofager. De aktiverte makrofagene, som finnes i høyere konsentrasjon i peritonealvæsken til pasienter med endometriose, utskiller i sin tur proinflammatoriske substanser.

Nesten alle kvinner har noen grad av retrograd menstruasjon. Det er uklart hva som er årsak til at noen kvinner utvikler endometriose og andre ikke. Endometriose er assosiert med økt forekomst av autoimmune sykdommer og enkelte kreftformer.¹⁰ Det har blitt foreslått at manglende immunovervåkning kan være årsak til at noen kvinner utvikler endometriose. På tross av at det er økt fagocytaktivering hos disse pasientene er det samtidig redusert fagocytotisk aktivitet. I endometriosevev er det funnet et protein kalt endo-1.¹¹ som viser seg å indusere IL-6 produksjonen til makrofagene og samtidig hemme fagocytffunksjonen.¹² En studie har vist at NK-celleaktiviteten i peritonealvæsken hos kvinner med endometriose er redusert, noe som kan medføre at ektopisk vev lettere kan slå seg ned.¹³

Metaplasi av coelomisk epitel er en annen teori. Hva som skulle være årsaken til denne prosessen er uklart, men det er foreslått blant annet inflammatoriske prosesser eller hormonelle stimuli.

En annen teori foreslår genetiske faktorer. Kvinner med en førstegrads slektning med endometriose har 6 ganger økt risiko for selv å få sykdommen.¹⁴

Vaskulær eller lymfatisk spredning av endometrievev vil kunne forklare hvorfor endometriose en sjelden gang finnes utenfor bekkenhulen, for eksempel i lunger, ledd eller hjerne.

1.3 ENDOMETRIOSE OG INFERTILITET

1.3.1 INFERTILITET

Et par er per definisjon infertilt når det har hatt regelmessige samleier uten prevensjon over minst ett år uten å oppnå graviditet. Infertilitet deles i primær (uten tidligere graviditeter) og sekundær (med tidligere graviditeter). Prevalensen av infertilitet i den generelle befolkningen er 5-15 %.¹⁵ I følge norsk gynekologisk forening kan man som en grov hovedregel si at årsaken til infertilitet i 30% av tilfellene finnes hos kvinnen, 30% hos mannen, 30% hos begge og i 10% finnes ingen årsak. Den gjennomsnittlige sannsynligheten for å bli gravid per mnd i løpet av et år, månedlig fertilitetsrate (MFR), er 15-20% for fertile kvinner.

Sannsynligheten for å bli gravid varierer imidlertid betydelig og det er størst sannsynlighet for å oppnå graviditet de to første månedene, og deretter er sannsynligheten dalende. Varighet av infertilitet er en viktig prognostisk faktor. Hos kvinner med endometriose er MFR generelt 2-10%.^{16,17} Årsaker til kvinnelig infertilitet er ovulasjonsforstyrrelser, tubarfaktor, endometriose, cervixfaktor, myoma uteri, seksuelle problemer, genetiske årsaker og uforklarlig infertilitet. Axmon et. al gjennomførte en studie der man så på hvor lang tid det tok for kvinner å bli gravide, time to pregnancy (TTP). Kvinnene rapporterte selv hva slags faktorer de var utsatt for i det tidsrommet de prøvde å bli gravide. Denne studien kom fram til at kvinnelige biologiske faktorer er av større betydning for TTP enn livsstilsfaktorer.¹⁸

1.3.2 MEKANISMER FOR INFERTILITET VED ENDOMETRIOSE

For at unnfangelse skal skje hos kvinnen, er man avhengig av flere faktorer. Kvinnen må ovulere, ha åpne og fungerende tuber og hun må ha et reseptivt endometrium som tillater festing av det befruktete egget.

At det er en sammenheng mellom endometriose og infertilitet er etter hvert allment akseptert, men gjennom hvilke mekanismer dette skjer er fortsatt ukjent. Infertilitet forekommer langt

hyppigere hos kvinner med endometriose enn hos dem uten og 30-50% av kvinner med endometriose er infertile.¹⁹ Det synes å være en sammenheng mellom sykdomsutbredelse og graden av infertilitet. 50% av kvinner med mild endometriose vil kunne unnfange uten behandling mens 25% med moderat sykdom og ingen kvinner med alvorlig endometriose var i stand til å unnfange uten behandling.²⁰

Hos kvinner med alvorlig endometriose er det sannsynlig at endret anatomi i bekkenet som følge av bl.a. adheranser kan være forklaringen på infertilitet. Det er derimot uklart hvorfor kvinner med mild grad av endometriose, uten adheranser, har redusert fertilitet sammenlignet med kvinner med uforklarlig infertilitet.

Endret follikulogenese hos pasienter med endometriose kan tenkes å bidra til ovulasjonsforstyrrelser som luteinized unruptured follicle (LUF), redusert oocyt-kvalitet eller redusert implantasjonsrate.^{21,22} Hvordan dette eventuelt skjer er ikke klarlagt og studier viser motstridende resultater.

Hos normale friske og fertile kvinner vil follikkelen rumpere og frigjøre egget innen 38 timer etter økningen av luteiniserende hormon (LH). Hos noen kvinner undergår follikkelen luteinisering, men rumperer ikke og egget blir ikke frigjort i forbindelse med LH stigningen. Det er dette som kalles LUF syndrom. Kvinner med LUF syndrom gjennomgår de samme sykliske forandringene som kvinner med normale ovulasjoner. Det er derfor ikke mulig å undersøke om en pasient har LUF ved hjelp av biokjemiske prøver. Gjentatte ultralydundersøkelser er derfor nødvendig for å stille diagnosen. Kvinner med endometriose er vist å ha høyere forekomst av LUF-syndrom enn kvinner uten endometriose.²³ Bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) medfører hemming av cyklooksigenase-2 som i sin tur kan føre til redusert produksjon av prostaglandin i ovariet. Lavt nivå av prostaglandin kan medføre hemmet enzymaktivering og dermed manglende follikkelruptur.²⁴ Det oppstår da medikamentelt induert LUF. Det kan være aktuelt å tenke seg at kvinner med kroniske bekkensmerter, som følge av endometriose, bruker NSAIDs og dermed forsterker infertilitetstendensen.

En gruppe forskere gjorde flow cytometriske analyser av granulosaceller for å avgjøre cellecyklusen til granulosacellene hos pasienter med endometriose sammenlignet med pasienter uten endometriose. Man fant at pasientene med endometriose hadde et redusert antall celler i G₂/M- fase og et økt antall celler i S-fase og i apoptose sammenlignet med

pasienter uten sykdommen.^{25,26} Antall granuloceller i apoptose er vist å ha nær sammenheng med sykdomsutbredelse.²⁷ Økt antall granuloceller i apoptose gav reduserte graviditetsrater hos både endometriosepasienter og hos pasienter med tubar faktor som gjennomgikk IVF.²⁸ IL-10 som finnes i økte konsentrasjoner hos kvinner med endometriose er vist å stoppe granulocellene i fase G₀ i celle syklus, dette bidrar igjen til redusert eggcellekvalitet.²⁹

Studier tyder på at endret steroidogenese kan spille en viktig rolle ved endometriose-assosiert infertilitet. Man har målt endrete nivåer av progesteron hos disse pasientene.³⁰ Mange studier har foreslått at kvinner med endometriose har progesteron-resistens. En studie fant redusert antall progesteronreseptorer i endometriet til kvinner med endometriose. Progesteron virker på progesteron-reseptor som i sin tur aktiverer 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 som er et effektivt enzym som i sin tur metaboliserer østradiol til det mindre potente hormonet østron. Østradiol stimulerer vekst og inflammasjon i ektopisk endometrium.³¹ I en dyremodell der man induiserte endometriose hos aper, etter teorien om retrograd implantasjon fant man at det oppstod en gradvis progesteronresistens hos disse apene innen 6 måneder etter induksjon.³² Normale nivåer av progesteron og normal respons på progesteron er viktig for endometriets evne til å ta imot et befruktet egg.

Immunologiske faktorer synes å spille en viktig rolle ved endometrioseassosiert infertilitet. Økte nivåer av IL-6 i preovulatoriske follikler hos pasienter med endometriose er vist å endre steroidogenesen.³³ I follikkelvæsken fant man reduserte nivåer av vascular endothelial growth factor (VEGF). Dette reduserer follikkelkvaliteten pga redusert vaskularisering og dette gir igjen redusert embryo-kvalitet og reduserte implantasjonsrater.³⁴

Samtidig som VEGF-nivået er lavt i follikkelvæsken er nivået av VEGF forhøyet i peritonealvæsken. Dette kan bidra til økt implantasjon av fritt endometrievev i peritoneum gjennom økt angiogenese.³⁵ Andre immunologiske faktorer i peritonealvæsken som også øker invasiviteten og implantasjonsevnen til fritt endometrievev er tumor nekrose faktor- α (TNF- α) og Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A).^{36,37,38}

Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted (RANTES) er et cytokin som tilhører interleukin-8 superfamilien og finnes i økt konsentrasjon i peritonealvæsken hos pasienter med endometriose. RANTES har kjemotaktisk effekt på monocytter og hukommelses T-celler. Disse cellene gir i sin tur økt inflammasjon og har cytotoxisk effekt

på friske celler og gir økt oksidativt stress.³⁹ Både IL-6 og TNF- α som finnes i økte konsentrasjoner i peritonealvæsken hos pasienter med endometriose gir redusert spermiefunksjon.^{40,41,42}

Markører for oksidativt stress er vist å være økt ved endometriose. Reaktive oksygenpartikler kan stamme fra degenererte erythrocytter, apoptotiske endometrieceller og aktiverte makrofager. Endometriosepasienter har økt mengde aktiverte makrofager i follikkelvæsken og i peritonealvæsken. Oksidativt stress påvirker fertiliteten i negativ retning gjennom flere mekanismer, deriblant DNA-skade.⁴³

1.4 BEHANDLING AV INFERTILITET VED ENDOMETRIOSE

1.4.1 KONSERVATIV BEHANDLING

For unge kvinner med minimal eller mild grad av sykdom, kan det å vente og se være verdt å prøve før annen behandling konkluderte Hull et. al i en studie fra 1987. I denne studien fulgte man opp tre grupper kvinner med minimal til mild endometriose i 18 måneder. Den ene gruppen fikk ingen behandling, den andre fikk 30 mg medroxyprogesterone acetat i 90 dager, mens den siste gruppen fikk danazol 600-800 mg per dag i 6 måneder. Det var ingen signifikante forskjeller i hverken graviditetsrater eller graviditetsutkomme mellom gruppene. Det var heller ingen signifikante forskjeller mellom de med mild eller minimal endometriose. Den kumulative graviditetsraten var på 55 % i løpet av den 18 måneder lange oppfølgingsperioden.⁴⁴ Denne studien konkluderer med at en periode med konservativ behandling med korreksjon av andre infertilitetsfaktorer kan lønne seg hos pasienter med minimal eller mild endometriose. Studien har imidlertid flere svakheter. Kvinnene ble ikke randomisert, men tildelt gruppe på bakgrunn av symptomer, ønsker og mulighet til å betale for behandlingen. Studien sier heller ingen ting om kvinnes alder eller varighet av infertilitet.

Det er gjort en randomisert studie der man så på kvinner med moderat og alvorlig endometriose. Kvinnene fikk utført laparoskopi med stadieinndeling og kirurgi av symptomgivende endometriose. Etter dette ble de delt i to grupper. Den ene gruppen fungerte som kontroll og fikk ingen behandling, mens den andre gruppen fikk månedlige injeksjoner med en gonadotropinfrigjørende hormonanalogue (leuprolide acetat depot) 3,75 mg i 3 måneder.

Oppfølgingsperioden varte fra 6-36 måneder. Det var ingen signifikante forskjeller i utfall hverken for tilbakevending av smerte eller graviditetsrater. Av kvinnene som ble fulgt opp med konservativ behandling ble 40 % gravide i oppfølgingsperioden.⁴⁵ Et problem med denne studien er imidlertid at den gruppen kvinner som fikk leuproliid i 3 måneder faktisk ble forhindret i å bli gravide i denne perioden.

1.4.2 KIRURGI

Det er uklart i hvilken grad pasienter med moderat til alvorlig endometriose har utbytte av operasjon. En metaanalyse som sammenfattet resultatene fra en Italiensk og en kanadisk studie fant at det var en signifikant bedring av fertilitetsutbytte hos kvinner med minimal/mild endometriose etter operasjon, med NNT på 7,7.⁴⁶ Den italienske studien, som inngikk i denne metaanalysen, fant ingen forskjell i antall levendefødte barn mellom kvinnene som gjennomgikk kirurgi sammenlignet med de som ikke fikk slik behandling.⁴⁷ Kvinnene som inngikk i den italienske studien hadde noe mer utbredt sykdom og lengre varighet av infertilitet sammenlignet med deltakerne i den kanadiske studien. Den kanadiske studien fant en dobling i MFR etter laparoskopisk fjerning av endometriosen.⁴⁸ Den kanadiske studien hadde 3 ganger så mange pasienter som den italienske, men i denne studien fikk kvinnene vite hvilken gruppe de var randomisert til. En stor systematisk gjennomgang av litteraturen som finnes om kirurgisk håndtering av minimal-mild endometriose viste at laparoskopisk behandling av endometriose bedret graviditetsratene sammenlignet med diagnostisk laparoskopi alene.⁴⁹ Man har sett på pre- og postoperativ hormonell suppresjonsbehandling ved kirurgisk behandling av endometriose. Man fant verken bedring av graviditetsrater eller redusert tilbakevending av sykdommen, sammenlignet med laparoskopisk kirurgi alene.⁵⁰ Man har også studert håndteringen av endometriomer ved mer avanserte stadier av sykdommen. Man fant ikke at kirurgisk behandling av endometriomer i forkant av IVF bedret graviditetsratene.⁵¹

Foreløpig er laparoskopi den eneste sikre metoden for å diagnostisere og klassifisere endometriose, og dette er viktig med tanke på diagnostikk og videre behandling. Det vil være fornuftig å fjerne alle synlige implantater ved minimal og mild endometriose dersom man finner slike i forbindelse med laparoskopi, da flere studier har vist økte graviditetsrater i

etterkant av kirurgi. Når det gjelder håndteringen av endometriomer er saken fortsatt svært uklar.

1.4.3 MEDIKAMENTELL BEHANDLING

Medisinsk behandling av endometriose har foreløpig gått ut på hormonell manipulering for å skape et miljø som er ugunstig for endometrievev. I de senere årene har man funnet at ovulasjonssuppressjon alene ved hjelp av danazol, som er et modifisert testosteron, eller en GnRH analog ikke gir økte graviditetsrater sammenlignet med placebo, og at det ikke var noen effektforskjell på de forskjellige ovulasjonssuppressive medisinene man så på. Man konkluderte med at medisinene forsinker fruktbarheten og at de ikke bør brukes som behandling ved endometrioseassosiert infertilitet.⁵²

Clomiphene citrate er en selektiv østrogenreseptor modulator (SERM) som øker produksjonen av gonadotropiner gjennom inhibisjon av den negative tilbakekoblingsmekanismen på hypotalamus. Medikamentet brukes for å reversere oligo- eller anovulasjon eller som ledd i IVF gjennom ovarieell hyperstimulering. Kontrollert ovarieell hyperstimulering (COH) med clomiphene citrate og intrauterin inseminasjon (IUI) resulterer i høyere graviditetsrater hos pasienter med minimal og mild endometriose sammenlignet med optimalisering av tidspunkt for samleie.⁵³

En studie sammenlignet aromatasehemmeren letrozol og en GnRH agonist (triptorelin) med en kontrollgruppe. Man så på graviditetsrater og tilbakevending av symptomer hos pasienter med endometriose. Alle kvinnene gjennomgikk laparoskopi for diagnostikk og behandling. Deretter ble kvinnene randomisert i 3 grupper. Gruppe 1 fikk letrozole i 2 måneder, gruppe 2 fikk triptorelin i 2 måneder og gruppe 3 fikk ingen medikamentell behandling. Deltakerne ble fulgt i et år etter avsluttet medikamentell behandling. Det var ingen statistiske forskjeller mellom de 3 gruppene verken når det gjaldt graviditetsrater eller tilbakevending av symptomer.⁵⁴

1.4.4 IN VITRO FERTILISERING (IVF)

In vitro fertilisering er en metode der man etter uttak av eggceller, inkuberer disse sammen med sæd (dag 0). Disse blir sjekket for fertilisering dagen etter og overført til uterus som et fire celle-embryo dag 2.

Enkelte studier viser at sannsynligheten for graviditet ved hjelp av IVF er redusert hos pasienter med endometriose sammenlignet med kvinner med uforklarlig infertilitet. En stor metaanalyse fra 2002 viste at endometriose reduserer graviditetsratene etter IVF. Videre viste denne metaanalysen at det var en klar sammenheng mellom IVF-resultater og sykdomsgrad.⁵⁵ Det samme viser en studie fra 2011.⁵⁶ Etter en gjennomgang av alle IVF sykluser i Storbritannia fant man ingen forskjell i utfallet av IVF mellom endometriose og uforklarlig infertilitet. De viktigste prognostiske faktorene for graviditet i denne studien syntes å være kvinnens alder, antall graviditeter og varighet av infertilitet.⁵⁷ En norsk studie kom fram til det samme resultatet.⁵⁸

I en studie fra 2000 fikk kvinner med moderat/alvorlig endometriose utført IVF med eggcelledonasjon. Antallet levendefødte barn fra kvinnene med endometriose var sammenlignbart med antallet levendefødte fra kontrollgruppen.⁵⁹ Denne studien nevner dessverre ikke noe om alderen til disse kvinnene eller om de hadde fungerende ovarier. En annen studie overførte fertiliserte eggceller fra kvinner med endometriose til kvinner uten endometriose og fant at graviditetsraten var sterkt redusert i forhold til kvinnene som fikk fertiliserte eggceller fra kvinner uten endometriose.⁶⁰ Dette kan tyde på at implantasjonsraten ikke er affisert ved endometriose. Kanskje er det eggcellekvaliteten hos kvinner med endometriose som er redusert.

I en systematisk gjennomgang av litteraturen ble det konkludert med at langvarig (3-6 måneder) hypofysenedregulering ved hjelp av en GnRH analog før IVF firedoblet sannsynligheten for graviditet ved hjelp av IVF-ET for kvinner med endometriose, sammenlignet med fravær av hypofysenedregulering før IVF-ET.⁶¹ Denne studien inkluderte kvinner med alle grader av endometriose.

1.4.5 ARTIFICIAL INSEMINATION BY HUSBAND (AIH)

Dette er den minst invasive formen for ART. Man kombinerer mild kontrollert ovariestimulering med kunstig inseminasjon med spermier fra ektefelle. Denne metoden tillater optimal timing for møte mellom eggcelle og sædcelle. Denne teknikken er avhengig av åpne tuber og god sædkvalitet.

En studie viste at sannsynligheten for graviditet hos kvinner med minimal/mild endometriose var 5,6 ganger høyere med en kombinasjon av controlled ovarian stimulation (COH) og intrauterin inseminasjon (IUI) sammenlignet med expectant management.⁶² En annen studie fant at månedlig fertilitetsrate (MFR) ble doblet med clomiphene citrat og firedoblet med menotropiner sammenlignet med ingen behandling.⁶³ En norsk studie utført av Omland et al. viste at utfallet av AIH er dårligere for kvinner med endometriose enn for kvinner med uforklarlig infertilitet.⁶⁴ Flere andre studier har kommet fram til samme konklusjon.^{65,66,67,68} Da AIH er en enkel, ikke-invasiv og billig teknikk er det mulig at dette kan forsøkes først hos kvinner med minimal og mild endometriose. På den andre siden gir IVF med embryooverføring (ET) 10 % høyere sannsynlighet for å oppnå en graviditet per syklus. Omland et al. konkluderer derfor med at infertile kvinner med minimal eller mild endometriose bør få tilbud om IVF-ET som førstevalgsbehandling.

2. DISKUSJON OG KONKLUSJON

Årsaken til at noen kvinner utvikler endometriose og andre ikke er fortsatt usikker. Det er imidlertid klart at endometriose er en østrogenavhengig tilstand og at kjente risikofaktorer inkluderer genetikk, hindret evakuering av menstruasjonsprodukter samt hyppige og kraftige menstruasjoner.

Hva gjelder årsaken til endometriose-assosiert infertilitet er mye fortsatt uklart. Mye tyder på at flere faktorer spiller inn. Naturlig unnfangelse avhengig av:

1. Normal ovulasjon. Ved endometriose er det blitt funnet økt tendens til LUF.²³
2. Normal tubefunksjon. Adheranser kan forklare redusert tubefunksjon, særlig ved de mer alvorlige stadiene.

3. Reseptivt endometrium. Progesteron er viktig i denne sammenheng og det finnes en studie som fant at kvinner med endometriose hadde redusert antall progesteronreseptorer, noe som kan forklare en dårligere respons på progesteron.³⁰
4. Gunstig miljø for utvikling av eggcelle samt møte mellom eggcelle og sædcelle. Flere studier der man har tatt eggceller fra kvinner med endometriose og overført dem til kvinner uten endometriose etter fertilisering viser reduserte implantasjons- og graviditetsrater. Dette kan tyde på at eggcellene hos kvinner med endometriose er av dårligere kvalitet enn hos kvinner uten denne tilstanden.⁵⁸ Den immunologiske ubalansen i peritonealvæsken hos kvinner med tilstedeværelse av ektopisk endometrium er vist å påvirke både follikler og sædceller i negativ retning.^{11,12,13}

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) skriver i sin veiledning for behandling av endometriose-assosiert infertilitet at hormonell suppresjon av ovariefunksjonen ikke øker fruktbarheten hos pasienter med minimal til mild endometriose og bør derfor ikke brukes alene. Dette er i samsvar med det som er nevnt tidligere.⁵⁰

Ved diagnostisk laparoskopi anbefaler ESHRE ablasjon av synlige lesjoner hos kvinner med endometriose, da flere studier viser økte graviditetsrater etter slik behandling. Laparoskopi er dessuten den eneste sikre metoden for å diagnostisere minimal og mild endometriose. Anbefalingene for de mer avanserte formene er mer usikre.

ESHRE skriver videre at IVF er anbefalt der det finnes andre bidragende faktorer til infertilitet og der andre behandlingsalternativer har mislyktes. Fordi AIH er en billig og lite invasiv behandlingsform er det mulig at dette kan forsøkes før IVF eller ICSI, men bare et begrenset antall sykluser. IVF er en mer invasiv og kostbar metode, men denne metoden har også høyest suksessrate og bør muligens anbefales som førstevalgsbehandling.

ESHRE mener også at IVF suksessratene er lavere for kvinner med endometriose-assosiert infertilitet sammenlignet med kvinner med tubar faktor. Her viser studier svært motstridende resultater. Dersom det stemmer at IVF suksessraten er redusert hos kvinner med endometriose skulle det tyde på at årsaken til infertiliteten ligger i endometriets reseptivitet eller at eggcellekvaliteten er redusert.

Litteraturliste

- 1 Vercellini P. Endometriosis and pelvic pain. *Fertility and Sterility*. 1996;65(2):299
- 2 Fedele L. Stage and localization of pelvic endometriosis and pain. *Fertil Steril*. 1990;53:155
- 3 Guzick DS. Prediction of pregnancy in infertile women based on ASRM's revised classification of endometriosis. *Fertility and Sterility*.1997;67:5
- 4 Thomas M. D'Hooghe, Sophie debrock. Endometriosis and subfertility: Is the relationship resolved? *Seminars In reproductive medicine* 2003;21:243-253
- 5 G. David Adamson, David J. Pasta. Endometriosis Fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertility and Sterility* 2010;94:1609-15.
- 6 Eskenazi B. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:235-58
- 7 Thomas M. D'Hooghe, Sophie debrock. Endometriosis and subfertility: Is the relationship resolved? *Seminars In reproductive medicine* 2003;21:243-253
- 8 Moen MH, Schei B. Epidemiology in a Norwegian county. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;24:235-58
- 9 Sanfilippo JS. Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:39-43
- 10 Giudice LC, Swiersz LM, Burney RO. Endometriosis. In: Jameson JL, De Groot LJ, eds. *Endocrinology*. 6th ed. New York: Elsevier, 2010:2356-70.
- 11 Sharpe-Tmms KL. Endometrial haptoglobin binds to peritoneal macrophages and alters their function in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:810-19
- 12 Piva M, Horowitz GM. Interleukin-6 differentially stimulates haptoglobin production by peritoneal and endometrial cells in vitro: a model for endometrium-peritoneum interaction in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2553-63

- 13** Osterlynck DJ, Cornille FJ. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991;56:45-51
- 14** Simpsons JL, Elias S. Heritable aspects of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:327-31
- 15** Biovin J, Bunting L, Collins J.A, Nygren K.G. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Human reprod* 2007;22: 1506-1512
- 16** Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *N Engl J Med.* 1982;306:404-6
- 17** Hughes EG, Fedorkow DM Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 1993;59:963-70
- 18** Axmon A, Rylander L, Albin M, Hagmmar L. Factors affecting time to pregnancy. *Hum. Reprod. Oxford Journals.* 2005
- 19** Thomas M. D'Hooghe, Sophie debrock. Endometriosis and subfertility: Is the relationship resolved? *Seminars In reproductive medicine* 2003;21:243-253
- 20** Olive DL, Shots GF, Metzger DA, et al. Expectant management and hyrotubations in the treatment of endometriosisassociated infertility. *Fertil Steril.* 1985;44:35-41
- 21** Garrido N, Pellicier A, Remohi J, Simon C. Uterine and ovarian function in endometriosis. *Semin reprod Med* 2003;21:183-92
- 22** Pellicier A, Albert C, Garrido N, Navarro J, Remohi J, Simon C. The patophysiology of endometriosis-associated infertility:the debate continues. *Hum Fertil (Camb)* 2002;5:21-27
- 23** Mio, T Toda, T Harada and N Terakawa, Luteinized unerupted follicle in the early stages of endometriosis as a cause of unexplained infertility, *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1992;167:271–273

- 24** Skomsvoll JF. Reversibel infertilitet ved ikke-steroid antiinflammatoriske midler. Tidsskriftet 2011;11:1476-8
- 25** Saito H, Seino T, Kaneko T. Endometriosis and oocyte quality. Gynecol Obstet Invest 2002;53:46-51
- 26** Toya M, Saito H, Saito T. Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. Fertil Steril 2000;73:344-50
- 27** Nakahara K, Saito H, Saito T. Incidence of apoptotic bodies in membrane granulosa of the patients participating in an in vitro fertilization program. Fertil Steril 1997;67:302-8
- 28** Sifer C, Benifla JL, Bringuier AF. Could induced apoptosis of human granulosa cells predict in vitro fertilization-embryo transfer outcome? A preliminary study of 25 women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;103:150-3
- 29** Punnonen J, Teisala K, Ranta H. Increased levels of interleukin-6 and interleukin-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1522-6.
- 30** Yoshida S, Harada T, Iwabe T. A combination of interleukin-6 and its soluble receptor impairs sperm motility: implications in infertility associated with endometriosis. Hum Reprod 2004;19:1821-5.
- 31** Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME. 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 deficiency and progesterone resistance in endometriosis. Semin Reprod Med. 2010;28:44-50
- 32** Fazlebas AT. Progesterone resistance in a baboon model of endometriosis. Semin Reprod Med. 2010;28:75-80
- 33** Abae M, Glasberg M, Majercik MH. Immunoreactive endothelin-1 concentrations in follicular fluid of women with and without endometriosis undergoing in vitro fertilization embryo transfer. Fertil Steril 1994;61:1083-7
- 34** Garrido N, Navarro J, Remohi J. A follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis. Hum Reprod Update 2000;6:67-74

- 35** Donnez J, Smoes P, Gillerot S. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13:1686-90
- 36** Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002;17:426-31
- 37** Arici A, Matalliotakis I, Goumenou A. Increased pregnancy associated plasma protein-A concentrations in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2003;49:70-4
- 38** Siristatidis C, Nissotakis C, Chrealis C. Immunological factors and their role in the genesis and development of endometriosis. *J Obstet Gynecol Res* 2006;32:162-70
- 39** Bersinger NA, von Roten S Wunder DM. PAPP-A and osteoprotegrin, together with interleukin-8 and RANTES, are elevated in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:103-8
- 40** Punnonen J, Teisala K, Ranta H. Increased levels of interleukin-6 and interleukin-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1522-6
- 41** Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002;17:426-31
- 42** Said TM, Agarwal A, Falcone T. Infiximab may reverse the toxic effects introduced by tumor necrosis factor alpha in human spermatozoa: an in vitro model. *Fertil Steril* 2005;83:1665-73
- 43** Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002;17:426-31
- 44** Hull ME et al. Comparison of different treatment modalities of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril*. 1987;47:40-44

- 45** Busacca M, Somigliana E, Bianchi S. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial
- 46** Olive DL. Endometriosis: does surgery make a difference? *OBG Manage.* 2002;14:56-70
- 47** Gruppo Italiano. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Hum. Reprod.* 1999;14: 1332-1334
- 48** Marcoux S et al. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 217-222
- 49** Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD001398
- 50** Furness S, Yap C, Farquhar C, Cheong YC. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane database of systematic reviews* 2004, issue 3. ART. No.: CD003678
- 51** 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;92:75-87
- 52** Hughes E et al Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007
- 53** Härkki P, Tiitinen A, Ylikorkala O. Endometriosis and assisted reproduction techniques. *New York academy of science.* 2010;1205:207-213
- 54** Alborzi S, Hamed B, Omidvar A. A comparison of the effect of short-term aromatase inhibitor (letrozole) and GnRH agonist (triptorelin) versus case control on pregnancy rate and symptom and sign recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284:105-10

- 55** Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in-vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148-1155
- 56** Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Impact of endometriosis on IVF_ETcycles in young women: a stage dependent interference. *Pubmed* 2011
- 57** Tampleton A. Factors that affect outcome of in-vitro fertilization treatment. *Lancet*. 1996;348:1402-1406
- 58** Tanbo T, Omland A, Dale PO, Abyholm T. In vitro fertilization/embryo transfer in unexplained infertility and minimal peritoneal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*.1995;74:539-43
- 59** Diaz I, Navarro J, Blasco L, Simon C. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril* 2000;74:31-34
- 60** Pellecier A, Oliviera N, Ruiz A Remohi J, Simon C. Exploring the mechanisms of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction.
- 61** Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S Arici A, Abou-Setta AM. Long term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database of systematic reviews* 2006, Issu 1. Art. No.:CD004635.
- 62** Tummon IS et al. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;68:8-12
- 63** Adamson GD. Treatment of endometriosis associates infertility. *Semin Reprod Endocrinolog* 1997;15:263-271
- 64** Omland AK, Tanbo T, Dale PO, Abyholm T. Artificial insemination by husband in unexplained infertility compared with infertility associated with peritoneal endometriosis. *Hum. Reprod*. 1998;13:2602-5
- 65** Åbyholm T, Tanbo T, Dale PO. In vivo fertilisation procedures in infertile women with patent fallopian tubes: a comparison of gamete intrafallopian transfer, combined intrauterine

and intraperitoneal insemination, and controlled ovarian hyperstimulation alone J Assist. Reprod 1992;9:19-23

66 Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metzger DA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human gonadotrophin and intrauterine insemination versus either HMG or IUI alone. Fertil Steril 1991;55:252-254

67 Isaksson R, Tiitinen A. Superovulation combined with insemination or timed intercourse in the treatment of couples with unexplained infertility and minimal endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand. 1997;76:550-554

68 Kahn JA, von Düring V, Sunde A. Fallopian tube sperm perfusion: first clinical experience. Hum. Reprod. 1992;7:785-796