

Medicinsk behandling av smärta vid endometriosis

Matts Olovsson

Inledning

Smärta är ett centralt symtom vid endometriosis och kan vara cyklisk, periodisk, kontinuerlig och/eller bunden till vissa aktiviteter till exempel gång, samlag, tarmtömning eller vattenkastning. Smärtans karaktär kan beskrivas i termer av värk; skärande eller stickande smärta, tryck- eller tyngdkänsla. Besvär från urinblåsa eller tarm är inte ovanliga.

Endometriosis kan ge upphov till en mängd andra symtom eller problem men smärtan är det som de flesta patienter i första hand vill ha hjälp med. Smärtan och sjukdomen i sig ger ofta upphov till sekundära symtom som trötthet, energilöshet och depressiva besvär. Detta kan leda till problem med relationer, skola och arbete. Vidare medför endometriosis ofta nedsatt fertilitet.

Problembilden blir ofta mycket komplex och ibland behövs kompetens inom ett flertal vårdområden för ett gott terapeutiskt resultat. Målet är inga eller acceptabla smärtor, en bättre livskvalitet och social situation.

Smärtan kan ofta dämpas med olika analgetika. Som regel behövs också medicinsk och/eller kirurgisk behandling. Vid hormonell behandling eftersträvas amenorré och anovulation för att uppnå ett gott behandlingsresultat.

Val av terapi

Balansen mellan effekt av behandlingen samt typ och grad av eventuella biverkningar är central för valet av terapi (1-3). Man får viss ledning av patientens tidigare erfarenhet av olika behandlingar. Det har inte påvisats några signifikanta skillnader i behandlingsresultat mellan p-piller respektive gestagener kontinuerligt och Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) - agonister (4-7). Biverkningsprofilen utgör den avgörande skillnaden mellan de olika preparatgrupperna. Kostnaden för behandlingen bör vägas in i den samlade bedömningen. En allmänt accepterad terapistege innebär att man i första hand bör försöka med p-piller, därefter gestagener och i tredje hand GnRH-agonist. Man måste beakta anamnestiska uppgifter (tromboemboliska sjukdomar, migrän, hypertoni, rökning, pågående medicinering,

viktproblem, rädsla för sprutor, humörförändringar etc.) och undersökningsfynd (hypertoni, adipositas, varicer etc.) som talar mot användning av vissa preparat.

Behandling kan inledas med kombinerade p-piller eller gestagener utan föregående laparoskopi. Vid terapivikt eller inför GnRH-agonistbehandling bör diagnosen endometrios verifieras genom laparoskopi. Andra framtida diagnostiska metoder innefattar endometriebiopsi (8) och biokemiska markörer i blod eller saliv (9, 10). När endometrios påvisas i samband med laparoskopi bör målet vara att samtliga lesioner avlägsnas (11). Inledd behandling bör utvärderas efter ungefär tre månader.

Analgetika

Endometrios är en kronisk sjukdom som kan uppvisa bättre och sämre perioder. Intaget av smärtstillande läkemedel kan behöva pågå mer eller mindre kontinuerligt under långa perioder. Risken att patienten faller in i en överanvändning av smärtstillande läkemedel med tillvänjningsrisk måste därför beaktas vid val av preparat och hur förskrivandet sker. Patienter med endometrios är inte mer benägna att utveckla beroende än andra kvinnor. Ett vårdprogram utarbetat i samarbete med regional smärtklinik bör finnas tillgängligt.

Akut behandling

En adekvat behandling vid akuta smärtskov är av största vikt inte minst för att undvika etablering av en ökad smärtkänslighet på grund av ”wind-up” fenomen (se kapitlet Smärtmekanismer), vilket kan kräva inläggning. Målet skall vara en smärtfri patient så snart som möjligt. Opioider ges i form av injektion eller infusion samtidigt med fulldos NSAID och paracetamol. Som alternativ kan epiduralblockad övervägas med till exempel kontinuerlig infusion med Narop®. Fördelen med Narop-EDA är att man samtidigt kan ge opioider vilket gör att man kan få en bättre övergång till annan smärtbehandling när EDA skall avvecklas. Paracervikalblockad med till exempel Marcain® med adrenalin eller Chirocaine® kan försökas. Ketalarinfusion är också ett alternativ. Anestesiolog eller annan läkare med erfarenhet av att sköta patienter med smärtproblem bör frikostigt konsulteras.

Poliklinisk behandling

Paracetamol är ett baspreparat som alla bör ta såvida det inte helt uppenbart saknar effekt. Paracetamol är billigt och relativt fritt från belastande biverkningar. NSAID utgör också ett baspreparat som lämpligen kombineras med paracetamol. NSAID är antiinflammatoriskt och har ibland en påtaglig effekt på inflammationsrelaterad endometriossmärta även om man i studier inte lyckats visa någon säkerställd effekt (12). Hjälper inte NSAID från en preparatgrupp, till exempel ketoprofen eller ibuprofen som båda är propionsyrederivat, kan

man försöka med till exempel diklofenak som är ett ättiksyrederivat. Kvinnor som lätt får gastrit av NSAID kan försöka med COX-2-hämmare.

De patienter som inte är hjälpta av paracetamol och NSAID/COX-2-hämmare var för sig eller i kombination bör skötas av en specialintresserad gynekolog i samarbete med smärtspecialist på smärtenhet/klinik.

Preparat med dextropropoxyfen bör undvikas på grund av risken för livshotande andningsdepression, framför allt vid samtidigt alkoholintag (13). Dextropropoxyfen finns inte kvar på den svenska marknaden och problemet med det läkemedlet kommer successivt att försvinna.

Tramadol och kodein är svaga opioider. Tramadol bör vara det preparat som i första hand testas som tillägg till paracetamol och NSAID. Man kan även försöka med kodeininnehållande preparat. Dessa kan vara bra till natten i stället för ett rent paracetamolpreparat då kodein inte sällan har en sederande effekt. Kodein är dock inte bra på lång sikt på grund av risken för ett låggradigt beroende som kan vara svårt att ta sig ur.

Om den smärtlindrande effekten av ovan nämnda preparat inte räcker så bör man i första hand försöka med pregabalin (Lyrica®) som är ett relativt nytt preparat för behandling av perifer och central neuropatisk smärta. Gabapentin är ett antiepileptikum som potentierar smärtstillande läkemedel och kan användas för att lindra långvarig smärta. Tricykliska antidepressiva preparat i låg dos är också ett alternativ för att potentiära den analgetiska effekten.

Nästa steg är starka opioider och de skall ordineras med största försiktighet och gärna i samarbete med smärtklinik. Av de starka opioiderna kan Norspan® Depotplåster testas i första hand. Fördelen är att de ger en jämn serumkoncentration och bytes var 7:e dag. Initial dos bör vara 5 mikrogram/timma. Nästa steg kan vara att testa effekten av Temgesic Resoriblett®, sublingual initialt i dosen 0,2 mg 3-4 gånger/dygn. Nästa steg kan vara att testa kapsel OxyNorm® 5-10 mg var 6:e timma vid akuta smärtskov och är smärtillståndet mer långvarigt kan man försöka med till exempel depottablett OxyContin®. Sannolikt är Palexia® Depot ett bra läkemedel för att lindra endometriosrelaterad smärta men det är inte utvärderat ännu. Ketobemidon (Ketogan®) i form av stolpiller kan också vara en tillfällig lösning vid en

akut försämring. Det finns en mängd ytterligare strategier som bör användas i samråd/samarbete med smärtenhet eller smärtklinik.

Kombinerade p-piller

Även kvinnor som inte är i behov av antikonception kan ha stor glädje av p-piller för behandling av endometrios. För att uppnå smärtlindring bör man eftersträva amenorre eller så långa intervall som möjligt mellan blödningarna (14). Monofasiska, gestagendominerade p-piller, till exempel Neovletta® är att föredra för att minimera stimulering av endometriet. Man har visat att de flesta kvinnor mår bättre av att göra tre i stället för sju dagars uppehåll och att blödningskontrollen inte blir lidande av detta (14). Med de nyaste p-pillren, till exempel Qlaira® görs bara fyra dagars uppehåll med gestagen varav två är helt hormonfria.

Behandling av smärtor som sannolikt beror på endometrios kan efter specialistbedömning behandlas med p-piller kontinuerligt utan att diagnostisk laparoskopi gjorts. Vid genombrottsblödning kan patienten försöksvis ta två tablett dagligen i några dagar för att sedan återgå till en tablett dagligen. Vid fortsatt eller återkommande blödning ska patienten göra 3 dagars uppehåll för att initiera en mensblödning. Vid småblödningar kan man försöka med två p-piller dagligen alternativt lägga till gestagen, till exempel tablett Primolut-Nor® 5 mg/dag eller Provera® 5-10 mg/dag. Det finns inget som hindrar försök med andra monofasiska p-piller. Eventuellt kan Qlaira® som innehåller dienogest (se nedan) fungera vid behandling av endometriosrelaterad smärta, men det är inte studerat. Vid användning av Qlaira® kan de 5 röda och 17 ljusgula tablettarna tas kontinuerligt från karta till karta då det ger ett monofasiskt p-piller.

Gestagener

Endast ett preparat är registrerat enbart för behandling av endometrios och det är Visanne® som innehåller gestagenet dienogest (15, 16). Övriga gestagener som används för behandling av endometrios är medroxyprogesteronacetat (MPA) (Provera®, Depo-Provera®), noretisteronacetat (NETA) (Primolut-Nor®) samt lynestrenol (Orgametril®) vilka sannolikt har likvärdig effekt (2, 3, 7, 17). Verkningsmekanismerna är flera: nedreglering av den ovariella aktiviteten medförande låga östrogennivåer, reduktion av antalet östrogenreceptorer, nedreglering av aromatasaktiviteten samt decidualisering av såväl endometrium som endometriosvävnad. Dienogest har egenskaper som klart skiljer sig från övriga gestagener med kraftigt hämmande effekt på endometriet utan att påverka östrogennivån. I övrigt har substansen en svag antiandrogen effekt, ingen glucocorticoid effekt eller påverkan på blodfetter, koagulation eller bröstvävnad. Samtidigt uppnås ovulationshämmning. Visanne® har

visat sig vara effektivt vid behandling av endometrios, bättre än placebo (18) och lika bra som GnRH-agonist (19). Visanne® bör testas om p-piller eller övriga gestagener inte har effekt på symtom eller ger oacceptabla biverkningar. Visanne® bör förskrivas före försök med GnRH-agonist på grund av risk för osteoporosutveckling eller andra allvarliga biverkningar.

Behandling med Visanne® och andra gestagener kan pågå under lång tid utan kända risker (20, 21). Det är däremot inte känt vilka effekter mer än 6 månaders GnRH-agonistbehandling har på ovariernas funktion. För dosering av orala gestagener se tabell 1. Om smärtan inte reduceras till en acceptabel nivå efter 1-3 månaders behandling, ökas dosen av alla gestagener utom dienogest (Visanne®) med 1-2 veckors intervall till dess önskad effekt uppnåts.

Det finns flera studier som visar att kvinnor med endometriosrelaterad smärta, bland annat endometrios i septum rektovaginale, kan behandlas framgångsrikt med Mirena® (22-29). Insättning av Mirena® är ofta mer smärtsamt för kvinnor med endometrios och de har dessutom ont en tid efter insättning. Därför bör NSAID ges i god tid före och medicineringen bör pågå kontinuerligt under någon-några veckor. För att nå en bra smärtlindring inför och efter spiralinsättning bör man även ordinera paracetamol eller Panocod®/Citodon® eller någon stark opioid som tillägg till NSAID. Eventuellt kan paracervikalblockad anläggas. Mekanismen bakom en ökad smärtekänslighet kan vara en riklig innervation av endometriet och en allmän smärtsensitivering av inre genitalia, peritoneum och bäckenbotten. För att lindra svåra smärttoppar kan man överväga förskrivning av till exempel OxyNorm® som kan tas under 1-2 veckors tid. För att underlätta insättning av Mirena® kan två tabletter misoprostol (Cytotec) appliceras vaginalt ett par timmar före (30). I vissa fall bör Mirena® insättas i narkos, dels på grund av att det är smärtsamt men också för att insättningen skall bli säkrare. Kombinationen av Mirena® och kombinerade p-piller kan ibland fungera mycket bra då man uppnår anovulation samtidigt som tillförd gestagens dos ger ett atrofiskt endometrium och decidualisering av befintlig endometrios. Mirena® och Depo-Provera® har likvärdig effekt på endometriosrelaterad smärta emedan bentätheten blir oförändrad med Mirena® men signifikant sänkt av Depo-Provera® (31).

Tabell 1

Substans	Lämplig startdos mg/dygn	Dosökning mg/tillfälle	Högsta utvärderade dos mg/dygn
MPA	15-30	5-10	100
NETA	10-20	5	50
Lynestrenol	5-15	5	
Dienogest	2	-	2

Depo-Provera® är ett bra alternativ till tabletter såvida patienten inte utvecklar besvärliga gestagena biverkningar. Före behandling med depåinjektioner bör eventuell gestagenkänslighet utvärderas med till exempel MPA 20 mg/dygn eller NETA 7,5 mg/dygn under 2-3 veckors tid. Lämplig dos av Depo-Provera är 150 mg var tredje månad men dosen kan ökas till 100 mg varannan vecka under 3-6 månader.

Högre doser än vad som behövs för amenorré kan krävas för att reducera smärtan.

Mekanismen bakom detta tros vara att nedreglering av östrogenreceptorer och aromatasaktivitet är dosrelaterad. Försök till dosreducering bör övervägas med 2-3 månaders intervall. Vissa patienter kan vara utan behandling i perioder. Patienten kan i många fall själv justera dosen inom de ramar som läkaren givit och de flesta finner en lämplig dos som ger ett bra skydd mot onödiga smärtskov med acceptabla biverkningar. Patienten bör ha en skriftlig instruktion.

De vanligaste gestagena biverkningarna är minskad libido, fet hy, viktuppgång, samt humörförändringar i form av nedstämdhet och irritabilitet. MPA tycks inte påverka humöret i lika stor utsträckning som NETA (32). Nedstämdhet kan ibland lindras av ett SSRI-preparat. I sällsynta fall kan en allvarlig påverkan på den psykiska hälsan utvecklas redan vid låga gestagendoser och behandlingen måste då avbrytas omedelbart.

Vaginala blödningar är en känd komplikation vid behandling med gestagener och de anses bero på att det bildas lättblödande blodkärl i det atrofiska endometriet. Allvarigare orsak till blödningar måste naturligtvis uteslutas i de fall de inte upphör. Någon generell begränsning av behandlingstidens längd är inte känd.

GnRH-agonister

GnRH-agonister (ibland kallade GnRH-analoger) kan vara förstahandsalternativ till kvinnor som inte kan ta p-piller eller gestagener och till dem som tidigare drabbats av eller har

hereditet för tromboembolisk sjukdom. Behandling med GnRH-agonister försätter kvinnan i ett reversibelt klimakterieliknande tillstånd med nedreglerad ovarialaktivitet. Till skillnad från behandling med gestagener åstadkommes som regel lägre nivåer av både östradiol och progesteron. GnRH-receptorerna i hypofysens framlob nedregleras vilket efter 2-3 veckors behandling ger en minskad frisättning av FSH och LH. Initialt får man en stimulering av ovarialaktiviteten med risk för att patienten kortvarigt försämras, så kallad "flare up". Detta problem minimeras om behandlingen inleds dagarna närmast före en förväntad menstruation. GnRH-agonister för behandling av endometriosis finns i form av nässpray och injektionspreparat (Tabell 2).

Tabell 2

Substans	Preparatnamn	
	Injektionspreparat	Nässpray
Nafarelin		Synarela®
Buserelin	Suprefact®	Suprecur®
Leuprorelin	Enanton Depot® Procuren Depot®	
Goserelin	Zoladex®	
Triptorelin	Gonapeptyl Depot® Pamorelin®	

Behandling med GnRH-agonister kan individualiseras med både nässpray och injektionspreparat. Med nässpray kan antalet doser per dag varieras mellan en till fyra inhalationer. Vid injektionsbehandling kan intervallet mellan injektionerna varieras mellan tre till fyra veckor för preparat avsedda för 4 veckors intervall. Ett alternativ är att använda injektionspreparat avsedda för 3 månaders intervall som lämpligen ges med ungefär 2 månaders intervall. Den i FASS rekommenderade behandlingstiden är 6 månader men en randomiserad studie har visat att tre månaders behandling ger ungefär samma resultat (33). Efter avslutad kur med GnRH-agonist bör någon form av efterbehandling insättas (se nedan). Om det är olämpligt med p-piller eller gestagener kan en ny lika lång eller möjligen längre behandlingsperiod med GnRH-agonist övervägas.

Vanliga sidoeffekter, som är relaterade till östrogenbrist, är svettningar, värmevallningar, dålig sömn och torrhet i slidan. Add-back bör erbjudas redan initialt vid behandling med

GnRH-agonist. Vid lokala besvär i form av torrhet i slidan rekommenderas lokal östrogenbehandling.

Vid behandling med GnRH-agonister kan bentätheten minska med i genomsnitt 1 % per månad (34), motsvarande benförlusten vid amning (35, 36), vilket gör att behandlingstider över 6 månader generellt inte rekommenderas. Vid längre behandlingstid eller upprepade behandlingar bör bentätheten följas. Genom add-back (se nedan) minskar denna risk (37, 38).

Danazol

Danazol är ett testosteronderivat som hämmar gonadotropinutsöndringen (39). Danazol kan på grund av biverkningar inte rekommenderas. Preparatet är avregistrerat i Sverige 2004.

Kombinationer av olika hormonella preparat

Att kombinera olika hormonella preparat är förbehållet de som har stor erfarenhet av behandling av endometriosrelaterade problem, som regel bör sådan behandling ske i samråd med endometriosspecialist på endometrioscetra. Det finns ingen evidens för den här möjligheten. Om man avser att behandla med någon form av kombinationsbehandling så tar man som läkare på sig ett stort ansvar.

P-piller kan kombineras med ett gestagen för att uppnå relativ gestagendominans. Detta kan försökas vid genombrottsblödningar under kontinuerlig p-pillerbehandling genom att lägga till till exempel tablett Provera® 5 mg. Ökas gestagendosen ytterligare så blir det definitionsmässigt en gestagenbehandling med add-back.

Mirena kan kombineras med p-piller eller ett gestagen. Nackdelen med enbart Mirena® är att man som regel inte uppnår anovulation. Kombinationen lokal och systemisk behandling blir kraftfullare, sannolikt utan att risken för allvarliga biverkningar ökar.

GnRH-agonist stänger av ovarialaktiviteten och kvinnan blir amenorroisk. Lesioner med egenproduktion av estradiol låter sig inte alltid påverkas av den här behandlingen. Med tillägg av ett gestagen kan aktiviteten dämpas i dessa, sannolikt genom att steroidreceptorerna nedregleras. GnRH-agonistbehandling kombinerat med add-back kan kombineras med Mirena®.

Mirena® räcker inte alltid för att uppnå amenorré eller så återkommer blödningarna redan inom något-några få år efter insättning. Rikliga ablödningar trots Mirena® är inte ovanligt hos kvinnor med endometrios. Man kan då försöka med dubbla Mirena® för att uppnå bättre

blödningskontroll. Fördelen är fortfarande att de cirkulerande hormonnivåerna är låga. Rimligen utsätts inte patienten för större risker med två Mirena® jämfört med en.

Recidivprofylax

För att förhindra exacerbation är det lämpligt att ge någon form av kontinuerlig behandling efter avslutad kur med GnRH-agonist. P-piller, gestagen eller Mirena är bra alternativ.

Kompensationsbehandling av östrogenbrist (Add-back)

Syftet med kompensationsbehandling är att ge en östrogendos som är tillräckligt hög för att skydda skelettet och lindra bristsymtomen men så låg att endometriosaktiviteten inte stimuleras (40). Detta kan ges med cykliskt eller kontinuerligt tillägg av gestagen (40). Om östrogen används som monoterapi under mer än tre månader bör endometriets tjocklek kontrolleras regelbundet och bedömas utefter samma kriterier som vid HRT. Det är visat att östrogen i kombination med gestagen skyddar skelettet vid behandling med GnRH-agonist (37). Flerårig behandling med gestagener kan också leda till osteoporos (41, 42), varför substitution med en låg dos östrogen också bör övervägas i detta fall.

Bakgrunden till att östrogensubstitution inte tycks stimulera endometriosaktiviteten är att östrogennivåerna i lilla bäckenet ligger avsevärt lägre än om östrogenet produceras av ovarierna.

Doseringen bör vara så låg som möjligt, motsvarande lågdos Hormone Replacement Therapy (HRT) (43). Se faktaruta 4.

Lokalbehandling (Ovesterin®, Vagifem®) är ett alternativ vid lokala besvär med till exempel torrhet i slidan.

Förebyggande av osteoporos

Kvinnor som behandlas med gestagen eller GnRH-agonist bör uppmuntras till fysisk aktivitet (44) och att avstå från rökning. Dessutom rekommenderas intag av mjölkprodukter alternativt kalcium+vitamin D³ (45).

Patienter med ytterligare riskfaktorer eller manifest osteoporos bör handläggas i samarbete med osteoporospecialist och endometriosbehandlingen anpassas därefter. Selektiva östrogenreceptormodulator (SERM) som kan bromsa osteoporosutvecklingen medan bisfosfonater kan stimulera en återuppbyggnad av skelettet. Den bästa metoden för bentäthetsmätning anses vara DEXA. Några vedertagna riktlinjer för bentäthetsmätning vid endometriosbehandling finns inte. Följande rekommendationer baseras på befintlig litteratur (37,46-49) och arbetsgruppens egna erfarenheter.

Bentäthetsmätning

- *se ovan – detta skall göra i samråd med osteoporos spec.* bör göras om ny behandlingsomgång måste inledas inom sex månader efter avslutad behandling som pågick under sex månader utan add-back.
- bör göras efter både ett och två års behandling med GnRH-agonist om add-back används. Vid fortsatt behandling bör mätning göras vartannat år.
- bör göras efter ett års behandling och därefter årligen vid behandling med GnRH-agonist där add-back inte används.
- bör övervägas efter flerårig behandling med gestagener.

Framtida möjliga behandlingsstrategier

Några nya tänkbara framtida farmakologiska principer för behandling av endometriosis har presenterats (50-68). Till dessa nya preparatgrupper hör bl.a. selektiva progesteron-receptormodulerare (SPRMs) (53), GnRH-antagonister (54), aromatashämmare (55-58), TNF- α blockerare (59-61), angiogeneshämmare (62-64), methotrexat (65-67) och behandling av neuroangiogenes (68). Den kliniska erfarenheten av dessa preparat är mycket begränsad. Möjligen är det så att flera av dessa nya substanser kan vara embryofetotoxiska.

Faktaruta 1-4

Akut behandling av buk och bäckensmärter som orsakas av endometrios

Paracetamol	suppositorium
NSAID/COX-2-hämmare	suppositorium
Opioider	injektion/infusion
Narop-Epidural.	
Ketalar kan försökas.	

Poliklinisk behandling av buk och bäckensmärter som orsakas av endometrios

Paracetamol	tablett eller suppositorium
NSAID/COX-2-hämmare	tablett eller suppositorium
Lyrica®	kapsel
Opioider	kapsel eller suppositorium -förskrives med försiktighet, ofta efter samråd med smärtspecialist.
Kostråd via dietist	
Akupunktur	
TENS (transkutan nervstimulering)	
Kognitiv beteendeterapi	

Medicinsk behandling av endometrios

P-piller

- monofasiska
- kontinuerligt, eventuellt sekventiellt

Gestagener

- tabletter
- depåpreparat, injektioner eller implantat
- intrauterina inlägg (Mirena®)

GnRH-agonist

- nässpray
- injektionspreparat av depottyp

Kompensationsbehandling av östrogenbrist (Add-back)

Östrogen som monoterapi

- estradiolplåster (Estradot®, Evorel®, Estraderm®)
- estradiol gel (Divigel ®)

Kombinationspreparat (östrogen/gestagen)

- Livial®
- estradiol & NETA-plåster (Estalis®,)
- estradiol samt Mirena®
- tibolone (Livial®, Tibolon Orifarm®)
- estradiol & MPA (Indivina® 1/ 2,5 mg)
- estradiol & NETA (Activelle®, Femanor®)

Referenser

1. Luciano DE, Luciano AA. Management of endometriosis-related pain: an update. *Womens Health (Lond Engl)*. 2011 Sep;7(5):585-90. Review.
2. Budinetz T, Sanfilippo JS. Treatment of endometriosis: a hormonal approach. *Minerva Ginecol*. 2010 Aug;62(4):373-80. Review.
3. Kappou D, Matalliotakis M, Matalliotakis I. Medical treatments for endometriosis. *Minerva Ginecol*. 2010 Oct;62(5):415-32. Review.
4. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;(12):CD008475. Review.
5. Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD001019. Review.
6. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar CM. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD005072. Review.
7. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD002122. Review.
8. Al-Jefout M, Dezarnaulds G, Cooper M et al. Diagnosis of endometriosis by detection of nerve fibres in an endometrial biopsy: a double blind study. *Hum Reprod*. 2009 Dec;24(12):3019-24.
9. Mihalyi A, Gevaert O, Kyama CM, Simsa P, Pochet N, De Smet F, et al. Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of six plasma biomarkers. *Hum Reprod*. 2010 Mar;25(3):654-64.
10. Kyama CM, Mihalyi A, Gevaert O, Waelkens E, Simsa P, Van de Plas R, et al. Evaluation of endometrial biomarkers for semi-invasive diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2011 Mar 15;95(4):1338-43.e1-3.
11. Allaire C. Endometriosis and infertility: a review. *J Reprod Med*. 2006 Mar;51(3):164-8. Review.
12. Allen C, Hopewell S, Prentice A, Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD004753. Review.

13. Ahlgren T. Omkring 1000 personer har förgiftats till döds på fem år. *Läkartidningen* 1999;96:708-9.
14. Sulak PJ, Kuehl TJ, Ortiz M et al. Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:1142-1149.
15. Harada T, Taniguchi F. Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis. *Womens Health (Lond Engl).* 2010 Jan;6(1):27-35. Review.
16. McCormack PL. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis. *Drugs.* 2010 Nov 12;70(16):2073-88.
17. Muneyirci-Delale O, Karacan M. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. *Int J Fertil Womens Med.* 1998;43:24-27.
18. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Aug;151(2):193-8.
19. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod.* 2010 Mar;25(3):633-41.
20. Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *Int J Womens Health.* 2011;3:175-84.
21. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, Lazzeri L, Strowitzki T. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Jan;285(1):167-73.
22. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G et al. Use of a levonorgestrel intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;75:485-488.
23. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow up. *Hum Reprod.* 2005;20:789-793.
24. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod.* 2004;19:179-184.
25. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS et al. Randomized clinical trial of levonorgestrel-releasing system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20:1993-1998.

26. Petta CA, Ferriani RA, et al. A 3-year follow-up of women with endometriosis and pelvic pain users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Apr;143(2):128-9.
27. Rodriguez MI, Darney PD. Non-contraceptive applications of the levonorgestrel intrauterine system. *Int J Women Health.* 2010 Aug 9;2:63-8.
28. Matorras R, Ballesteros A, Prieto B, Ocerin I, Expósito A, Pijoan JI, Crisol L. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of recurrent pelvic pain in multitreated endometriosis. *J Reprod Med.* 2011 Nov-Dec;56(11-12):497-503.
29. Kruse C, Seyer-Hansen M, Forman A. Diagnosis and treatment of rectovaginal endometriosis: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 Jan 24. [Epub ahead of print].
30. Dijkhuizen K, Dekkers OM, Holleboom CA, de Groot CJ, Hellebrekers BW, van Roosmalen GJ, et al. Vaginal misoprostol prior to insertion of an intrauterine device: an RCT. *Hum Reprod.* 2011 Feb;26(2):323-9.
31. Wong AY, Tang LC, Chin RK. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) and Depot medroxyprogesterone acetate (Depoprovera) as long-term maintenance therapy for patients with moderate and severe endometriosis: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010 Jun;50(3):273-9.
32. Björn I, Bixo M, Nöjd KS et al. Negative mood changes during hormone replacement therapy: a comparison between two progestogens. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1419-1426.
33. Hornstein MD, Yazpe AA, Burry KA et al. Prospective randomized double-blind trial of 3 versus 6 months of nafarelin therapy for endometriosis associated pelvic pain. *Fertil Steril.* 1995;63:955-962.
34. Nencioni T, Penotti M, Barbieri-Carones M et al. Gonadotrophin releasing hormone therapy and its effect on bone mass. *Gynecol Endocrinol.* 1991;5:49-56.
35. Polatti F, Capuzzo E, Viazzo F et al. Bone mineral changes during and after lactation. *Obstet Gynecol.* 1999;94:52-56.
36. Karlsson MK, Ahlborg HG, Karlsson C. Graviditet och amning är inte riskfaktorer för osteoporos eller fraktur. *Läkartidningen* 2005;102: 290-293.
37. Sagsveen M, Farmer J, Prentice A et al.. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001297.
38. Surrey ES. Gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back therapy: what do the data show? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010 Aug;22(4):283-8. Review.

39. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD000068. Review.
40. Barbieri RL. Endometriosis and the estrogen threshold theory. Relation to surgical and medical treatment. *J Reprod medicine.* 1998;43(3 Suppl):287-92.
41. Kass-Wolff JH. Bone loss in adolescents using Depo-Provera. *J Soc Pediatr Nurs.* 2001;6:21-31.
42. Cundy T, Cornish J, Roberts H et al. Menopause bone loss in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:978-983.
43. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R et al. Comparison of transdermal estradiol and tibolone for the treatment of oophorectomized women with deep residual endometriosis. *Maturitas.* 1999;32:189-193.
44. Bergström I, Freyschuss B, Jacobsson H and Landgren B-M. The effect of physical training on bone mineral density in women with endometriosis treated with GnRH analogs: a pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:380-383.
45. Osteoporose profylakse - hvad er gynækologens rolle?
http://www.dsog.dk/hindsgavl/Gynguidelines_%20osteoporose.pdf
46. Dochi T, Lees B, Sidhu M et al. Bone density and endometriosis. *Fertil Steril.* 1994;61:175-177.
47. Agarwal SK. Impact of six months of GnRH therapy for endometriosis. Is there an age-related effect on bone mineral density? *J Reprod Med.* 2002;47:530-504.
48. Cann CE. Bone densitometry as an adjunct to GnRH agonist therapy. *J Reprod Med.* 1998;43(3 Suppl):321-330.
49. Yoshinaga K, Parrott EC. Summary of Future Research Directions and Recommendations. *Ann NY Acad Sci.* 2002;955: 394-395.
50. Pullen N, Birch CL, Douglas GJ, Hussain Q, Pruiomboom-Brees I, Walley RJ. The translational challenge in the development of new and effective therapies for endometriosis: a review of confidence from published preclinical efficacy studies. *Hum Reprod Update.* 2011 Nov-Dec;17(6):791-802. Epub 2011 Jul 6. Review.
51. Ruhland B, Agic A, Krampe J, Diedrich K, Hornung D. Innovations in conservative endometriosis treatment: an updated review. *Minerva Ginecol.* 2011 Jun;63(3):247-59. Review.
52. Taylor HS, Osteen KG, Bruner-Tran KL, Lockwood CJ, Krikun G, Sokalska A, Duleba AJ. Novel therapies targeting endometriosis. *Reprod Sci.* 2011 Sep;18(9):814-23. Epub 2011 Jun 21. Review.

53. Chwalisz K, Garg R, Brenner RM et al. Selective Progesterone Receptor Modulators (SPRMs): A Novel Therapeutic Concept in Endometriosis. *Ann NY Acad Sci.* 2002;955: 373-388.
54. Kupker W, Felberbaum RE, Krapp M et al. Use of GnRH antagonists in the treatment of endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2002;5:12-16.
55. Bulun SE, Yang S, Fang Z. Role of aromatase in endometrial disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001;79:19-25.
56. D'Hooghe TM. Immunomodulators and aromatase inhibitors: are they the next generation of treatment for endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003;15:243-249.
57. Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S et al. Anastrozole and oral contraceptives: A novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril.* 2005;84: 300-304.
58. Nothnick WB. The emerging use of aromatase inhibitors for endometriosis treatment. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011 Jun 21;9:87. Review.
59. Bullimore DW. Endometriosis is sustained by tumor necrosis factor- α . *Medical hypothesis.* 2003;60:84-88.
60. Barrier BF, Bates GW, Leland MM et al. Efficacy of anti-tumour necrosis factor therapy in the treatment of spontaneous endometriosis in baboons. *Fertil Steril.* 2004;81:775-779.
61. Lv D, Song H, Shi G. Anti-TNF-alpha treatment for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17;(3):CD008088. Review.
62. Dabrosin C, Gyorffy S, Margetts P et al. Therapeutic effect of angiostatin gene transfer in a murine model of endometriosis. *Am J Pathol.* 2002;161:909-918.
63. Hull ML, Charnock-Jones S, Chan CL et al. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2889-2899.
64. Nap AW, Griffioen AW, Dunselman GAJ et al. Antiangiogenesis therapy for endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1089-1095.
65. Mesogitis S, Antsaklis A, Daskalakis G et al. Combined ultrasonographically guided drainage and methotrexate administration for treatment of endometriotic cysts. *Lancet.* 2000; Apr 1;355(9210):1160.
66. Agostini A, De Lapparent T, Collette E, Capelle M, Cravello L, Blanc B. In situ methotrexate injection for treatment of recurrent endometriotic cysts. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Jan;130(1):129-31.
67. Ngô C, Nicco C, Leconte M, Chéreau C, Weill B, Batteux F, Chapron C. Antiproliferative effects of anastrozole, methotrexate, and 5-fluorouracil on endometriosis in vitro and in vivo. *Fertil Steril.* 2010 Oct;94(5):1632-8.e1.

68. Asante A, Taylor RN. Endometriosis: the role of neuroangiogenesis. *Annu Rev Physiol.* 2011 Mar 17;73:163-82. Review. PubMed PMID: 21054165.