

Prosjektoppgaven i medisin

# Medisinsk behandling av Endometriose



av legestudent  
Lars Christian Kvalbein-Olsen  
kull H-03

Det Medisinske Fakultet - Universitetet i Oslo  
2008

**Abstract:**

Endometriosis can in short terms be defined as endometrial tissue outside the uterine cavity. It is a common, chronic disease which mainly causes pain symptoms as dysmenorrhea, dyspareunia and non-menstrual pain. But it can also reduce fertility and greatly reduce the quality of a woman's life. The diagnosis is confirmed laparoscopically and the lesions should be removed thereafter. Empirical treatment is now also advised, and common medications in use today includes combined oral contraceptives (COC's), various progestins and gonadotropin releasing hormone (GnRH)-analogs with add-back therapy. The effect of these medications are well-documented and the side effects are mostly mild. Progestins and COC's is possible to use over years. Danazol which was the gold-standard of endometriosis treatment earlier is not used much nowadays as it has less tolerable side effects. Gestrinone and mifepristone is not much used in Norway either. Much effort is done to develop new medications against endometriosis with less adverse side effects against. Among these are aromatase inhibitors, selective progestin receptor modulators (SPRM's), selective estrogen receptor modulators (SERM's), angiogenesis inhibitors and tumor-necrosis-factor  $\alpha$ -inhibitors. Surgery is still the only treatment which potentially can cure the disease, although symptoms tend to recur over time. It is also possible to combine surgical and medical treatment, but it is only surgery who improves fertility. What treatment to choose for the individual patient should be done by medical judgement and patient preferences.

## Innholdsliste

Abstract:.....	2
INNLEDNING:.....	4
Problemstilling og avgrensing:.....	4
Metode.....	4
Bakgrunnsstoff.....	5
Endometriose, definisjon og symptomer:.....	5
Forekomst.....	5
Etiologi og patogeneseteorier.....	6
Andre faktorer.....	7
Diagnostikk.....	8
Klassifikasjon/Inndeling:.....	9
RESULTATER/HOVEDDEL:.....	10
NSAIDs.....	10
Hormonell behandling:.....	10
P-piller:.....	11
Gestagener:.....	12
Gestagenspiral.....	13
Danazol.....	14
Gestrinone.....	14
GnRH-analoger:.....	15
«Add-back-terapi»:.....	16
Antiprogesteroner.....	16
Om behandlingseffekt:.....	17
Framtidige medikamenter:.....	17
Aromatase-inhibitorer.....	18
Selektive østrogen-reseptormodulatorer (SERMs):.....	18
Selektive progesteron-reseptormodulatorer (SPRMs):.....	19
Immunomodulatorer og anti-inflammatoriske medikamenter:.....	19
Angiogeneseinhibitorer.....	20
DISKUSJON OG VURDERING:.....	21
Kirurgisk behandling:.....	21
Valg av behandling?.....	21
Kombinasjon av kirurgi og medisinsk behandling:.....	23
Endometriose og infertilitet:.....	23
ESHRE-retningslinjene:.....	24
OPPSUMMERING OG KONKLUSJON:.....	26
LITTERATUR:.....	27

## ***INNLEDNING:***

### **Problemstilling og avgrensing:**

Hovedfokus i denne oppgaven kommer til å være på den medisinske behandlingen av endometriose, da sykdommens kompleksitet og omfang gjør det umulig å fatte om tematikken endometriose i sin helhet innenfor oppgavens rammer. Jeg presenterer likevel endel bakgrunnsstoff om endometriose i innledningsdelen av oppgaven da jeg mener dette er nødvendig for å forstå endel av behandlingsprinsippene. Et relativt stort felt innen endometriose er det som har med infertilitet å gjøre. Jeg har valgt å legge hovedvekten på den mer symptomatiske behandlingen av endometriose, men kommer likevel innom noe fertilitetsrelatert stoff mot slutten. Selv om det i utgangspunktet ikke er fokus for oppgaven, kommer jeg heller ikke utenom å presentere den kirurgiske behandlingen av sykdommen i kortere trekk. Dette mener jeg er på sin plass da det alltid vil være en overveining hvilken type behandling man skal velge, særlig når man ikke kommer imål med medikamenter. Men alt i alt er det medikamentell behandling som har hovedvekten av oppgaven.

Til å begynne med kommer altså en presentasjon av sykdommens karakteristika. Deretter tar jeg for meg endel patogeneseteorier, diagnostikk og klassifikasjon av endometriose. I hoveddelen som er avgrenset til den medisinske behandlingen av endometriose kommer en mer grundig gjennomgang av de ulike medikamentenes virkemåter, effekter og bruken av disse mot endometriose. Jeg går også noe inn på noen av fremtidens medikamenter som ikke er vanlig behandling enda, men er mer eller mindre under utprøving og forsøk. Etter dette følger en diskusjonsdel hvor jeg tar for meg spørsmål om valg av behandlingstype, kirurgisk behandling, noe fertilitetsrelatert stoff og litt om hva som er nåværende internasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av endometriose.

### **Metode:**

Oppgaven min er en litteraturstudie og jeg har i hovedsak benyttet meg av engelskspråklige publikasjoner som finnes på internett. Jeg har basert meg på en mer eller mindre systematisk søkemetode i vanlige medisinske databaser, hovedsaklig PubMed men også Medline og Cochrane. Mine søkestikkord og kriterier har vært «endometriosis» og «medical treatment», samt søkt etter review-artikler om endometriose av nyere dato. I tillegg har jeg lett opp endel kilder fra de artiklene jeg har lest og funnet stoff fra. Ved noe av den nyere behandlingen måtte jeg søke spesifikt etter medikamentets navn og endometriose for å få oppdatert info omkring disse.

## BAKGRUNNSSTOFF:

### **Endometriose, definisjon og symptomer:**

Endometriose er en vanlig gynekologisk lidelse hos kvinner i fertil alder, og defineres som tilstedeværelse av endometrievev utenfor uterinhulen. De hyppigste lokalisasjonene for ektopisk endometrievev er i bekkenhulen (på eggstokker, det brede uterinligament, Fossa Douglasii og rektovaginalseptum), men man har også funnet det i lever, lunge, tarm, øye og hjerne<sup>1</sup>. Finnes det inne i muskellaget i livmoren kalles det adenomyose.

Ektopisk endometrium er i seg selv benignt. Men siden dette vanligvis også responderer på kvinnens normale hormonsyklus, får det konsekvens i at de endometrioserelaterte smerter vanligvis er sykliske. De kan imidlertid bli av mer kontinuerlig art ettersom sykdommen progredierer<sup>2,3</sup>. Symptomene på endometriose avhenger naturligvis av implantatenes lokalisasjon, men de vanligste omfatter dysmenoré, dyspareuni, ovulasjonssmerter og kroniske ikke-menstruelle magesmerter. Om de endometriske lesjonene også rammer blæren eller rektum kan man også få smerter ved vannlating og defekasjon<sup>2,4</sup>. Mange kvinner rapporterer også kronisk tretthet, både som et resultat av sykdommen i seg selv og søvnmangel grunnet smerte<sup>5</sup>. Akutte underlivssmerter kan også oppstå som følge av spontanruptur av en endometriecyste. Symptomene på endometriose er med andre ord inkonsekvente og uspesifikke slik at sykdommen lett kan feiltolkes som en rekke andre tilstander.

Infertilitet er også et stort problem for mange kvinner med endometriose. 30 – 40% av kvinner med endometriose er subfertile, og hos 6 – 15% av infertile kvinner er endometriose eneste påvisbare årsak. Hvorfor endometriose gir infertilitet er fortsatt delvis uklart.

### **Forekomst:**

Endometriose er den vanligste årsaken til bekken smerter hos kvinner<sup>6</sup>. Det er noe varierende tall for prevalensen, men det er vanlig å anta at ca 10% av alle kvinner har endometriose<sup>7</sup>. I tillegg regner man at insidensen for endometriose er 40–60% hos kvinner med dysmenoré og 20-30% hos kvinner med subfertilitet<sup>8</sup>. Insidensen ser også ut til å være økende. Her må det imidlertid tas høyde for stadig bedre diagnostiske muligheter, færre svangerskap hos kvinner og kortere periode med amming, noe som gir totalt flere menstruasjonssykluser i løpet av en kvinnes liv. Sykdommen er i all hovedsak mest utbredt hos kvinner i fertil alder, og da særlig i 30 - 40 årsalderen. Det er viktig å være oppmerksom på at også tenåringer kan få den. Tilstanden regnes også som under-diagnostisert i den forstand at de fleste med endometriose er asymptomatiske. En norsk undersøkelse har vist at ca 2 % av alle kvinner vil få diagnostisert behandlingskrevende endometriose i løpet av livet, og den antar at så mye som 10 ganger flere kan ha asymptomatisk endometriose<sup>9</sup>.

Til tross for sin høye prevalens, er endometriose en lite forstått sykdom, og den har blitt kalt «den enigmatiske sykdommen»<sup>10</sup>. Dette skyldes at det ikke ser ut til å være noen sammenheng mellom endometriosens utbredelsesnivå og smertenivå. Én kvinne kan ha utstrakte lesjoner og være asymptomatisk, en annen kvinne er bare mildt rammet, men har likevel store plager.

### **Etiologi og patogeneseteorier:**

Endometriose ble første gang beskrevet allerede i 1860,<sup>11</sup> men den eksakte etiologien for endometriose er fortsatt ukjent. Det finnes imidlertid en rekke teorier for patogenesen. Dessverre er det ingen av disse som kan forklare lokalisasjonen til endometriosen i alle tilfeller.

#### Implantasjonsteorien - retrograd menstruasjon:

Den første av disse ble framlagt allerede i 1920-årene av John A. Sampson<sup>12</sup>. Han hevdet at noe av menstruasjonsblodet ikke rant ned i cervix, men fløt «baklengs» eller retrograd opp egglederne og forsvant ut i bukhulen. Dette er fortsatt den mest anerkjente patogeneseteorien, og man ser for seg at endometriefragmenter følger med menstruasjonsblod retrograd og ut i bukhulen og der fester seg til epitelet i peritoneum. Der invaderer det epitelet og etablerer en egen blodforsyning, og genererer så en suboptimal immunrespons som ikke gir en adekvat fjerning av endometrieimplantatene, noe som igjen gir opprettholdelse og videre vekst. Denne teorien underbygges blant annet av at kvinner med endometriose har høyere nivå av retrograd menstruasjon enn kvinner uten tilstanden<sup>13</sup>. Likevel har alle kvinner et visst nivå av retrograd menstruasjon, og denne teorien kan ikke forklare de mer avsideliggende implantasjonsstedene som f.eks i lunger og hjerne. Det må derfor isåfall foreligge tilleggskjennetegn som får retrograd menstruasjon til å utvikle seg til endometriose.

#### Cølomisk metaplasi-teorien:

En annen teori går på at det forekommer metaplasier av det cølomiske epitel i embryonalperioden som videre kan utvikles til endometriose etter infeksiøse, hormonelle eller andre induktive stimuli. Klinisk evidens som støtter denne teorien er endometriose som oppstår hos menn, prepubertale og kvinner som aldri har menstruert og på uvanlige steder, inkludert pleuralhulen<sup>14</sup>.

#### Induksjonsteorien:

Induksjonsteorien er en utvidelse av den cølomiske metaplasi-teorien, og hevder at endogene biokjemiske og immunologiske faktorer kan indusere udifferensierte celler til å differensiere til endometrie celler. Denne teorien ble støttet av observasjonsforsøk på hunn-kaniner, men mer nylig har det også blitt demonstrert in vitro cølomiske metaplasier på in vitro ovarie-overflateepitelceller<sup>15</sup>. Som stimulering ble det brukt 17 $\beta$ -østradiol i nesten ti ganger høyere

konsentrasjon enn i peritonealvæsken, i en slik konsentrasjon man vil kunne finne nær ovariene. På en slik måte kan denne teorien forklare blant annet ovarieell endometriose.

#### Immunologisk dysfunksjon:

En annen teori er at alle kvinner har endometriose<sup>16</sup>, men hos de fleste reagerer immunsystemet på den retrograde menstruasjonen slik at den brytes ned på samme måte som annet fremmed materiale. Man tenker seg da at kvinner med kliniske sekveler av endometriose mangler noe av denne naturlige immunresponsen. Det er nemlig endel materiale som taler for en aktivering av peritoneale makrofager med økt cytokinproduksjon hos kvinner med endometriose, selv om det er en nedsatt fagocytær aktivitet<sup>17,18</sup>. I peritonealvæsken hos kvinner med endometriose finnes høyere konsentrasjon av cytokiner, vekstfaktorer og angiogene faktorer. Disse kommer fra lesjonene i seg selv, sekretoriske produkter fra makrofager og andre immunceller og etter follikkelruptur hos ovulerende kvinner. Det er også belegg for at det er nedsatt aktivitet av NK-celler i peritonealvæsken til kvinner med endometriose, noe som også kan forhindre nedbrytning av det ektopiske endometrievevet<sup>19</sup>.

#### **Andre faktorer:**

##### Hormonelle faktorer:

Endometriotiske lesjoner viser en høy østradiol-biosyntese og lav østradiol-inaktivering sammenlignet med endometrium hos uaffiserte kvinner<sup>20,21</sup>. Disse egenskapene er særlig viktige fordi det er en østrogenavhengig sykdom, og fordi tradisjonell behandling har forsøkt å senke ovarienes produksjon av østrogen. Aromatase er et nøkkelenzym i biosyntesen av østradiol, hvor det katalyserer omdannelsen fra androstendion og testosteron fra ovarier og binyrer, til henholdsvis østron og østradiol. Aromatase uttrykkes i ovariale granuloceller, placentale syncytiotrofoblaster, fettvev, hudfibroblaster og hjerne, men er vanligvis fraværende i endometrievev<sup>21</sup>. Studier fra Zeitoun og Bulun<sup>21</sup> viser unormal ekspresjon av aromatase i endometriske lesjoner, og i mye lavere nivåer i vanlig eutopisk endometrium hos kvinner med endometriose. I tillegg mangler kjertelcellene i endometrioselesjoner enzymet 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 2 som vanligvis deaktiverer østradiolet. Resultatet blir økt østradiolsyntese og nedsatt inaktivering, som gir høyere lokale konsentrasjoner av hormonet. Østradiol stimulerer også produksjonen av prostaglandin E2, som videre stimulerer aromatase<sup>22</sup>. Medisinsk behandling forsøker å ramme noen av disse faktorene, men det kommer vi tilbake til.

##### Alder:

Endometriose er sjelden før menarke, og forekomsten ser ut til å avta etter menopause. Studier av

kvinner under 50 år har vist en økende insidens med økende alder frem til menopause, selv om nyere studier ikke har bekreftet dette<sup>23,24</sup>.

#### Genetikk:

Endometriose ser også ut til å ha en stor arvelighetskomponent. I 1980 rapporterte Simpson et al om seks ganger så stor risiko for førstegradsslektninger av affiserte kvinner enn for slektninger av uaffiserte kvinner<sup>25</sup>. Familiær opphopning har også blitt vist i kliniske<sup>26</sup>, populasjonsbaserte<sup>27</sup>, og i tvillingstudier<sup>28,29</sup>. Slike funn må imidlertid betraktes med varsomhet ettersom man ikke kan utelukke at endometriosetilfeller vil rapporteres hyppigere blant familier der det er en kjent lidelse.

#### Miljøfaktorer:

En økende mengde litteratur foreslår at endometriose kan ha et miljømessig opphav. Det er særlig hormonelt aktive miljøfaktorer, blant annet 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD=dioxin) og polyklorinerte bifenyler (PCBs) som bioakkumulerer og samler seg opp i næringspyramidene. Kronisk eksposisjon med dioxin hos rhesusaper fremkaller endometriose og modulerer endometriosens patofysiologi hos en annen type aper<sup>30,31</sup>. Også hos mennesker er PCB- og dioxin-eksposisjon assosiert med økt risiko for endometriose<sup>32,33,34</sup>. Men siden mennesker er utsatt for en så stor mengde miljøstoffer er det stor sannsynlighet for en multifaktoriell påvirkning og vanskelig å finne noen viktig enkeltfaktor.

#### **Diagnostikk:**

Sykehistorien ved endometriose kan gi visse mistanker, men det er vanskelig å sette noen definitiv diagnose klinisk. Dette er fordi alle symptomene ved endometriose kan ha andre årsaker, samt at mange med endometriose er asymptomatiske. Transvaginal ultralyd kan imidlertid avdekke endometriomer, og MR kan være nyttig ved rektovaginale lesjoner. Markøren CA 125 kan også være forhøyet ved endometriose. Men disse tre sistnevne er ikke sikre nok for å sette noe definitiv diagnose, da mindre lesjoner lett kan oversees ved disse metodene. Derfor er eneste måten for å sette og bekrefte diagnosen endometriose ved visuell inspeksjon. Gullstandarden her er da selvsagt påvisning ved laparaskopi, med eventuell histologisk bekreftelse i tillegg.

Da all invasiv kirurgi har en risiko for komplikasjoner, er det noen eksperter som hevder at man trygt kan starte empirisk behandling av mistenkt endometriose basert på symptomene. Noe av rasjonalet for en slik tilnærming har utgangspunkt i at mange med endometriose-relaterte smerter ikke har synlige implantater med endometrium<sup>35,36</sup>. Men som ved annen empirisk behandling er det selvsagt også begrunnet i å unngå risikoen ved kirurgi, samt kostnadene.



Det tar dessverre ofte mange år fra kvinnen først kjenner symptomer til diagnosen endometriose stilles<sup>37</sup>. Grunnene til dette kan være flere. Kunnskapen om endometriose hos allmennpraktikere (i hvertfall i Storbritannia) ser ikke ut til å være god nok<sup>38</sup>. I tillegg er dysmenoré eller menstruasjonssmerter et relativt vanlig fenomen i befolkningen, og hvis en kvinne med alvorlige nok symptomer må være borte fra jobb og sosiale aktiviteter risikerer hun å bli beskyldt for å overdrive eller være nevrotisk, både av omgivelser og helsepersonell.

### **Klassifikasjon/Inndeling:**

Basert på sykdommens lokalisasjon og omfang er det vanlig å gradere eller klassifisere endometriosen på ulike måter. Den følgende måten å inndele endometriosen på har hensikt både ut fra et etiologisk og et kirurgisk ståsted.

#### Peritoneal endometriose:

Tidlige peritoneale lesjoner er rikt vaskulariserte endometrieimplantasjoner som blør ved menstruasjonen. Dette er aktive lesjoner hvor kroniske periodevise blødninger etterhvert fører til fibrose og arrtilheling. Dermed går disse fra å være røde lesjoner til typiske svarte «kulehullslesjoner», og videre til hvite mer arraktige, og dårlig vaskulariserte lesjoner. Smertenivået trenger ikke ha sammenheng med sykdommens utbredelse, men er et resultat av blødning og diverse inflammatoriske prosesser.

#### Ovarial endometriose:

Dette er endometriomer eller endometriosecyster som man tenker seg har blitt dannet av invaginasjoner av ovariets cortex etter oppsamling av menstruasjonsprodukter (debris) fra blødning fra de endometriotiske implantatene. Slike endometriomer kan bli store (> 3 cm) og multilokulære, og de kan fremstå som «sjokoladecyster» som følge av den store mengden gammelt blod de inneholder. Disse endometriomene trenger ikke alltid gi symptomer, men de kan sprekke og torkveres, samt gi dyspareuni.

#### Dyp endometriose:

I denne typen endometriose infiltrerer ektopisk endometrium det rektovaginale septum, tarm, vagina, urinblære eller fibromuskulære bekkenstrukturer som det uterosakrale ligament og det utero-ovariale ligament. Knuter dannes ved hyperplasi av glatt muskulatur og fibrøst vev som omgir det infiltrerte vevet. Ettersom det endometriotiske vevet er innelukket i slike knuter og ikke er et fritt implantat, forekommer ikke de sykliske blødningene. Det kan derimot bli svært smertefullt.

## **RESULTATER/HOVEDDEL:**

### **Medisinsk behandling av endometriose:**

Det er i hovedsak to prinsipper for behandling av endometriosesmerter. Det ene er ren analgetikabehandling, ved paracetamol eller NSAIDs. Derfor kommer jeg ikke utenom å presentere dette også kort, i og med at det blir brukt endel både fra pasientens eget initiativ og fra førstelinjetjenesten. Det andre prinsippet er å indusere amenoré ved hormonell påvirkning.

Jeg kommer nå til å gjennomgå endel av de vanligste medikamentene som er eller har vært mye i bruk mot endometriose, og presenterer virkningsmekanismer, effekter og bivirkninger. Deretter har jeg satt av en del plass til å gjennomgå noen av de nyere medikamentene som enda ikke er i bruk og hvor det ser ut til å være lovende resultater. Etter dette kommer en vurderings- og diskusjonsdel hvor jeg trekker inn momenter som kirurgi og infertilitet, samt drøfter litt hva som bør være retningslinjer for behandlingen av endometriose fremover.

### **NSAIDs :**

Selv om de ikke behandler endometrioselesjonene direkte har NSAIDs uten tvil lenge vært vanlig å bruke mot endometriosesmerter i praksis. Da det også er standard å behandle dysmenoré med NSAIDs, er det mange pasienter med endometriose som alt på et tidlig tidspunkt har forsøkt behandling med NSAID's. Kun ved utilstrekkelig effekt av dette utredes de videre for endometriose, og derfor er effektiviteten av NSAID's mot endometriosesmertene delvis ukjent. Det finnes en lang rekke med NSAID's på markedet. De mest brukte i gynekologisk sammenheng er ibuprofen og naproxen. En studie publisert i 2005 har vist et begrenset belegg for å hevde at et Naproxen har effekt mot endometriosesmerter<sup>39</sup>. Det er imidlertid ikke belegg for å si at et NSAID er bedre enn andre. Bruken av NSAIDs er som sagt utbredt, men institueres ikke som endometriose-behandling fra spesialisthold på grunn av sin uvirksomhet overfor lesjonene.

Et vanlig problem med NSAID's er irritasjon av magesekkenes slimhinne. Dette har vanligvis relasjon til hyppighet og varighet av bruken og kan resultere i magesår. En annen men mer sjelden komplikasjon ved langtidsbruk av NSAID's er nyreskade, inkludert papillær nekrose og nyresvikt.

### **Hormonell behandling:**

Da endometrievev responderer på stimulering fra kjønns hormoner er dette et gunstig angrepspunkt for medikamentell behandling. Selve hensikten med slik behandling blir da å redusere og regulere kroppens egen produksjon av østrogen og progesteron for så å indusere amenoré. Man oppnår et atrofisk endometrium og inaktiverer endometriosen. Dette er hovedprinsippet for alle de hormonelle medikamentene som videre gjennomgås.

### **P-piller:**

Det vi kaller p-piller er et kombinasjonspreparat av ulike mengder etinyl-østrogen og gestagen. Piller som kun inneholder gestagen kalles i dagligtale for minipiller. Vanlig bruk av p-piller regulerer og reduserer menstruasjonen, og den generelt lave prisen gjør de til et av de mest brukte prevensjonsmidlene vi har. Man har tradisjonelt delt p-pillene inn i to grupper; monofasiske med konstante mengder etinyl-østrogen og gestagen gjennom hele perioden, og sekvenspreparater hvor mengden varierer som en slags etterligning av en naturlig syklus. Per dags dato er det kun ett sekvenspreparat igjen på det norske markedet; «Synfase».

P-piller har vært brukt utstrakt i mange år mot smerter assosiert med endometriose. Bruken av p-piller mot endometriose fører til ovulasjonsinhibisjon, senkede gonadotropin-nivåer, redusert menstruasjonsmengde og decidualisering av endometriotiske implantater<sup>40</sup>. Til tross for at alle gynekologer har anerkjent den effektive virkningen, er det kun et fåtall studier som har sammenligna effekten med andre medikamenter. Det er riktignok to studier<sup>41,42</sup> som begge har sammenligna monofasiske p-piller med GnRH-analoger, og disse viser begge at p-pillene gir en likeverdig smertelindring som med GnRH-analogene.

Lavdose monofasiske p-piller tatt kontinuerlig uten 7 dagers opphold, er det som er best med tanke på endometriosebehandling. En slik metode gir en konstant progesteron-mediert suppresjon av endometrievekst, og har større sjanser for å indusere amenoré. Inntil 60-70% er fornøyde med en slik tilnæringsmetode<sup>43</sup>. Det er også ca 10% av kvinnene som rapporterer bivirkninger av en slik behandling, noe som omfatter gjennombruddsblødninger, oppblåsthet, kvalme, vektøkning og hodepine. Det er gjort en klinisk studie over 2 år som ser på kvinner med endometriose-assosiert dysmenoré som tidligere ikke har respondert på syklisk p-pillebruk, som viser en signifikant smertereduksjon<sup>44</sup>. De konkluderer med at man kan anbefale langtids kontinuerlig p-pillebruk hos kvinner med symptomatisk endometriose og menstruasjonsrelaterte smertesymptomer. Av ulemper ved en slik behandling kan nevnes økt pris grunnet 18 pakker i året versus 12, samt at kvinner over 35 år som røyker og bruker p-piller har økt risiko for hjerteinfarkt, hjerneslag og venetrombose<sup>45</sup>.

Om en kvinne med endometriose ikke responderer på en 3 måneders prøvebehandling med sammenhengende monofasiske p-piller og NSAID's bør man gå over til mer aggressiv hormonell terapi, eller kirurgi, eller begge disse. Det er ikke noe som viser at det har noen hensikt å bytte fra en p-pille til en annen, eller ett NSAID til et annet i denne settingen<sup>46</sup>. Kontinuerlig behandling med p-piller er vanlig i bruk mot endometriose i Norge i dag, også fra andrelinjetjenesten.

### **Gestagener:**

Gestagener er syntetiske derivater av det naturlige progesteronet. Disse produktene er også mest kjent for sin bruk som prevensjonsmetoder, men de har også vært i bruk mot endometriose verden over i mer enn 40 år<sup>47</sup>. Noe av det biologiske rasjonalet for å bruke gestagener mot endometriose omfatter induksjon av amenoré og senkede serum-østrogennivåer. Gestagener har også direkte effekt på endometriet, hvor det forårsaker en markert decidualisering og atrofi av eutopisk endometrium og endometriske lesjoner<sup>47,48</sup>. I tillegg har gestagener vist å kunne inhibere angiogenese<sup>49</sup>, noe som trengs for å livnære endometriotiske implantater, og det reduserer antall markører for intraperitoneal inflammasjon<sup>50</sup>.

Gestagener ser også ut til å ha fordeler når det gjelder å behandle pasienter som har blitt kirurgisk behandlet for sin endometriose. De reduserer sannsynligheten for residiv av smertene og forlenger den symptomfrie perioden<sup>51</sup>. Da medisinsk behandling av endometriose-symptomer (med eller uten kirurgi) generelt behøves for en lengrevarende tidsperiode grunnet sykdommens kroniske og tilbakevendende natur, kan gestagener være et passende medisinsk alternativ siden de har lite bivirkninger, mer begrenset metabolsk inngripen enn andre, og er relativt billig.<sup>48,51</sup>

Gestagener er tilgjengelig i mange former, deriblant piller, injeksjoner, plaster, subdermale implantater og intrauterine spiraler, og en rekke av disse har blitt utprøvd og studert for sin effekt mot endometriose. Det best beskrevne gestagenet er oralt medroksyprogesteron-acetat (Provera) i doser på 10 mg per dag. Omkring 80 – 90% av kvinnene som brukte slik høy-dose gestagen har rapportert om forbedring<sup>52,53</sup>. Med høydose gestagener vil både eutopisk og ektopisk endometrievev gjennomgå atrofiske forandringer og en pseudodecidualisert reaksjon<sup>48</sup>.

Et alternativ til orale gestagener er intramuskulært depot-medroksyprogesteron. (Depo-provera). Depoprovera er et effektivt, trygt og billig alternativ for behandling av symptomatisk endometriose. Det er i tillegg gunstig for de som det ikke passer å ta en pille daglig. I en prospektiv randomisert studie ble det vist å være like effektivt som lavdose danazol kombinert med p-piller<sup>54</sup>. Innen 6 - 12 måneder utvikler de fleste kvinner som går på Depoprovera amenoré. Ved endometriosebehandling doserer man gjerne litt oftere i oppstarten for å øke sjansen for tidlig amenoré (150 mg hver 6.uke), og så gradvis nærme seg 12 ukers intervaller. En ulempe med depoprovera er imidlertid at det tar 6 – 9 måneder fra seponering til den ovulatoriske syklusen gjenopptas. Det er derfor kontraindisert hos kvinner som har barneønske i nær fremtid.

Bruken av høydose systemiske gestagener begrenses nok noe av bivirkningene. Den vanligste her er gjennombruddsblødninger. Disse kan være av lengre varighet og vanskelige å korrigere. Væskeretensjon, brystømhet og humørendringer rapporteres også ganske hyppig<sup>55,56</sup>.

Gestagener som anvendes mot endometriose i Norge omfatter medroksyprogesteronacetat peroralt (10 mg daglig) eller som depotpreparat (150 mg med inntil 12 ukers intervaller), samt noretisteron peroralt (10-15 mg daglig)<sup>57</sup>. Det må presiseres at gestagener i praksis som regel er et alternativ til behandling med p-piller.

#### Gestagenspiral:

Hormonspiralen med levonorgestrel (tidl. Levonova, heter nå Mirena i alle land) slipper ut 20 µg levonorgestrel per dag og skal være effektiv i minst 7 år. Levonorgestrel er et potent gestagen med androgen og antiøstrogen effekt på endometriet<sup>58</sup>. I motsetning til kobberspiraler gir hormonspiralen hypomenoré eller amenoré<sup>59</sup>. Den lokale administrasjonen av levonorgestrel har en gjennomgående effekt på endometriet, som blir atrofisk og inaktivt. Det er derimot ingen generell ovulasjonshemming bortsett fra de første månedene etter innsetting.

I en review-artikkel publisert i 2008<sup>60</sup> hevder Vercellini og medarbeidere at bruken av hormonspiralen har flere fordeler fremfor annen konvensjonell terapi og kan øke pasientenes compliance under langtidsbehandling. Blant fordelene nevnes spesielt unngåelse av fast doseregime, effektiv prevensjon og muligens færre bivirkninger. Selv om den er dyr i engangsinnkjøp, vil de kumulative sluttkostnadene bli mindre enn for andre medikasjoner. I tillegg bør kvinnene informeres om at de de første 3-4 månedene forventes større menstruelle forstyrrelser som spot-blødning, forlenget eller vedvarende blødning og til og med menorrhagi. Etter det første året er det få kvinner som rapporterer om intermenstruelle blødninger, og 20 – 30 % har da full amenoré<sup>61</sup>. Dette er viktig ettersom dysmenoré er det hyppigste symptomet hos pasienter med endometriose.

To relativt nylige studier har tatt for seg hormonspiralens potensial på kvinner med endometrioserelaterte smerter<sup>62,63</sup>. Begge disse fant at pasientene var meget fornøyde (85-95%) og at de hadde signifikante reduksjoner i smertescore. På grunn av at gestagennivået konsentreres innenfor bekkenområdet kan den terapeutiske gevinsten maksimeres samtidig som bivirkningene minimeres. Det ser ut til at hormonspiralen kan være særlig passende for kvinner med endometriose i rektovaginalseptum<sup>63</sup> (dyp endometriose).

Ulemper ved bruk av hormonspiral er at ekspulsjonsraten (utstøtningsraten) er over 5 % og risikoen for bekkeninfeksjon er ca 1,5 %<sup>64</sup>. Det anbefales at pasienter som skal bruke hormonspiral er nullipara (har født), og at de ikke har noen historie med PID (pelvic inflammatory disease). Nulliparitet er ingen kontraindikasjon, men det virker som bruken av spiraler i mindre uteri er assosiert med økt sjans for uterine kramper. Dette er selvsagt ingen fordel for kvinner som allerede plages av alvorlig dysmenoré<sup>60</sup>. Bruk av gestagenspiral mot endometriose er ikke så utbredt i Norge foreløpig, men det er mer vanlig i bruk mot blødningsforstyrrelser og som prevensjon.

### **Danazol:**

Danazol er et androgener medikament, og bruken beskrives første gang i 1971<sup>65</sup>. Det har en virkemåte som går ut på å indusere amenoré ved suppresjon av hypotalamus-hypofyse-ovarie-aksen (HPO-aksen), etterfulgt av økt serum-konsentrasjon av androgener og lavere serum østrogen-nivåer<sup>10,66</sup>. Rasjonalet for en slik behandling er å endre ovariets sykliske aktivitet, og slik bryte de patologiske mekanismene som fører til utviklingen av endometriose-assosierte smertesyntomer. Danazol representerte gullstandarden for endometriosebehandling i 1980-årene, og mange studier viste effektiv behandling av endometrioserelaterte smerter. En nyere Cochrane metaanalyse har bekreftet denne konklusjonen om Danazol<sup>67</sup>. Men også ved danazolbehandling kommer symptomene tilbake ved behandlingsslutt som ved så mange andre suppresjonsbehandlinger. Selv om danazol er noe billigere enn GnRH-analoger, er bruken forbundet med store androgener og anabole bivirkninger. De vanligste her er vektøkning, væskeretensjon, brystatrofi, akne, fett hud, hetetokter og hirsutisme<sup>68</sup>. En slik bivirkningsprofil har selvsagt en negativ effekt på compliance, og mange pasienter trekker seg fra behandlingen med Danazol. De foretrekker heller de hypo-østrogene bivirkningene til GnRH-analoger fremfor de androgener og anabole effektene av danazol. Av denne grunn er Danazol så godt som ute av bruk mot endometriose i Norge nå.

På grunn av de utstrakte bivirkningene ved vanlig danazolbehandling (600-800 mg per dag) har man også utprøvd behandling ved lavere doser, det vil si mellom 50 – 200 mg per dag<sup>69,70,71,72</sup>. Selv om det samlede antallet pasienter i studiene ikke er stort, har de gjennomgående vist en reduksjon i hyppighet og alvorlighetsgrad av bivirkninger. De fleste kvinner fortsetter å menstruere med disse doseringene og det rapporteres om 50 – 75% klinisk bedring. Det er imidlertid viktig å understreke nødvendigheten av tilleggsprevensjon ved denne terapiformen, da danazol er teratogent.

### **Gestrinone:**

Gestrinone er et 19-norsteroid-derivat som opprinnelig ble lansert som en ukentlig p-pille. Den har imidlertid en ganske kompleks virkningsmekanisme. Preparatet blokkerer den follikulære

utviklingen og østradiol-produksjonen, binder seg til androgenreseptoren som en analog, og viser både agonistisk og antagonistisk effekt ved binding til progesteronreseptorer<sup>73</sup>.

Gestrinone har vist seg å være effektiv i behandlingen av smerter assosiert med endometriose. Smertelindringen er mer eller mindre lik den som observeres hos danazol og GnRH-analoger<sup>74,75</sup>. Men også bruken av dette medikamentet er hemmet av bivirkningsprofilen. Hovedbivirkningene er lavere nivå av HDL-kolesterol, høyere nivå av LDL-kolesterol, vektøkning, hirsutisme, seboré og akne<sup>73</sup>. Gestrinone er likhet med danazol heller ikke i vanlig bruk i Norge.

### **GnRH-analoger:**

GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormone) er et decapeptid som slippes ut pulsatilt i kapillærene i hypofysens porta-kretsløp. Det binder seg selektivt til meget spesifikke reseptorer på de gonadotrope cellene i hypofysens forlapp, og aktiverer videre intracellulære signalkaskader som regulerer både produksjon og utslipp av follikkel-stimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH).<sup>76</sup>

I løpet av de tre siste tiårene har det blitt syntetisert en rekke strukturelle analoger til GnRH, både agonister og antagonister. Agonist-analogene har større affinitet for reseptoren enn GnRH selv, og gir umiddelbart en økning i sekresjonen av LH og FSH. Denne etterfølges så av en tilstand med inhibisjon av gonadotropin-sekresjonen og gonadale steroider (østrogen og progesteron), noe som er et typisk eksempel på ligand-indusert nedregulering av reseptorer. Den ultimate effekten av GnRH-agonistene er å fremkalle en hypo-østrogenær tilstand som etterligner menopausen. En følge av slik behandling er jo da selvsagt amenoré, men også diverse andre vanlige klimakterielle symptomer som jeg kommer tilbake til.

I senere år har man også utviklet GnRH-analoger som viser en antagonistisk aktivitet. Fordelen med disse er at de umiddelbart senker nivået av sirkulerende gonadotropiner og gonadale steroider, de er lette å reversere, og de gir ikke den umiddelbare økningen i LH og FSH som agonistene gir. Det er imidlertid ikke gjort mye forskning som reelt sammenligner GnRH-antagonister med agonister, og de resultatene som foreligger gir egentlig ikke antagonistene noe fortrinn. De beste resultatene foreløpig er riktignok i behandling ved assistert befruktning og ved prostatacancer<sup>77</sup>. For bruk mot endometriose anbefales det videre utvikling av langtidsvirkende GnRH-antagonister da disse har de ovennevnte fortrinnene fremfor agonistene<sup>78</sup>.

Ikke overraskende har GnRH-agonistene vist seg å redusere alle endometrioserelaterte smerter,



inkludert dysmenoré, dyspareuni og ikke-menstruelle smerter<sup>78,79</sup>. Det er riktignok en nyere Cochrane meta-analyse<sup>80</sup> som viser at det er lite eller ingen forskjell i effektivitet mellom GnRH-agonister og annen medisinsk behandling av endometriose (danazol, p-piller, gestrinone). Bivirkningsprofilen selvsagt forskjellig. Det er også verd å ta med i betraktning at GnRH-behandling ikke kan vare lenger enn 6 måneder ettersom forlenget bruk kan føre til hypoøstrogene bivirkninger som reduksjon i benmineraltettheten<sup>81,82</sup>. Andre symptomer på østrogenmangel som hetetokter, emosjonell ustabilitet, søvnløshet, tap av libido og vaginal tørrhet er også vanlige under behandlingen<sup>78</sup>. I Norge benyttes i hovedsak GnRH-agonistene nafarelin, goserelin og leuprolin, administrert som neseppray eller subkutan depot<sup>57</sup>.

Den initiale entusiasmen ved lanseringen av GnRH-agonister i klinisk praksis sank når det viste seg at behandlingen ikke kurerer sykdommen. I likhet med andre medikamentelle alternativer, representerer også GnRH-agonistene en suppressiv og ikke en kurativ behandlingsform da smertene typisk vender tilbake etter behandlingsslutt.

#### **«Add-back-terapi»:**

For å forbedre GnRH-agonistenes effektivitet trenger behandlingsslengden å overstige grensen på 6 månededer. Med grunnlag i dette har man foreslått en såkalt «add-back»-terapi med østrogen eller gestagen. Rasjonalet for dette er å forhindre bentap og andre symptomer på østrogenmangel, mens man samtidig holder de endometriotiske implantatene i sjakk. En randomisert dobbeltblindet studie fra 1998 på 201 personer over ett år viste at GnRH-agonister kombinert med enten gestagen (noretisteron 5mg) alene, eller sammen med østrogen (0,625mg) har god smertereduksjon på endometriose, samtidig som det beskytter mot osteoporose<sup>83</sup>. En Cochrane-studie fra 2003 konkluderer også med at GnRH-agonister med progesteron og østrogen som add-back-behandling gir beskyttelse mot osteoporose i opptil 6-12 måneder senere<sup>84</sup>. Vercellini og medarbeidere konkluderer med at per dags dato kan langtidsbehandling med GnRH-agonister og add-back-terapi forsøkes hos kvinner som ikke responderer på p-piller eller gestagener<sup>60</sup>. Med andre ord: slik medikamentell behandling kan godt forsøkes før kirurgi. Det må også presiseres at det kun er en fordel å starte med «add-back-terapi» så tidlig som mulig for å unngå klimaterielle symptomer. GnRH-agonister med slik «add-back-terapi» er en av hovedaktørene innen den medisinske behandlingen av endometriose i Norge, men er mest vanlig i bruk fra spesialisthelsetjenesten.

#### **Antiprogesteroner:**

Antiprogesteroner er medikamenter som blokkerer effekten av progesteron. Det første klinisk tilgjengelige antiprogesteronet var RU-486 (mifepriston). Dette noe kontroversielle preparatet er



nok mest kjent på grunn av dets evne til å framprovosere abort<sup>85</sup>. Men da det ser ut til at mifepriston også har effekter som forårsaker en periarteriell degenerasjon av endometriets spiralarterier og videre en endometriell atrofi, har det potensielle fordeler hos kvinner med endometriose<sup>86</sup>. I noen små åpne kohort-studier fra 90-tallet har doseringer på 50-100mg/dag med mifepriston vist å kunne indusere amenoré uten hypoøstrogenisme, og å senke smertenivået.<sup>87,88</sup>

Bivirkningsprofilen er noe mildere enn andre endometriosemedisiner, og omfatter hetetokter, slitenhet, kvalme og forbigående levertransaminaseforandringer. Det har ikke blitt rapportert om effekter på lipidprofilen eller om tap av benmasse<sup>86</sup>. Mifepristons evne til å få endometrioselesjoner til å regrediere er noe variabel og ser ut til å avhenge av behandlingens lengde. Det ser ut til at behandling på 6 måneder gir mindre synlig sykdom hos kvinner med endometriose<sup>87</sup>. Riktignok finnes det også noen flere antiprogesteroner også, men disse har ikke vært nok i bruk til at jeg omtaler disse i denne delen. Mifepriston er foreløpig ikke noen vanlig behandling mot endometriose i Norge.

### **Om behandlingseffekt:**

Om en behandling har god effekt bør vurderes ut fra den kliniske responsen og ikke fra reduksjon i lesjonenes omfang ved gjentatt laparaskopi. Dette fordi endometriose som har vært uten østrogenpåvirkning en tid vil atrofiere og kan bli makroskopisk usynlig. Når østrogen-nivået så igjen blir normalt vil endometriosen kunne vise ny vekst<sup>89</sup>. Det ansees derfor som lite informativt med laparoskopisk kontroll etter hormonbehandling, med mindre symptomene tilsier det.

Ved manglende symptomlindring under den medisinske behandlingen, kan det være at endometriosen er lite følsom for (bortfallet av) hormonpåvirkning. Dette kunne for eksempel skyldes utbredt fibrose eller at den påviste endometriosen er et tilfeldig funn av en asymptomatisk type, og at smertene kan ha et annet opphav. Da bør det selvsagt sterkt vurderes å seponere en behandling som kan være både dyr og gi mye bivirkninger<sup>58</sup>. Er det fortsatt overveiende sannsynlig at smertene skyldes endometrioselesjoner vil det være naturlig å gå videre med kirurgi.

### **Framtidige medikamenter:**

Det er tydelige ulemper med bruken av dagens hormonelle terapiformer mot endometriose. Som skissert i avsnittene over går dette på blokkaden av ovarienes funksjon de forårsaker. Graviditet vil så og si bli en umulighet mens man går på behandling. Med bakgrunn i dette og bivirkningsprofiler drives det mye intens forskning for å finne nye medikamentelle terapiformer mot endometriose som kan rette seg mer spesifikt mot den østrogenavhengige veksten av endometriose-lesjonene.

### **Aromatase-inhibitorer**

Aromatase P450 er nøkkelenzymet for østrogenbiosyntesen ettersom det katalyserer omdanningen av androstendion og testosteron til østron og østradiol ( $E_2$ ). Som nevnt i innledningen uttrykkes dette enzymet naturlig i mange humane celletyper, deriblant ovariale granulosaaceller, placentale syncytiotrofoblaster, fettceller og hudfibroblaster. Aromatase uttrykkes også gjennomgående i endometriose-lesjoner og i eutopisk endometrium hos kvinner med endometriose, mens det er fraværende i eutopisk endometrium hos kvinner uten sykdommen<sup>90</sup>. Da endometrioselesjonene er i stand til å generere sitt eget østrogen, er de i praksis selvoppretholdende. Østrogen stimulerer igjen prostaglandin  $E_2$ , som igjen stimulerer aromataseaktiviteten. Slik dannes en positiv feedback-loop for opprettholdelse av lokal østrogen- og  $PgE_2$ -produksjon i det patologiske vevet, noe som antagelig fører til den proliferative og inflammatoriske naturen til endometriose<sup>91</sup>.

Det foreligger per dags dato noen få studier på bruken av aromataseinhibitorer, blant annet et par observasjonsstudier som går på bruken av aromataseinhibitor og et gestagen<sup>92</sup> eller en p-pille<sup>93</sup> hos premenopausale kvinner med endometriose som ikke har blitt bedre av kirurgisk eller medikamentell behandling. Begge disse viser fordelaktig effekt på sykdommens symptomer uten å ha vesentlige bivirkninger.

Den eneste publiserte randomiserte studien<sup>94</sup> evaluerte den kliniske vinningen av å bruke enten en kombinasjon av aromataseinhibitor og GnRH-analog eller en GnRH-analog alene. Dette ble gjort over 6 måneder i en post-kirurgisk setting hos 80 kvinner med alvorlig endometriose. 24 måneder etter forsøket hadde kombinasjonen av aromataseinhibitoren og GnRH-analogen redusert smertene i større grad enn GnRH-analogen alene, uten å ha hatt de uønskede effektene på benmineraltettheten eller livskvalitet.

Det kan også legges til at en helt ny systematisk gjennomgang av de kliniske effektene på endometriosesymptomene har konkludert med at aromataseinhibitorer ser ut til å ha en lovende effekt på endometriosesmerter, men at gjennomslagskraften deres svekkes av fortsatt mangel på bra forskningsmateriale omkring emnet<sup>95</sup>.

### **Selektive østrogen-reseptormodulatorer (SERMs):**

Ikke-steroid anti-østrogen som binder seg til østrogenreseptorer og kan virke enten som østrogen-agonister eller som antagonister avhengig av målvevet, er kjent som SERMs. For bruk i endometriosebehandlingen leter man etter en type som har antagonistisk aktivitet på

endometriet, men agonistisk aktivitet på benvev og sirkulerende lipoproteiner<sup>96,97</sup>. Man har nylig utviklet et slikt stoff, TZE-5323 som har redusert størrelsen på endometrioseimplantater hos rotter, uten å affisere serum-østradiolkonsentrasjonen eller benmineraltettheten<sup>98</sup>. Det er derimot ingen kliniske studier på mennesker enda.

### **Selektive progesteron-reseptormodulatorer (SPRMs):**

Prinsippet med SPRMs er mer eller mindre samme som med SERMs, og de kan virke enten som agonister eller antagonister på progesteronaktiviteten avhengig av målvevet, dose eller tilstedeværelse eller fravær av progesteron<sup>99</sup>. Disse stoffene har potensial til å selektivt undertrykke endometriell proliferasjon i et østrogen miljø, noe som gir mulighet for å behandle endometriotiske implantater uten bivirkningene av systemisk østrogendeprivasjon<sup>3,99</sup>. Man har utviklet flere typer SPRMs og ihvertfall en av disse har vist lovende resultater (J867), selv om kliniske forsøk fortsatt gjenstår<sup>3,99</sup>.

### **Immunomodulatorer og anti-inflammatoriske medikamenter:**

Endometriose kan også betraktes som en inflammatorisk sykdom da mye forskningsmateriale tyder på forhøyede nivåer av cytokiner og vekstfaktorer i peritonealvæsken, endringer i B-cellenes aktivitet og en økt forekomst av antistoffer hos kvinner med endometriose<sup>100</sup>. Videre er det også økt antall, konsentrasjon og aktivitet av peritoneale makrofager hos kvinner med sykdommen. Det er riktignok usikkert hvorvidt de forhøyede cytokin-nivåene og inflammasjonen er årsak til eller et resultat av sykdommen. Dette feltet omfatter flere potensielle angrepspunkter for endometriose. Endel artikler omtaler blant annet de såkalte «Matrix-metalloproteinase-inhibitorer» og «pentoxifyllin». Jeg velger å kun ta for meg en av de mest etablerte, nemlig TNF- $\alpha$ -inhibitorer.

Tumor-nekrose-faktor (TNF)-alfa er et cytokin som ser ut til å overproduseres hos kvinner med endometriose<sup>60</sup>. Det kan også se ut til å være delvis ansvarlig for tiltrekningen av peritoneale makrofager hos kvinner med sykdommen. Man har lenge antatt at innflyten av makrofager i det minste er noe av årsaken til mange av de biokjemiske og symptomatiske forandringene assosiert med endometriose. På denne måten ser man for seg en hypotese der cytokin-tiltrekkingen av makrofager er en av nøkkel-initiatorene for sekresjonen av vekstfaktor i peritonealhulen, noe som gir et gunstig miljø for implantasjon, vekst og utvikling av endometriosen<sup>86</sup>. Videre har man tenkt seg en terapeutisk tilnærming der man blokkerer dette cytokinet. Dette har også vært forsøkt på bavianer hvor man har brukt rekombinant humant TNF-bindende protein-1 (TBP-1), og har dermed både inhibert utvikling av endometriose og sett tilbakegang i allerede utviklet endometriose<sup>101</sup>. Dette kan også bli en realitet på mennesker, men man har enda ikke gjort noen gode kliniske forsøk.

### **Angiogeneseinhibitorer:**

Ifølge transplantasjonsteorien for endometriosedannelse, hvor avstøtt endometrievev implanteres i peritonealhulen, er det essensielt at det dannes en ny blodforsyning for å livnære og utvikle endometrioseimplantatet. Denne angiogeneseprosessen som for øvrig er ganske komplisert, involverer en rekke forskjellige men koordinerte funksjoner. De inkluderer proliferasjon, migrasjon og ekstensjon av endotelceller, adheranse av disse til ekstracellulær-matrix, remodelering og dannelse av et lumen<sup>102</sup>. Vaskularisering er antagelig en av de viktigste faktorene i prosessen med invasjon av endometrie celler i annet vev<sup>103</sup>.

Det er flere angiogene faktorer tilstede i endometriet og endometriose. Den mest studerte av disse er vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF), som er ansvarlig for tidlig vaskulær vekst<sup>86</sup>. En mulig terapeutisk metode her vil da være å prøve å inhibere disse faktorene for å forhindre utviklingen av endometriose. Dette har vært utprøvd på mus, hvor man brukte flere angiogene inhibitorer (endostatin, TNP-470, celecoxib og rosaglitazone), som resulterte i redusert antall og størrelse på endometrioselesjonene<sup>104</sup>. Det er foreløpig kun en studie på mennesker hvor det ser ut til at det angiostatiske stoffet thalidomide kan være effektivt hos kvinner med tilbakevendende endometriose<sup>105</sup>.

## ***DISKUSJON OG VURDERING:***

### **Kirurgisk behandling:**

Før jeg diskuterer hva slags behandling man bør velge er det på sin plass å gi en kort presentasjon av hvordan endometriose behandles kirurgisk. Ved behandling av mild til moderat endometriose kan ofte medikamentell behandling være tilstrekkelig. Ved mer avansert og alvorlig endometriose kreves det som regel kirurgisk behandling for å oppnå tilstrekkelig symptombedring. Kirurgi er eneste behandling foreløpig som potensielt er kurativ.

I tidligere tider innebar kirurgisk behandling av endometriose laparotomi. Idag foretrekkes derimot laparaskopi, både på grunn av lavere morbiditet, kortere sykehusopphold, bedre avbildning av lesjonene og overlegent kosmetisk resultat. Hos mange pasienter kombineres diagnostisk og terapeutisk behandling både for å få bekreftet sykdommen og å få fjernet så mye som mulig. I Norge er det nå vanlig prosedyre ved inngrep å inspisere hele bukhulen grundig og fjerne alle synlige implantater<sup>106</sup>. Dette for å få en optimal behandling, og for å forhindre senere kirurgi som er tiltagende vanskelig. Prosedyrer og retningslinjer for kirurgi i hver av gruppene peritoneal, ovarial eller dyp endometriose beskrives bra i denne oversiktsartikkelen publisert i tidsskriftet for den norske legeforening<sup>106</sup>. Alle typer lesjoner kan som regel fjernes ved kirurgi.

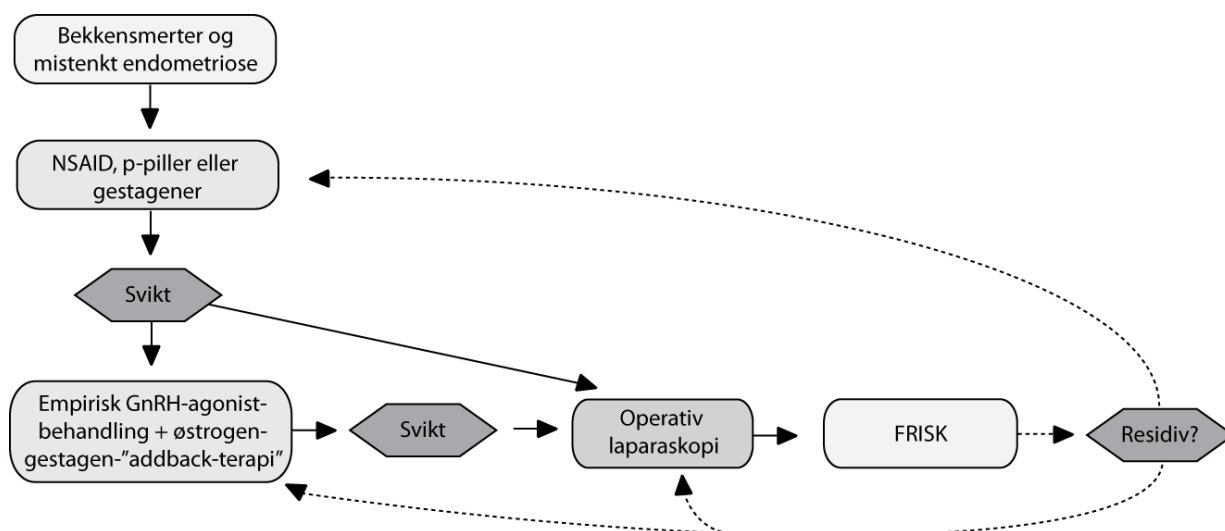
Endometriose er som tidligere nevnt en kronisk tilstand. Avhengig av sykdommens utbredelse vil residiver komme i ulik grad. Tre år etter laparoskopisk behandling rapporterer 7 - 30 % residiver. Fem år etter rapporterer 40 – 50 % om residiver<sup>107</sup>. Etter laparoskopisk laserkirurgi mot minimal til moderat endometriose i en 63-pasienters studie fant Sutton et al. at over 90 % av pasientene som initialt etter operasjonen var symptomfrie, fortsatt var symptomfrie etter ett år<sup>108</sup>. Andre studier viser ikke fullt så gode resultater, at behandlingen gir symptomlette initialt, men at 75% har tilbakevendende smerter innen 2 år, og at ytterligere kirurgi trengs i mange tilfeller<sup>109</sup>.

### **Valg av behandling? :**

Etter å ha gjennomgått de mer eller mindre etablerte medisinske behandlingalternativene, samt skissert kort litt om kirurgisk behandling, er det på sin plass å diskutere hvordan man bør gå fram i valg av behandling. Det er relativt opplagt at det er mange faktorer å ta med i betraktning for valg av behandling. Likvel er det effektivitet og bivirkningsnivå som er de to viktigste. I Norge er ikke pris et så viktig aspekt som i mange andre land, da vi har gode trygdeordninger for dekning av dyre og nødvendige medisiner. Et annet aspekt er at symptomene ser oftest ut til å komme tilbake etter endt medisinsk behandling. Som beskrevet over har flere av medikamentene klare grenser for

behandlingslengde. Et annet aspekt er ved utilstrekkelig effekt, om man skal velge å gå videre med kirurgi, og da med eller uten adjuvant medisinsk terapi. Ved kirurgi får man i det minste den endelige diagnosen, samt vanligvis rydda opp og fjerna lesjonene, som normalt har god effekt.

Hvis vi ser bort fra NSAIDs da disse ofte alt har vært prøvd som smertestillende i utstrakt grad alt før man har tenkt på endometriose, seiler p-pillen opp som et klart førstevalg grunnet sin lette tilgjengelighet, lave pris og relativt lite bivirkninger. Gestagener kommer ikke så langt etter, både når det gjelder pris og bivirkninger og bør representere et andrevalg eller alternativ når p-piller ikke fører fram. Her er det flere mulige distribusjonsmåter å velge i, tabletter, plaster, depot-sprøyter og eventuelt hormonspiral. Som gjennomgått over har både p-piller og gestagener vist god effekt hos mange med endometriose. Det bør derfor være helt greit å kunne starte empirisk behandling med disse ved klinisk mistanke om endometriose. Et positiv tilleggspunkt ved disse er at de trygt kan brukes over lengre tid. Skulle ikke denne behandlingen føre frem er det litt mer individuelt hvor veien går videre, og avhenger av de antatte lesjonenes omfang og utbredelse om man velger kirurgi eller andre medikamenter. En helt ny publikasjon i New England Journal of Medicine gjengir retningslinjer fra USA om at man til og med kan starte med GnRH-agonist-behandling, selv uten kirurgisk bekreftelse, sålenge man har utelukket andre årsaker til smertene og ikke kommet i mål med andre medisiner<sup>110</sup>. Videre anbefales oppstart med «add-back»-terapi så tidlig som mulig for å forebygge osteoporose og andre klimakterielle symptomer. Det er ingen grunn til at en 18- eller 30-åring skal gå rundt med klimakterielle symptomer når dette kan unngås. Kommer man fortsatt ikke i mål bør det gjøres operativ laparaskopi og fjerne alt man kan finne av lesjoner<sup>106</sup>. På grunn av de utstrakte bivirkningene, bør danazol og gestrionone knapt være noe alternativ da man har vel så god effekt av annen behandling. Disse brukes også minimalt i praksis i Norge i dag nettopp på grunn av bivirkningene. Kirurgi er som sagt foreløpig den eneste potensielle kurative behandlingen.



Figur 1. Forslag til flytskjema for endometriose-relaterte smerter basert på mine funn i denne oppgaven.

### **Kombinasjon av kirurgi og medisinsk behandling:**

Det er gjort flere studier som har sett på kombinasjonen kirurgi og medisinsk behandling. En prospektiv studie fra 1997 fant at 6 måneder med GnRH-agonist (nafarelin) etter laparoskopisk kirurgi mot endometriose gav både bedring i smertenivå og lengre tidsintervall før ytterligere behandling trengtes<sup>111</sup>, sammenlignet med placebo. I en større studie ble 269 kvinner behandlet i 6 måneder med GnRH-agonist (goserelin) eller placebo etter aggressiv kirurgisk reseksjon. Det var dessverre ikke signifikant bedring på smertenivået etter ett og to-års oppfølging, men det viste likevel en sterk trend i den retning<sup>112</sup>. I en mindre randomisert, kontrollert studie ble det gitt danazol eller MPA (medroxy-progesteron-acetat) i seks måneder etter laparaskopi, noe som resulterte i signifikant mer smertelette og reduksjon i størrelsen på de endometriotiske lesjonene ved ny laparoskopisk inspeksjon<sup>113</sup>. Ingen studier har foreløpig evaluert postoperativ behandling med kontinuerlig behandling med p-piller eller gestagen<sup>114</sup>.

Når det gjelder forbehandling med hormoner før laparoskopisk kirurgi utføres, er det en Cochrane-analyse fra 2004<sup>115</sup> som viser at det er kan være holdepunkter for at pre-kirurgisk hormonell behandling (med goserelin) gir bedre resultater. De fant dessverre kun en bra studie på akkurat dette feltet. Det man kan legge til om forbehandling er at ved venting på behandling og pasienten har utstrakte symptomer, er det jo selvsagt at man bruker medisinsk behandling om dette har effekt.

Den samme Cochrane-studien som over undersøkte også om post-kirurgisk hormonbehandling gav noen forbedring, og konkluderte med at det foreløpig ikke er nok evidens for å si at dette gir bedre resultater. Da denne er ganske ny gjør den jo at det er vanskelig å konkludere med noe klart i denne sammenhengen. Langebrekke og medarbeidere hevder at ved enkelte tilfeller med svært utbredt peritoneal endometriose, gjerne i kombinasjon med dyp endometriose så vil ikke primær kirurgi føre frem alene. Da velges tre måneders forbehandling med GnRH-agonist før kirurgi<sup>106</sup>.

Status er vel i store trekk denne: Prekirurgisk hormonbehandling kan gi bedre resultater på sikt, det samme kan post-kirurgisk (adjuvant) medisinsk terapi. Det trengs flere studier om dette for å kunne konkludere. Om kirurgien er inkomplett eller pasienten fortsatt har symptomer etter kirurgi kan det likevel være aktuelt med langtids medikamentell behandling om dette har effekt<sup>106</sup>.

### **Endometriose og infertilitet:**

Som nevnt i innledningen er endometriose assosiert med infertilitet, og det er individuelt i hvilken grad en kvinnes fertilitet er hemmet i likhet med hennes individuelle grad av endometriose. Det finnes data som tyder på at infertilitet hos endometriosepasienter har direkte relasjon til utbredelsen



av adheranser<sup>116</sup>. Hos pasienter med kun minimal eller mild affeksjon av endometriose er sammenhengen med infertilitet noe mer usikker<sup>117</sup>. Det antas likevel at selv de mildere formene for endometriose kan forårsake infertilitet gjennom påvirkning av embryoets utvikling og implantasjon, og endrede inflammasjonsresponses via interleukiner, cytokiner og autoimmune faktorer<sup>118,119</sup>. Endometriose av moderate til avanserte stadier forstyrrer trolig fertiliteten ved at det er dannet endrede forhold i bekkenet og de indre kjønnsorganer slik at transporten av oocytten forstyrres eller forhindres. Slike anatomiske forstyrrelser kan bedres ved kirurgi<sup>120</sup>.

En Cochrane-analyse har vist at medisinsk behandling mot endometriosesmerter generelt ikke vil bedre fertiliteten<sup>121</sup>. Mange studier har vist at ingen medikamenter gir bedre fertilitet enn placebo, det kan like gjerne være at de utsetter fertiliteten da kvinner ikke kan befruktes under den medisinske behandlingen<sup>120</sup>.

Det finnes fortsatt ingen randomiserte forsøk som viser effektiviteten av kirurgi når det gjelder den endometrioserelaterte infertiliteten hos de med mer alvorlig endometriose. Men når graviditetsraten nærmer seg null hos kvinner med langtkommet endometriose<sup>122</sup>, og at en rekke ukontrollerte studier har vist at graviditeter skjer etter reparativ kirurgi, virker det som at kirurgi har tydelig effekt på fertiliteten hos de med mer alvorlig endometriose<sup>120</sup>. Effekten av kirurgisk behandling er litt mer kontroversiell hos kvinner med minimal til mild endometriose når det gjelder fertiliteten deres. Men det er likevel studier som viser at kirurgi har effekt på fertiliteten. Det er også dette det konkluderes med i en review-artikkel i New England Journal of Medicine i 2001, men gevinsten er relativt liten; NNT er 7,7 for å få ett ekstra svangerskap<sup>120</sup>.

Det finnes likevel muligheter om bedre fertilitetsrater hos endometriosepasienter. Assistert befruktning, inkludert ovariell hyperstimulering og intrauterin inseminering eller «in vitro fertilisering» med embryonal overførsel har vist seg å gi gunstige resultater for svangerskap hos kvinner med endometriose og nedsatt fertilitet<sup>109</sup>. Olive og medarbeidere anbefaler dessuten kirurgi eller in vitro fertilisering hos de med avansert sykdom, og de mest affiserte bør ta 3 måneders medisinsk behandling før IVF<sup>123</sup>.

### **ESHRE-retningslinjene:**

Det finnes klare internasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av endometriose utarbeidet av «the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE)<sup>124</sup> ved å gjennomgå eksisterende evidensbaserte retningslinjer og systematiske review-artikler. Disse retningslinjene oppdateres årlig og finnes på <http://guidelines.endometriosis.org/>. Jeg gjengir noen



av hovedtrekkene som ble offentliggjort i 2007. Den definitive diagnosen for endometriose kan fortsatt bare stilles ved laparaskopi som er gullstandarden for undersøkelse. Men smertesymptomer som tyder på sykdommen kan godt behandles medikamentelt uten at den definitive diagnosen har blitt stilt. For de med laparoskopisk bekreftet sykdom reduseres smertene med 6 måneders ovariesuppresjon. Alle hormonelle medikamenter er like effektive. Ablasjon av endometrioselesjoner reduserer dessuten assosiert smerte. De hevder også at det ikke er vist at postoperativ medisinsk behandling gir signifikant smertereduksjon eller å hindrer residiver.

## **OPPSUMMERING OG KONKLUSJON:**

Endometriose er kort sagt endometrievev utenfor livmorhulen. Det er en vanlig, kronisk og residiverende sykdom som i hovedsak gir smertesyntomer som dysmenoré, dyspareuni og ikke-menstruelle smerter, men som også kan redusere fertiliteten og redusere kvinners livskvalitet. Fra tidligere har det vært vanligst å behandle sykdommen kirurgisk, men de siste tiårene har det blitt stadig flere medikamentelle alternativer mot endometriosesmerter. Sikker diagnose stilles kun ved kirurgisk inspeksjon; laparaskopi. Ved klinisk mistanke kan man likevel behandle empirisk, og førstelinjebehandlingen bør være NSAIDs eller p-piller. Særlig p-pillene har god dokumentert effekt. Videre kan man forsøke ulike gestagener i forskjellige administreringsformer, alt fra per oral behandling til depot-sprøyter eventuelt intrauterine hormonspiraler. Også disse har en velerkjent virkning mot endometriose. Neste trinn på stigen er GnRH-analoger som også har en effektiv virkning på endometrioselesjoner og smertene derfra. Man bør da supplere med såkalt «add-back»-terapi, det vil si tilleggsbehandling med østrogen/progesteron analoger for å unngå osteoporose og andre klimakterielle symptomer. Danazol og gestrionone er også behandlingsalternativer hvis man ikke kommer i mål, men de brukes nesten ikke på grunn av sine mer plagsomme bivirkninger. Antiprogesteronet mifepriston er foreløpig ikke i bruk mot endometriose i Norge. Mange endometriosepasienter behandles også kirurgisk ved laparaskopi. Dette er eneste potensielt kurative behandling og har dokumentert effekt, men fører likevel ofte til residiver. Man kan også forbehandle eller etterbehandle medikamentelt ved kirurgi, men effekten er usikker og bør vurderes fra symptombylde og alvorlighetsgrad. Sykdommen bekrefte fortsatt definitivt ved laparaskopi.

Felles for alle medikamentene (utenom NSAIDs) mot endometriose er at man er så godt som infertil under behandling. Så både dette aspektet og håp om bedre bivirkningsprofiler har drevet frem en utstrakt forskning etter nye og bedre medisiner mot endometriose. De mest lovende omfatter aromatasehemmere, selektive progesteron-reseptormodulatorer (SPRMs), selektive østrogen-reseptormodulatorer (SERMs), angiogenesehemmere og TNF- $\alpha$ -inhibitorer, men ingen er i klinisk bruk enda.

Da endometriose kan være en invalidiserende sykdom for mange kvinner er det viktig å både stille diagnose og å komme igang med behandling tidlig ved uttalte smerter. Det har vært mye framgang i forskning på medikamentelle alternativer mot endometriose de siste årene, og det er bare å håpe på at både dette og bedre og tidligere diagnostikk er med på å bedre livskvaliteten til endometriosepasientene.

## LITTERATUR:

- 1 Bergqvist A (2006) Distant endometriosis. In: Sutton C, Jones K, Adamson GD, eds. *Modern Management of Endometriosis*. Taylor and Francis, London
- 2 Child TJ, Tan SL. Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment. *Drugs* 2001; 61: 1735–1750.
- 3 Chwalisz K, Garg R, Brenner RM, Schubert G and Elger W (2002) Selective progesterone receptor modulators (SPRMs): a novel therapeutic concept in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 373–388 [discussion 389–393, 396–406].
- 4 Milingos S, Protopapas A, Drakakis P, Liapi A, Loutradis D, Kallipolitis G, Milingos D and Michalas S . Laparoscopic management of patients with endometriosis and chronic pelvic pain. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997: 269–273.
- 5 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [RCOG], Green-top Guideline No. 24 THE INVESTIGATION AND MANAGEMENT OF ENDOMETRIOSIS, 2006. «[http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/endometriosis\\_gt\\_24\\_2006.pdf](http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/endometriosis_gt_24_2006.pdf)»
- 6 Shaw RW, Soutter WP, Stanton SL (2003) *Gynaecology*. 3<sup>rd</sup> edn. Churchill Livingstone, London
- 7 Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004; 2: 177-200.
- 8 Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*. 2007; 334: 249-53.
- 9 Moen MH, Schei B. Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 559 - 62.
- 10 Valle RF, Sciarra JJ. Endometriosis: treatment strategies. *Ann N Y Acad Sci* 2003 997: 229–39
- 11 Von Rokitsansky C. Ueber uterusdrusen-neubildung in uterus and ovarilsarcomen. *Z Ges Aerzte Wein* 1860; 37: 577-93.
- 12 Sampson JA, Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity, *Am J Obst Gynecol* 1927; 14: 442–469.
- 13 Halme JA, Hammond MG, Hulka JF, Raj S and Talbert LM, Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis, *Obstet Gynecol* 1984; 64: 333–337.
- 14 Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2003; 1: 41-6
- 15 Matsuura K, Ohtake H, Katabuchi H, Okamura H. Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 18 – 20.
- 16 Evers JL, Endometriosis does not exist: all women have endometriosis. *Hum Reprod* 1994; 9: 2206–9
- 17 Leibovic DI, Mueller MD and Taylor RN, Immunobiology of endometriosis, *Fertil Steril* 2001; 75: 1–10.
- 18 Koninckx PR, Kennedy SH and Barlow DH, Endometriotic disease: the role of the peritoneal fluid, *Hum Reprod Update* 1998; 4: 741–751.
- 19 Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M and Koninckx PR, Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium, *Fertil Steril* 1991; 56: 45–51.
- 20 Zeitoun KM and Bulun SE, Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target, *Fertil Steril* 1999; 72: 961–969.

## LITTERATUR:

- 21 Zeitoun KM, Takayama K, Michael MD and Bulun SE, Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of steroidogenic factor-1 and chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor to the same cis-acting element, *Mol Endocrinol* 1999; 13: 239–253.
- 22 Noble LS, Takayama K and Zeitoun KM et al., Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells, *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 600–606.
- 23 Houston DE, Noller KL, Melton LJ, III et al., The epidemiology of pelvic endometriosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1988; 31: 787–800.
- 24 Gruppo Italiano per lo studio dell'endometriosi, Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study. *Human Reproduction* 1994; 9: 1158–1162.
- 25 Simpson JL, Elias S, Malinak LR et al., Heritable aspects of endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1980; 137: 327.
- 26 Kennedy S, Mardon H and Barlow D, Familial endometriosis, *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 32–34.
- 27 Stefansson H, Geirsson RT and Steinhorsdottir V et al., Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis, *Hum Reprod* 2002; 17: 555–559.
- 28 Moen MH, Endometriosis in monozygotic twins, *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 59–62.
- 29 Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH and Kennedy SH, Endometriosis in monozygotic twins, *Fertil Steril* 1997; 68: 941–942.
- 30 Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP and Becker JL, Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 1993; 21: 433-441.
- 31 Yang JZ, Agarwal SK and Foster WG Subchronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin modulates the pathophysiology of endometriosis in the cynomolgus monkey. *Toxicol Sci* 2000; 56: 374-381.
- 32 Louis GM, Weiner JM, Whitcomb BW, Sperrazza R, Schisterman EF, Lobdell DT, Crickard K, Greizerstein H. and Kostyniak PJ, Environmental PCB exposure and risk of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 279-285.
- 33 Pauwels A., Schepens PJ, D'Hooghe T, Delbeke L, Dhont M, Brouwer A and Weyler J, The risk of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls: a case-control study of infertile women. *Hum Reprod* 2001; 16: 2050-2055.
- 34 Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Olive D, Needham LL, Patterson Jr D G, Brambilla P. and Gavoni N. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 629-634.
- 35 Rice VM. Conventional medical therapies for endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 343–352.
- 36 Winkel CA. Evaluation and management of women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 397–408.
- 37 Husby GK, Haugen RS, Moen MH. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 649-53.
- 38 Denny E, Mann CH. Endometriosis and the primary care consultation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139(1):111-5.
- 39 Allen C, Hopewell S, Prentice A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 4: CD004753

## LITTERATUR:

- 40 Rice VM. Conventional medical therapies for endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 343–352.
- 41 Vercellini P, Trespidi L, Colombo A et al., A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis, *Fertil Steril* 1993; 60: 75–79.
- 42 Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L et al., Estroprogestin vs. gonadotropin agonists plus estroprogestin in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 11–14.
- 43 Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, et al. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 52 – 61.
- 44 Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O et al. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhoea that does not respond to a cyclic pill regimen, *Fertil Steril* 2003; 80: 560–563.
- 45 WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: Study Organisation: Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet*. 1997; 349:1202-9
- 46 Mahutte NG, Arici A. Medical management of endometriosis-associated pain. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2003; 30(1):133-50.
- 47 Schweppe KW. Current place of progestins in the treatment of endometriosis-related complaints. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 22–28.
- 48 ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod* 2001; 16(7):1527-35.
- 49 Blei F, Wilson EL, Mignatti P, Rifkin DB. Mechanism of action of angiostatic steroids: suppression of plasminogen activator activity via stimulation of plasminogen activator inhibitor synthesis. *J Cell Physiol* 1993; 155: 568–578.
- 50 Haney AF and Weinberg JB. Reduction of the intraperitoneal inflammation associated with endometriosis by treatment with medroxyprogesterone acetate. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 450–454.
- 51 Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G, Frontino G, Somigliana E, Crosignani PG. Progestogens for endometriosis: forward to the past. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 387–396.
- 52 Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997; 68: 393– 401.
- 53 Luciano AA, Turksoy RN, Carleo J. Evaluation of oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 323– 7.
- 54 Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, et al. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175: 396– 401.
- 55 Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg L, et al. Placebo-controlled comparison of danazol and highdose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:13– 23.
- 56 Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997;68:393– 401.
- 57 Moen MH. Drug treatment of endometriosis *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002; 24: 2367-8.

## LITTERATUR:

- 58 Salmi A, Pakarinen P, Peltola AM et al. The effect of intrauterine levonorgestrel use on the expression of C-Jun, oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in human endometrium. *Mol Hum Reprod* 1998; 4: 1110–1115.
- 59 Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, et al. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. *Contraception* 2002; 65:129–32.
- 60 Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Daguati R, Crosignani PG. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22(2): 275-306.
- 61 Vercellini P, Viganò P, Somigliana E. The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 359–365.
- 62 Vercellini P, Aimi G, Panazza S, et al. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999; 72:505–8.
- 63 Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 485– 8.
- 64 Shulman LP, Nelson AL & Darney PD. Recent developments in hormone delivery system. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 39–48.
- 65 Greenblatt RB, Dmowski WP, Mahesh VB, et al: Clinical studies with an antigonadotropin danazol. *Fertil Steril* 1971; 22: 102-12,
- 66 Rotondi M, Labriola D, Rotondi M, Ammaturo FP, Amato G, Carella C, Izzo A and Panariello S. Depot leuporelin acetate versus danazol in the treatment of infertile women with symptomatic endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 523–526.
- 67 Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD000068.
- 68 Crosignani P, Olive D and Bergqvist A et al., Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians, *Hum Reprod Update* 2006; 12: 179–189.
- 69 Moore EE, Harger JH, Rock JA, et al. Management of pelvic endometriosis with low-dose danazol. *Fertil Steril* 1981; 36: 15 – 9.
- 70 Biberoglu KO, Behrman SJ. Dosage aspects of danazol therapy in endometriosis: short-term and long-term effectiveness. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 645– 54.
- 71 Vercellini P, Trespidi L, Panazza S, et al. Very low dose danazol for relief of endometriosis-associated pelvic pain: a pilot study. *Fertil Steril* 1994;62:1136–42.
- 72 Morgante G, Ditto A, La Marca A, et al. Low-dose danazol after combined surgical and medical therapy reduces the incidence of pelvic pain in women with moderate and severe endometriosis. *Hum Reprod* 1999; 14: 2371–4.
- 73 Surrey ES. The role of progestins in treating the pain of endometriosis, *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13: 528–534.
- 74 Fedele L, Bianchi S and Viezzoli T et al. Gestrinone versus danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1989; 51: 781–785.
- 75 Gestrinone Italian Study Group, Gestrinone versus a gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a multicenter, randomized, double-blind study, *Fertil Steril* 1996; 66: 911–919.
- 76 Janssens RM, Brus L and Cahill DJ et al., Direct ovarian effects and safety aspects of GnRH agonists and antagonists, *Hum Reprod Update* 2000; 6: 505–518.

## LITTERATUR:

- 77 Huirne JA, Lambalk CB. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. *Lancet*. 2001; 358: 1793-803.
- 78 Batzer FR. GnRH analogs: options for endometriosis-associated pain treatment. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13: 539–545.
- 79 Olive D. Optimizing gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in women with endometriosis. *Treat Endocrinol* 2004; 3: 83–89.
- 80 Davis L, Kennedy S and Moore J et al. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD001019.
- 81 Pickersgill A. GnRH agonists and add-back therapy: is there a perfect combination? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 475–485.
- 82 Bedaiwy M and Casper R. 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: 220–222.
- 83 Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Lupron Add-Back Study Group Leuprolide acetate depot and hormonal addback in endometriosis: a 12-month study. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 16–24.
- 84 Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD001297.
- 85 Bjørge L, Iversen OE. Mifepristone - a controversial drug with great potential. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2001; 28: 3286-91.
- 86 Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. New medical treatments for endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(2): 319-28.
- 87 Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, et al. Treatment of endometriosis with the antiprogestosterone mifepristone (RU486). *Fertil Steril* 1996; 65: 23–8.
- 88 Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, et al. Clinical efficacy of the antiprogestosterone RU486 in the treatment of endometriosis and uterine fibroids. *Hum Reprod* 1994; 9: 116–20.
- 89 Evers JLH. The second-look laparoscopy for evaluation of the result of medical treatment of endometriosis should not be performed during ovarian suppression. *Fertil Steril* 1987; 47: 502 – 4.
- 90 Bulun S, Fang Z, Imir G, Gurates B. Aromatase and endometriosis. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 45–50.
- 91 Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, et al. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance. *J Mol Endocrinol* 2000; 25: 35–42.
- 92 Ailawadi RK, Jobanputra S and Kataria M et al. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil Steril* 2004; 81: 290–296.
- 93 Amsterdam LL, Gentry W and Jobanputra S et al. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis, *Fertil Steril* 2005; 84: 300–304.
- 94 Soysal S, Soysal ME and Ozer S et al. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2004;19: 160–167.
- 95 Patwardhan S, Nawathe A, Yates D, Harrison G, Khan K. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG* 2008; 115: 818–822.
- 96 Riggs BL and Hartmann. Selective estrogen-receptor modulators — mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348: 618–629.

## LITTERATUR:

- 97 Viganò P, Mangioni S, Odorizzi MP, Chiodini A, Rocca S and Chiodo I. Use of estrogen antagonists and aromatase inhibitors in endometriosis. *Curr Opin Investig Drugs* 2003; 4: 1209–1212.
- 98 Saito T, Yoshizawa M, Yamauchi Y et al. Effects of the novel orally active antiestrogen TZE-5323 on experimental endometriosis. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 2003; 53: 507–514.
- 99 Olive DL. Role of progesterone antagonists and new selective progesterone receptor modulators in reproductive health. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: S55–S63.
- 100 Lebovic DI, Mueller M and Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 1–10.
- 101 D'Hooghe TM, Nugent NP, Cuneo S, Chai DC et al. Recombinant human TNFRSF1A (r-hTBP1) inhibits the development of endometriosis in baboons: a prospective, randomized, placebo- and drug-controlled study. *Biol Reprod* 2006; 74(1): 131-6
- 102 Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *Journal of Biological Chemistry* 1992; 267: 10931–10934.
- 103 Healy DL, Rogers PA, Hii L et al. Angiogenesis: a new theory for endometriosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 736–740.
- 104 Levine Z, Efstathiou JA, Sampson DA, et al. Angiogenesis inhibitors suppress endometriosis in a murine model. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 2002; 9: 264a.
- 105 Scarpellini F, Sbracia M, Lecchini S & Scarpellini L. Anti-angiogenesis treatment with thalidomide in endometriosis: a pilot study. *Fertility and Sterility* 2002; 78: S87.
- 106 Langebrekke A, Johannessen HO, Qvigstad E. Surgical treatment of endometriosis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008; 13: 1515-8.
- 107 Wheeler JM et al. Recurrent endometriosis: incidence, management, and prognosis. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1983; 146: 247–253.
- 108 Sutton CJ et al. Follow-up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68: 1070–1074.
- 109 Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364:1789-99.
- 110 Olive DL. Gonadotropin-releasing hormone agonists for endometriosis. *N Engl J Med* 2008; 359(11): 1136-42
- 111 Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, Heinrichs WL. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68: 860–4.
- 112 Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C, Sismondi P. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Brit J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 672–7.
- 113 Telimaa S, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis after conservative surgery. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1: 363–71.
- 114 The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86(Suppl 4): S18–27
- 115 Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD003678.
- 116 Watson A, Vandekerckhove P, Liford R. Techniques for pelvic surgery in subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000221.



## LITTERATUR:

- 117 Berube S, Marcoux S, Langevin et al. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998; 69: 1034-41.
- 118 Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A et al. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1995; 10: 91-7.
- 119 Lucena E, Cubillos J. Immune abnormalities in endometriosis compromising fertility in IVF-ET patients. *J Reprod Med* 1999; 44: 458-64.
- 120 Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001; 345(4): 266-75.
- 121 Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD000155.
- 122 Olive DL, Lee KL. Analysis of sequential treatment protocols for endometriosis-associated infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154: 613-9.
- 123 Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. Endometriosis and infertility: what do we do for each stage? *Curr Womens Health Rep* 2003; 5: 389-94.
- 124 Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C et al. ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005; 10: 2698-704.