 HELSE BERGEN Haukeland universitetssjukehus	<h1>Endometriose</h1>	
Kategori: Pasientbehandling/Fagprosedyrer/Annet/Annet 3	Gyldig fra/til: 20.06.2022/20.06.2024	
Organisatorisk plassering: Helse Bergen HF/Kvinneklinikken/Gynekologisk seksjon generell	Versjon: 3.02	
Godkjenner: Albrechtsen, Susanne	Prosedyre	
Dok. ansvarlig: Anne Veddeng	Dok.id: D36555	

Primærutredning og empirisk hormonell behandling

Innledning

- Endometriose er en tilstand der endometrieliknende vev er lokalisert utenfor uterinhulen, og fremkaller en kronisk inflammasjon som etter hvert kan føre til adheranser og dannelsen av faste fibrøse plaque. Når plaquene vokser dypere/tykkere >5 mm defineres sykdommen som dyp infiltrerende endometriose (DIE)
- Østrogen (steroid) avhengig tilstand som kan behandles med hormoner. Kronisk i fertil alder, bedring etter menopause
- Forekomst: ca 10 % av kvinner i fertil alder og 25-50 % av infertile kvinner.
- Ca. 20 % av alle kvinner i fertil alder kan ha endometriose uten symptomer.
- Det er ingen klar sammenheng mellom grad av symptomer grad av endometriosefunn

Hensikt og omfang

- Gi kvinner med mistenkt eller verifisert endometriose en enhetlig utredning og behandling ut i fra evidensbaserte retningslinjer.
- Gjelder kvinner henvist til Kvinneklinikken, HUS, for endometriose eller behandlingstrengende dysmenoré eller kroniske bekkenmerter.

Ansvar

- **Lege i generell gynekologisk poliklinikk** har ansvar for primærutredning og å starte eventuell medisinsk empirisk behandling.
- **Fertilitetsseksjonen** har ansvar ved hovedproblemstilling barneønske
- **Gynekologisk seksjon** har ansvar for sekundærutredning ved
 - endometriom (endometriosecyste i eggstokk) og
 - mistanke om dyp infiltrerende endometriose (DIE),
- Fertilitetsseksjonen og gynekologisk seksjon har felles ansvar ved samtidig fertilitetsønske og endometriomer og/ eller DIE

Arbeidsbeskrivelse

PRIMÆRUTREDNING med EMPIRISK BEHANDLING:

SMERTEANAMNESE

- Syklisitet?

Smertetyper: gjerne gradert med VAS (Visual Analog Scale) 0-10

- Dysmenore
- Dysuri
- Dyschezi: (smerter dypt i bekkenet under defekasjon)
- Dyp dyspareuni: dype støtsmerter ved vaginalt samleie og/eller etter samleie

- **Fravær** fra jobb pga smerter og bruk av **analgetika**
- **Kronisk smerte**: vurdere differensialdiagnoser (eksempel fibromyalgi, irritabel tarm).
- **Barneønske?** aktuelt / fremtidig / avsluttet

GYNEKOLOGISK UNDERSØKELSE:

Spekel: inspisere også bakre fornix for endometrioselesjoner.


Palpasjon av fornix posterior, bak cervix, tilsvarer palpasjon av fossa Douglasi og lateralt for dette sacrouterin ligamentene: infiltrater eller uttalt ømhet? Rectum dratt inn?

Mobilitet av uterus? Adnex oppfylning? Punktum maksimum for smerte ved Gyn u.s.?

TRANSVAGINAL ULTRALYD:

- **Endometriomer?** Endometriosecyster har oftest spettet ekkogenisitet, med homogent, ofte flytende innhold. Sediment / bunnfall i endometriosecyster kan likne ekskresens, men har ikke flow ved doppler. Bilateralitet / kissing ovaries?
- **«Sliding sign» tilstede?** Tegn på adherente forhold ovarier/ uterus/rectum/blære?
- DIE og adenomyose kan sees ved hjelp av ultralyd ved ekspertevaluering.

VALG AV BEHANDLING: vurder ut i fra dine funn og pasientens symptomer:

		FUNN?	
		Normal gyn undersøkelse	Endometriom >4 cm eller nedsatt mobilitet
		MILD ENDOMETRIOSE. Peritoneal	ALVORLIG ENDOMETRIOSE: UTREDE FOR DIE: TVUL, EVT MR
HOVED PROBLEM?	INFERTILITET	FERTILITETS VURDERING: LAPAROSKOPI? ART?	GYN OG FERT SEKSJON HAR FELLES ANSVAR FOR UTREDNING OG BEHANDLING
	SMERTE	EMPIRISK HORMONELL BEHANDLING LAPAROSKOPI FOR DIAGNOSE OG BEHANDLING	INDIVIDUALISERT STRATEGI HORMONER? LAPAROSKOPI / ROBOT LAPAROSKOPI / SENTRALISERT KIRURGI

- Pasient med normal undersøkelse og aktuelt barneønske:
henvis fertilitet, for vurdering av behov for videre utredning og assistert befruktning eller operasjon, samt rekkefølgen av dette.

- Pasienter med dysmenore, *uten* endometriomer og *uten* mistanke om DIE: **empirisk hormonell behandling og NSAIDs**, se under.
- Endometriomer > 4 cm og/eller mistanke om dyp endometriose: videre utredning i endometriosepoliklinikken

MEDIKAMENTELL BEHANDLING:

NSAID: starte *ved smertestart*, evt før blødning, for å komme i forkant og kupere smertetopp og kontinuere full dose i 2-3 dager, Eks, Ibuprofen 400-600mg x 3-4 Naproxen 500mg x 2, eller Cataflam (hurtigvirkende diclofenac) 50mg x 3. Voltarol eller Arthrotec ved dyspepsi eller lignende problematikk.

EMPIRISK MEDISINSK BEHANDLING

- betyr å prøve hormonbehandling uten verifisert diagnose i 6 mndr. Dersom kvinnen har god effekt av behandlingen, trenger hun ikke laparoskopi.
- Er både undersøkelse med tanke på effekt, og behandling.
- Kontinuerlig monofasisk kombinasjons p-pille (førstevalg Microgynon/Loette/eller tidligere preferanse) eller hormonspiral LNG 52mg (Mirena).

Gi skriftlig pasient informasjon om kontinuerlig p-pille: viktig å starte under mens og huske 3 dagers pause ved mellomblødninger. Tilbud om **telefonkontakt til endometriosepsykeleier** i poliklinikk ved manglende effekt/amenoré etter 2-3 mnd.

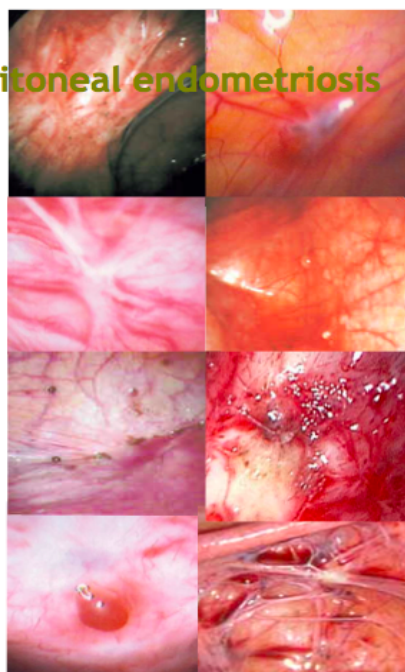
Evaluering etter 5-6 måneder hos fastlege eller ved gynekologisk poliklinikk:

- Ved manglende effekt tross amenore, ofte indikasjon for laparoskopi.
- Ved god effekt: kontinuere uten videre utredning
- Ved manglende amenore eller uakseptabel bivirkning: aktuelt å justere behandling?

12

Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis

Lesion	Frequency
Blue-black lesions	60%
Clear papules	
Red polypoid lesions	
Red flame lesions	
Powder burn lesions	
Brown lesions	
White lesions	
Peritoneal pockets	



Endometriose-assosiert infertilitet

Endometriose-assosiert infertilitet kan behandles kirurgisk og/eller ved hjelp av IVF. Behandling av endometriose-assosiert infertilitet baserer seg på endometriosisens lokalisering, infiltrasjon og stadium. ASRM (American Society for Reproductive Medicine) sin klassifisering legges til grunn. Suppresjon av ovarialfunksjonen for å bedre fertiliteten har ingen effekt.

Kirurgi (uten påfølgende IUI/IVF)

- Kirurgisk fjerning av ASRM stadium I-II endometriose øker muligheten for å bli spontant gravid postoperativt (Ib)
- Kirurgisk behandling av ASRM stadium III-IV endometriose kan vurderes da ulike prospektive kohortstudier viser høyere spontane graviditetsrater etter kirurgi, men det foreligger ingen studier som direkte sammenligner kirurgi med "expectant management"
- Hvis kvinner med endometriomer skal opereres, så vil eksisjon av kapselveggen gi økt spontan graviditetsrate sammenlignet med drenasje og diatermi
- Det er ingen studier som viser at cystektomi gir økt spontan graviditetsrate sammenlignet med ingen operasjon, så det er ikke vitenskapelig grunnlag for å anbefale operativ fjerning av endometriomer for å bedre fertiliteten

Inseminering (IUI):

- IUI kombinert med stimulering av ovariene gir økte fødselsrater hos kvinner med ASRM I-II endometriose, mens effekten av IUI i ustimulerte sykluser er mer usikker
- Kirurgisk fjerning av ASRM I-II endometriose i forkant av IUI synes å bedre utkommet ytterligere

Assistert befruktning (IVF/ICSI)

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

Tumores

- Endometriomer større enn 4 cm, laparoskopisk cystektomi fremfor åpning og koagulering av cysteveggen (Ib)
- 1.valg : Ekstirpasjon av endometriom og eksisjon av resterende endometriose i bukhulen.
- 2.valg : Drenasje av endometriom , GnRH analog i 2-3 mnd, planlegge ny operasjon med ekstirpasjon av kapsel
- Ved svær sykdom, men akutte smerter fra endometriom: Ekstirpasjon av endometriom, GnRH analog i 3 mnd før radikaloperasjon av endometriose.
- Opptil 40 % av pasienter med ensidige endometriomer har dyp infiltrerende sykdom, viktig å finne dette mhp operasjonsplanlegging
- Bevar mest mulig ovarialvev ved barneønske
- Ikke nødvendig å fjerne små (<3-4 cm) endometriosecyster før assistert fertilisering (IIb), men av tekniske grunner kan det være hensiktsmessig for å unngå å punktere endometriomet. Bør evt gjøres av erfarene operatør.

Dyp endometriose (spesielt rektovaginal)

- Ved mistanke om DIE, dyp infiltrerende endometriose (affeksjon av tarm og urinveier) obs ved dyspareuni og dyschexi:
- Diskutér pasienten med erfarene kollega for operasjonsplanlegging
- Ved alvorlig sykdom evt henvisning til senter med spesialkompetense i laparoskopisk kirurgi med tverrfaglig team (IV)

Ekstragenital

- Affeksjon av tarm, oftest rectum: shaving eller lav fremre rectumreseksjon)
- Stenose av ureter, aktiv intervensjon med ureterolyse, evt. reimplantasjon
- Pulmonal, hormonell behandling, sjelden kirurgi

Residiv

- Gjentatt konservativt inngrep, evt. hormonell
- Uterusekstirpasjon kombinert med bilateral ooforektomi (IV)
- Hysterektomi gir bedre smertelindring

Medikamentell behandling –man ønsker å oppnå pseudosvangerskap for å forebygge aktivitet/inflammasjon i ekstrauterint endometrievev.

- Monofasisk, ev. kontinuerlig, p-pille (Ia)
- Kontinuerlig gestagen (Ia)- blå resept!
 - MPA peroralt (Provera®) 30-40 mg daglig. Bør tilstrebe at pasienten blir amenoroisk.
 - Depot-MPA hver 2.-12. uke
 - NETA 5 mg x 2-3
- Gestagen-IUD (III)
- GnRH-analoger (Ia)- blå resept!
 - *Nafarelin* nasalt 200 mg x 2 (Synarela)
 - *Goserelin*- (3,6/10,8 mg) eller *leuprorelin*-depot (3,75/11,25 mg) hver 4. eller hver 12. uke

- **Add back terapi:** Dersom pasienten har mye bivirkninger av GnRH-analog behandling kan man gi "addback" (Ia) i form av østrogen og gestagen (Progynova®, Activelle®, eller Livial®)

Aktuelle preparater

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

Levonorgestrel 150 µg, etinyløstradiol 30 µg, (Microgynon®)
Levonorgestrel 100 µg, etinyløstradiol 20 µg (Loette®)
Desogestrel 150 µg, etinyløstradiol 20 µg (Mercilon®)
Desogestrel 150 µg, etinyløstradiol 30 µg (Marvelon®)
Drospirenon 3 mg, etinyløstradiol 20 µg (Yasminelle® og Yaz®)
Drospirenon 3 mg, etinyløstradiol 30 µg (Yasmin®)
Nomegestrolacetat 2,5 mg, østradiol 1,5 mg (Zoely®)
P-plaster Norelgestromin 6 mg, etinyløstradiol 600 µg (Evra®)
P-ring Etonogestrel 11,7 mg, etinyløstradiol 2,7 mg, (Nuva Ring®)
Sekvenspreparater egner seg ikke til kontinuerlig bruk (Synfase® og Qlaira®)

Gestagener

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

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

Spiral: Levonorgestrel 52 mg (20-14 µg/24 timer) Gestagenspiral (Mirena®)
Mindre aktuelle gestagener: Østrogenfri p pille, Desogestrel 75 µg (Cerazette®),
P-stav Etonogestrel 68 mg (Nexplanon®) og lille gestagenspiral Levonorgestrel 13,5 mg (6 µg/24 timer) (Jaydess®) gir mer blødningforstyrrelser, ikke første valg.

GnRH analog

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

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

Nafarelin. acet. aeqv. nafarelin. 200 µg, (Synarela® nesesypray x 2 daglig)

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