

# Medikamentell behandling av endometriose

**Endometriose er en vanlig sykdom hos kvinner i fertil alder som kan være årsak til underlivssmerter og barnløshet. Kirurgisk og/eller medikamentell behandling kan gi kontroll med symptomer, men vil sjelden være kurativ, og residiv er vanlig. Langvarige og gjentatte hormontkurer er derfor ofte nødvendige, og mange leger vil komme i kontakt med pasienter som får behandling. Hensikten med denne artikkelen er å gi en oversikt over indikasjoner for behandling, de ulike medikamenters virkningsmekanisme samt omkostninger ved behandling.**

Ved endometriose er vev som likner på endometriet lokalisert på bekkenperitoneum, på eggstokker, omkring tarm eller på urinblære og kan mer sjelden finnes utenfor bukhulen. Endometriose stimuleres av østrogen, noe som resulterer i lokal inflammasjon og ev. adhesionsdannelse. Tilstanden kan sees i hele den fertile perioden, med størst prevalens hos kvinner i 20–30-årene. Men endometriose kan sees hos tenåringer og i sjeldne tilfeller etter menopausen. Symptomene er premenstruelle smerter, dysmenoré og dyspareuni. I de mest uttalte tilfeller kan smertene bli kroniske og føre til sterkt redusert livskvalitet. Det er beregnet at 30–40 % av kvinner med endometriose har et infertilitetsproblem, men vi vet ikke alltid hvorfor.

En norsk undersøkelse har vist at ca. 2 % av kvinnene på 40 år har fått behandling for endometriose (1). Gjentatte behandlinger med operasjon eller medikamenter er vanlig, da residiv ofte forekommer, og sykdommen betegnes derfor som kronisk og residiverende. Hos ca. 20 % av de friske kvinnene som steriliseres, kan man påvise lett grad av endometriose som ikke har gitt symptomer (2). I slike tilfeller oppfattes forandringene ikke som sykdom, men som en tilstand som ikke trenger behandling, da det er liten risiko for progrediering (3).

## Valg av behandling

En sikker diagnose kan bare stilles ved laparoskopi eller laparotomi hvor man samtidig kan vurdere behov for – og ev. utføre – kirurgiske inngrep. Det er indikasjon for operativ behandling ved utbredte og/eller dype forandringer på eggstokker eller på bukhinnen, ved ekstragenital endometriose

Mette Haase Moen

mette.moen@medisin.ntnu.no

Kvinneklivnikken  
St. Olavs Hospital  
7006 Trondheim

## Hovedbudskap

- Endometriose som kan medføre underlivssmerter og barnløshet, er en vanlig sykdom hos kvinner i fertil alder
- Sykdommen kan behandles kirurgisk eller medikamentelt med god symptomlindring, men residiv er vanlig
- Hormonell behandling med p-pille, gestagen, danazol eller gonadotropinfrigjøringshormon-agonist har lik effekt ved symptomlindring, men det er store forskjeller i pris og i bivirkningsprofil

og i noen tilfeller ved infertilitet. Det er i flere studier vist at hormonell behandling ved infertilitet ikke gir bedre resultat enn placebo eller ingen behandling (4). In vitro-fertilisering er i de fleste tilfeller førstevalg ved infertilitet. Endometriosecyster responderer lite på hormonell behandling. Ved endometriose på bekkenperitoneum og ved residiv etter kirurgi, er medisinsk behandling mest aktuelt. I noen tilfeller suppleres kirurgisk behandling med medisinsk behandling (fig 1).



**Figur 1** Behandlingen av endometriose kan skje ved laparoskopisk eller åpen kirurgi, og med en rekke medikamenter

## Behandling med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler

Ved dysmenoré er det standard å behandle med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID). NSAID-preparater virker ved å hemme syklooksigenase og reduserer dermed danning av prostaglandiner og liknende smertemedierende substanser. Ofte vil endometriosepasienter allerede ha forsøkt NSAID-preparater før de får sin diagnose, og bare ved utilstrekkelig effekt utreder man mulig bakenforliggende årsak til smerten. Effektiviteten av NSAID-preparater ved endometriose er derfor delvis ukjent, men en studie har vist at naproxen virker bedre enn placebo hvor dysmenoré opptrer sekundært til endometriose (5).

## Hormonbehandling

Hensikten med hormonbehandling er å redusere kroppens egen produksjon av østrogen og progesteron for å indusere amenoré. Dette gir et atrofisk endometrium, og endometriosen blir inaktiv.

P-pille er et førstevalg ved behandling av endometriose (6). Monofasisk p-pille med konstant innhold av etinyløstradiol og gestagen foretrekkes, fordi man hermed har mulighet for å kontinuere behandlingen uten pause hver fjerde uke og uten bortfallsblødning. P-pille kan med de vanlige kontraindikasjoner brukes over år.

Gestagen (syntetisk steroid med progesteronliknende effekt på endometriet) brukt kontinuerlig over måneder hemmer proliferasjon slik at endometriosen atrofierer. Gestagenbehandling ble introdusert i 1960-årene da det var mindre krav til dokumentasjon av effekter enn det som kreves i dag. En nyere, kritisk gjennomgang av foreliggende litteratur om behandling av symptomatisk endometriose, konkluderer med at gestagen er effektivt ved symptomatisk behandling av smerte (7). I Norge anvendes medroksyprogesteronacetat peroralt (30–100 mg daglig) eller som depotpreparat (100 mg hver annen uke), og noretisteron som peroral behandling (10–15 mg daglig). De vanligste bivirkninger er blødningsforstyrrelser (gjennombruddsblødninger og sporblødning), vektøkning, depresjon og redusert libido. Mange kvinner kan imidlertid uproblematiske bruke gestagener i mange år.

Danazol er et steroid som stort sett bare brukes ved behandling av endometriose. Det har vært brukt i Norge i over 20 år og var i

1980-årene første behandlingsvalg. Danazol er et testosteronderivat som hemmer produksjonen av gonadotropiner. Gonadefunksjonen reduseres, østrogennivået blir lavere og det inntreer amenoré. Effekten på smerter er veldokumentert, men bruken begrenses av bivirkninger som spesielt er relatert til steroidets androgene profil: akne, muskelsmerter, vektøkning, humørendringer (8).

Gonadotropinfrigjøringshormon-agonister (nafarelin, goserelin, leuprolin) er potente derivater av det naturlige gonadotropinfrigjøringshormonet som brukes som nesenspray eller som subkutan depot. Etter kortvarig stimulering vil gonadotropinutskillingen bli kraftig hemmet, og ovariets østrogen- og progesteronproduksjon reduseres til et postmenopausal nivå. Det medfører klimakterielle symptomer som hetetokter, nattesvette, søvnforstyrrelser, hodepine og tørre slimhinner samt negativ innvirkning på skjelettet (9).

### Tilleggsbehandling

Det har vært tradisjon for å gi hormonbehandling i seks måneder, men pga. residivfaren er det ofte aktuelt å forlenge eller gjenta behandlingen. Behandling utover seks måneder med gonadotropinfrigjøringshormon-agonister er betenkelig på grunn av økt risiko for osteoporose og subjektive bivirkninger. Det er imidlertid dokumentert at behandlingseffekten ikke svekkes ved å kombinere gonadotropinfrigjøringshormon-agonister med østrogen, gestagen eller tibolon, såkalt «add back-terapi» for å redusere hetetokter og forebygge osteoporose (9).

### Effekt av hormonell behandling

En rekke studier har sammenliknet effekten av gestagen i forhold til danazol og danazol i forhold til gonadotropinfrigjøringshormon-agonister. I en nylig publisert studie ble gestagen for første gang sammenliknet med en gonadotropinfrigjøringshormon-agonist (10). Ingen studier har kunnet vise til forskjeller i effekt ved behandling av smerter. Alle medikamenter gir god symptomlindring, men felles er at plagene fort kommer tilbake etter seponering (11). Den vesentligste forskjellen mellom medikamentene er bivirkninger og pris (tab 1).

Behandlingseffekten bør vurderes ut ifra klinisk respons og ikke ut ifra reduksjon av endometriosefoci bedømt ved gjentatt laparoskopi. Endometriose som i en periode ikke har vært østrogenpåvirket, vil atrofiere og kan bli makroskopisk usynlig. Når østrogennivået igjen blir normalt, vil endometriosen kunne vise ny vekst (12). Man anser det derfor som lite informativt med kontrollaparoskopi etter en hormonkur.

Hvis det ikke kommer symptomlindring under behandlingen, kan det skyldes at endometriosen er lite følsom for hormonpåvirkning, f.eks. ved utbredt fibrose. Det kan også forklares ved at den påviste endometriosen har vært et tilfeldig funn uten betydning for aktuelle plager. I slike tilfeller er det

**Tabell 1** Pris (per måned) for hormonell behandling av endometriose med p-pille, gestagen, danazol, gonadotropinfrigjøringshormon-agonister uten og med tilleggsbehandling i form av østrogen, gestagen eller tibolon. Beregninger er foretatt ut ifra vanlige doser og priser i Felleskatalog 2002

	Kroner
P-pille	25–70
Gestagen	150–250
Danazol	1 200
Gonadotropinfrigjøringshormon-agonister	1 200–1 750
Gonadotropinfrigjøringshormon-agonister med tilleggsbehandling	1 270–1 970

viktig å avbryte en behandling som både har bivirkninger og ofte er kostbar.

### Oppfølging av endometriosepasienter

Oppfølging av behandling er avgjørende for å vurdere effekten og for å få avdekket ev. bivirkninger. Behandlingen av en godartet, til dels kronisk sykdom, bør ikke være mer plagsom enn selve sykdommen. Pasienten bør ha innflytelse på valg av behandling etter å ha mottatt grundig informasjon. Kontinuitet ved oppfølgingen er viktig, da leger kan ha forskjellig syn på og erfaring med behandling, noe som lett kan føre til at pasienten føler seg som et forsøksobjekt for ulike behandlingsopplegg. Informasjonsmateriale fra pasientforeninger og tallrike nettsider fører til at pasientene ofte er velinformerte og stiller relevante spørsmål om behandlingen. Det representerer en ekstra utfordring for leger som behandler endometriose.

Forfatteren har mottatt honorar for konsulentarbeid og foredrag fra Abbott, AstraZeneca, Novo Nordisk, Organon, Pharmacia og Schering.

*Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved St. Olavs Hospital og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge.*



Se også kunnskapsprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

### Litteratur

1. Moen MH, Schei B. Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 559–62.
2. Moen MH, Muus KM. Endometriosis in pregnant and non-pregnant women at tubal sterilization. *Hum Reprod* 1991; 6: 699–702.

3. Moen MH. Does asymptomatic endometriosis become symptomatic? *Fertil Steril* 2002; 77 (suppl 1): 7.
4. Evers JLH. The pregnancy rate of the no-treatment group in randomised clinical trials of endometriosis therapy. *Fertil Steril* 1989; 52: 906–7.
5. Kauppila A, Rönnerberg L. Naproxen sodium in dysmenorrhea secondary to endometriosis. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 379–83.
6. Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis (Cochrane review). I: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software, 2002.
7. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997; 68: 393–401.
8. Selak V, Farquar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis (Cochrane review). I: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software, 2002.
9. Prentice A, Daery AJ, Goldbeck-Wood S, Farquar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis (Cochrane review). I: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software, 2002.
10. Cosson M, Querleu D, Donnez J, Madelenat P, Koninckx P, Audebert A et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 2002; 77: 684–92.
11. Miller JD, Shaw RW, Casper RF, Rock JA, Thomas EJ, Dmowski WP et al. Historical prospective cohort study of the recurrence of pain after discontinuation of treatment with danazol or a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1998; 70: 293–6.
12. 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.

○