

SBU UTVÄRDERAR • RAPPORT 277/2018

Endometriosis

Diagnostik, behandling och bemötande

En systematisk översikt och utvärdering av medicinska, hälsoekonomiska, sociala och etiska aspekter

Rapportserie Denna rapport ingår i serien SBU Utvärderar. En allsidig vetenskaplig utvärdering som innefattar systematisk översikt, ekonomiska/hälsoekonomiska analyser samt genomgång av sociala och etiska aspekter. Ämnessakkunniga deltar i arbetet med stöd av medarbetare på SBU, patienter/brukare. Rapporten granskas av oberoende experter. Graden av vetenskaplig tillförlitlighet i de sammanvägda resultaten bedöms på ett systematiskt sätt och rapportens slutsatser godkänns av SBU:s nämnd.

ISSN 1400-1403

Innehållsdeklaration

✓ Utvärdering av ny/etablerad metod	✓ Framtagen i samarbete med sakkunniga patienter/brukare medverkat
✓ Systematisk litteratursökning	✓ Etiska aspekter
✓ Relevansgranskning	✓ Ekonomiska aspekter
✓ Kvalitetsgranskning	✓ Sociala aspekter
✓ Sammanvägning av resultat	✓ Granskad av SBU:s kvalitets- och prioriteringsgrupp
✓ Evidensgradering gjord av SBU	✓ Godkänd av SBU:s nämnd
Evidensgradering gjord externt	
Baseras på en systematisk litteraturoversikt	
✓ Konsensusprocess	

Nyckelord Endometriom, smärta

Utgiven Maj 2018

Giltighetstid Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt eller begränsat

Produktion Grafisk produktion av Elin Rye-Danjensen, SBU. Omslagsfoto: Shutterstock

Diarienummer SBU 2017/87

Citera denna rapport SBU. Endometriosis – Diagnostik, behandling och bemötande. En systematisk översikt och utvärdering av medicinska, hälsoekonomiska, sociala och etiska aspekter. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2018. SBU-rapport nr 277. ISBN 978-91-88437-19-8.

Innehåll

Sammanfattning och slutsatser	7
1 Syfte	13
2 Bakgrund	15
Endometriosis – en mångfacetterad kronisk sjukdom	15
Förekomst	17
Endometriosis och fertilitet	18
Smärta, livskvalitet och samsjuklighet	18
Diagnostik	20
Behandling	21
Organisation av endometriosisvården	23
Bemötande i vården	24
3 Metod för den systematiska översikten	25
Frågeställningar	25
Urvalskriterier	26
Metodik för urval av studier	28
Metodik för bedömning av risk för systematiska fel	29
Metoder för sammanvägning av resultat	29
Det vetenskapliga underlagets styrka	30
Utfallsmått	32
4 Diagnostik	33
Sammanfattning av resultaten	33
Flödesschema över diagnostiska studier	35
Ultraljud	36
Magnetisk resonanstomografi (MR)	46
Datortomografi (DT) med infusion av vätska i grovtarmen, "DT-lavemang"	51
Övriga tekniker	53
5 Flödesschema över behandlingsstudierna	57
6 Hormonbehandling	59
Sammanfattning av resultaten	60
Inkluderade studier	63
Monofasiska p-piller jämfört med placebo eller ingen behandling	66
Monofasiska p-piller; kontinuerlig jämfört med cyklisk behandling	72
Gestagener jämfört med placebo eller ingen behandling	76
Gestagener jämfört med monofasiska p-piller	82
GnRH-agonist jämfört med placebo eller ingen behandling	85
GnRH-agonist jämfört med monofasiska p-piller	91
GnRH-agonist jämfört med gestagen	95
GnRH-agonist jämfört med GnRH-agonist i annan dos eller av annan sort	101
GnRH-agonist och hormonsubstitution ("add back") för att minska biverkningar och förebygga benskörhet	106

Hormonsubstitution (HRT, Hormone replacement therapy) efter radikal operation	111
GnRH-antagonist (elagolix) jämfört med placebo	113
Gestrinon	118
7 Kirurgisk behandling	121
Sammanfattning av resultaten	121
Inkluderade studier	123
Total jämfört med inkomplett cystektomi av endometriom	124
Kombinationsbehandling vid borttagande av endometriom	128
Andra förhållanden att överväga vid borttagning av endometriom	130
Ablation (laser/elektrokirurgi) jämfört med excision (kirurgisk borttagande) av endometrios i bukhinnan	133
Laparoskopisk uterosakral nervablation, "LUNA"	134
Behandling av endometrios med nervsparande kirurgi	140
Upprepad kirurgi för endometrios jämfört med primär kirurgi	142
Kirurgisk behandling av djup endometrios	143
8 Kirurgi jämfört med hormonbehandling	151
Sammanfattning av resultaten	151
Inkluderade studier	152
9 Fertilitetsbehandling	157
Sammanfattning av resultaten	157
Inkluderade studier	158
GnRH-agonistbehandling	160
Enbart ovulationsstimulering (follikelstimulering)	163
Insemination	164
Kirurgisk behandling	166
10 Övriga behandlingar	169
Sammanfattning av resultaten	169
Inkluderade studier	169
11 Kvinnors upplevelser av handläggning av endometrios	175
Resultat av metasyntesen	176
Bedömning av vetenskapligt underlag med CERQual	181
Validering	183
Sammanfattning av resultaten	184
12 Hälsoekonomiska aspekter	185
Sammanfattning av resultaten	185
Beslutsproblem och frågeställning	185
Systematisk litteraturoversikt av hälsoekonomiska studier	186
13 Etiska aspekter	189
14 Diskussion	193
Diagnostik	193
Behandling med hormoner	195
Kirurgisk behandling	196

Patientens upplevelse av vården	196
Metodfrågor	198
Överförbarhet till svenska förhållanden	201
15 Övervägande för forskning	203
Diagnostik	203
Hormonell behandling	204
Kirurgisk behandling	205
Den unga kvinnan	205
Endometriosis och fertilitet	206
Patienters upplevelser av handläggningen av endometriosis	206
Smärtlindring och icke-hormonella behandlingar	207
16 Projektgrupp, externa granskare, råd och nämnd	209
Projektgrupp	209
Externa granskare	210
Bindningar och jäv	211
SBU:s vetenskapliga råd – Eira	211
SBU:s nämnd	212
17 Ordförklaringar och förkortningar	213
18 Referenser	217
Bilaga 1 Kompletterande material till Kapitel 2 Bakgrund	tillgänglig på www.sbu.se/277
Bilaga 2 Sökstrategier	tillgänglig på www.sbu.se/277
Bilaga 3 Exkluderade studier	tillgänglig på www.sbu.se/277
Bilaga 4 Granskningsmallar	tillgänglig på www.sbu.se/277
Bilaga 5 Studier med hög risk för systematisk snedvridning	tillgänglig på www.sbu.se/277
Bilaga 6 Tabeller över ingående studier	tillgänglig på www.sbu.se/277
Bilaga 7 Kompletterande material till Kapitel 4 Diagnostik	tillgänglig på www.sbu.se/277

Sammanfattning och slutsatser

Endometrios är en kronisk sjukdom som kan innebära svåra smärtor och infertilitet. Sjukdomen kan ge stor negativ inverkan på livskvalitet och dagligt liv.

- ▶ Vid hormonbehandling ger GnRH-agonister och gestagener troligen jämförbar smärtlindring, men GnRH-agonist minskar bentätheten.
- ▶ Postoperativ behandling med gestagener och monofasiska p-piller ger möjligen jämförbar lindring av bäckensmärta och djup samlagssmärta. Hormonspiral minskar möjligen menssmärtor jämfört med ingen behandling.
- ▶ Inför operation av djup endometrios och för diagnostik av endometriom (endometrioscysta i äggstockarna) har vaginalt ultraljud ett kliniskt värde. Detta gäller vid kartläggning av sjukdomens utbredning hos kvinnor med välgrundad misstanke om endometrios. Vaginalt ultraljud är billigt, lättillgängligt, saknar kontraindikationer och kräver inga förberedelser. Erfarenhet behövs hos vårdpersonal som genomför sådana ultraljudsundersökningar.
- ▶ Fler kvinnor med endometrios skulle troligen bli gravida vid fertilitetsbehandling med ultralång förbehandling med GnRH-agonist, jämfört med kort förbehandling.
- ▶ Kvalitativa studier visar att kvinnor upplever att de bemöts av bristande kunskap om endometrios inom den icke-specialiserade vården. De upplever att det försenar diagnos av endometrios och därmed behandling.

Studierna visar även att kvinnorna upplever att vårdpersonalen inte tar deras problem på allvar. Dessutom framkom att kvinnorna upplever att ökad kompetens och förbättrade attityder hos vårdpersonalen kan förbättra deras livssituation.

- Trots många studier finns det stora kunskapsluckor inom området. Det är viktigt att framtida forskning standardiseras avseende studieupplägg. Andra angelägna forskningsområden är diagnostik hos kvinnor med symptom som kan stämma med endometrios samt att studera effekten av kirurgisk behandling.

Bakgrund och syfte

Endometrios är en kronisk sjukdom som beror på att livmoderslembhinnan växer utanför livmodern. Kvinnor med endometrios kan vara symptomfria eller ha smärtor i varierande grad. Vanligast är menssmärta, djup samlagssmärta och bäckensmärta. Endometrios kan påverka fertiliteten. Sjukdomen innebär ofta sänkt livskvalitet, sänkt förmåga att klara arbete eller studier och att orka upprätthålla sociala relationer. Uppskattningsvis har cirka 200 000 kvinnor i Sverige endometrios men siffran är osäker. Tiden från det att symptomen uppkommer till diagnos är cirka 5–7 år. Det saknas botande behandling men flera behandlingar kan lindra symptomen. Syftet med rapporten var att utvärdera bilddiagnostiska metoder, behandlingar samt kvinnornas upplevelser och erfarenheter av vården av endometrios.

Metod för den systematiska översikten

Urvalskraven för studier om bilddiagnostik var att deltagarna skulle ha misstänkt endometrios, studierna skulle vara prospektiva och referensstandarderna skulle vara kirurgi, med eller utan vävnadsprov. Studier som undersökte effekten av behandlingar skulle omfatta kvinnor med diagnostiserad endometrios och ha en jämförelsegrupp. Studier om diagnostik och kirurgi skulle vara publicerade tidigare än år 2000 på grund av teknikutveckling. För frågan om kvinnors erfarenheter och upplevelser av endometrioscården användes kvalitativ metodik. Studierna avgränsades till kvinnor med diagnostiserad endometrios. Tillförlitligheten i det samlade vetenskapliga underlaget bedömdes med stöd av GRADE, och för metasynen med GRADE-CERQual. En hälsoekonomisk genomgång för vissa kirurgiska och hormonella behandlingar ingick också.

Resultat

Totalt identifierades 44 diagnostiska studier, 181 behandlingsstudier, nio studier om bemötande och inga hälsoekonomiska studier som uppfyllde våra krav.

Ett problem när det gäller endometrios är att det tar lång tid mellan symtomdebut och diagnos. Det är viktigt att vården på ett tidigt stadium ställer frågan om mensvärk, infertilitet och samlagssmärta när kvinnan söker för buksmärta för att inte fördröja tid till diagnos och behandling. Vad gäller bilddiagnostiska metoder gick det inte att bedöma deras diagnostiska tillförlitlighet för kvinnor med symtom som tydde på endometrios eller kvinnor under 18 års ålder eftersom det saknades studier. Bilddiagnostiska metoder, framförallt vaginalt ultraljud, har tillräckligt god diagnostisk tillförlitlighet för att bekräfta en diagnos i vissa lokaliseringer för kvinnor där det finns stark misstanke om endometrios (Tabell 1). Men, avsaknad av fynd utesluter inte endometrios. För övriga lokaliseringer var det vetenskapliga underlaget otillräckligt.

Lokalisation av endometrios	Mått	Diagnostisk metod och vetenskapligt stöd*			
		Transvaginalt ultraljud	MR	MR med lavemang	Datortomografi med lavemang
Rektosigmoideum	Sensitivitet	92 % (86, 95) ¹ Starkt stöd	71–94 % ² Måttligt stöd	91–99 % ² Måttligt stöd	97 % (93, 99) ¹ Begränsat stöd
	Specificitet	97 % (93, 98) ¹ Starkt stöd	77–100 % ² Måttligt stöd	90–100 % ² Måttligt stöd	100 % (90, 100) ¹ Begränsat stöd
Sammanvuxen fossa Douglasi	Sensitivitet	83 % (75, 89) ¹ Starkt stöd	Otillräckligt stöd	Studier saknas	Studier saknas
	Specificitet	96 % (94, 98) ¹ Starkt stöd			
Endometriom	Sensitivitet	90 % (77, 96) ¹ Begränsat stöd	Otillräckligt stöd	Studier saknas	Studier saknas
	Specificitet	95 % (91, 98) ¹ Starkt stöd			
Urinblåsa	Sensitivitet	Otillräckligt stöd	Otillräckligt stöd	Studier saknas	Studier saknas
	Specificitet	94–100 % ² Starkt stöd	83–100 % ² Begränsat stöd		

MR = magnetresonanstomografi

* tillförlitligheten för estimerat sensitivitet och specificitet

¹ punkttestimat (95 % KI)

² spridning

Tabell 1
Diagnostisk tillförlitlighet för bilddiagnostiska metoder.

Endometriosisbehandling har två syften; att minska smärta och att öka fertiliteten. Läkemedelsbehandling, huvudsakligen hormoner, och operation är de möjligheter som står till buds, antingen som enda behandling eller i kombination. Effekter av behandlingar gick oftast inte att bedöma trots det stora antalet studier. För hormon- och kirurgisk behandling beror det på att studierna genomförts på så olika sätt att de inte gick att sammanvägas. Tabell 2 redovisar de hormonbehandlingar där det gick att väga samman studierna. De flesta enskilda studier avseende hormonbehandling visar på signifikant minskad smärta jämfört med placebo. Det är oklart vilken effekt kirurgi har

på smärtlindring och fertilitet. Men, i vissa fall är operation nödvändig till exempel vid påverkan på urinledare eller tarm. Svårigheten är balansen mellan risken för komplikation gentemot nyttan. Risken för recidiv av endometriom förefaller minska med komplett borttagning jämfört med delvis borttagning (måttligt stöd), medan det inte sågs någon skillnad mellan metoderna på fertilitet (begränsat stöd). För övriga läkemedel till exempel antiinflammatoriska, immunmodulerande och smärtstillande samt för kost, var det vetenskapliga underlaget otillräckligt på grund av för få studier. Vid fertilitetsproblem ökar chansen att få barn med ägglossnings- och inseminationsbehandling (måttligt stöd). Dessutom ger ultralång förbehandling med GnRH-agonist en högre graviditetsfrekvens än kort behandlingstid inför fertilitetsbehandlingen (måttligt stöd).

Tabell 2
Sammanfattning av effekter av hormonbehandling¹ och det vetenskapliga underlaget.

Jämförelse	Mens-smärta	Djup samlags-smärta	Bäcken-smärta	Smärta ²	Livs-kvalitet	Bentäthet
Kvinnor som enbart genomgått diagnostik före hormonbehandlingen						
Gestagen jämfört med placebo	Otillräckligt stöd	Studier saknas	Gestagen minskar smärtan. Begränsat stöd	Studier saknas	Studier saknas	Studier saknas
Gestagen jämfört med GnRH-agonist	Likvärdig effekt. Begränsat stöd	Likvärdig effekt. Begränsat stöd	Studier saknas	Likvärdig effekt. Måttligt stöd	Likvärdig effekt. Begränsat stöd	GnRH-agonist större påverkan. Måttligt stöd
GnRH-antagonist (Elagolix) olika doser jämfört med placebo	GnRH-antagonist minskar smärtan. Måttligt stöd	GnRH-antagonist minskar smärtan. Måttligt stöd	GnRH-antagonist minskar smärtan. Måttligt stöd	Studier saknas	Studier saknas	GnRH-antagonist minskar bentätheten. Måttligt stöd
Kvinnor som genomgått kirurgisk åtgärd före hormonbehandlingen						
Gestagen (hormonspiral) jämfört med ingen behandling	Gestagen minskar smärtan. Begränsat stöd	Otillräckligt stöd	Otillräckligt stöd	Studier saknas	Otillräckligt stöd	Studier saknas
Gestagen jämfört med monofasiska p-piller	Otillräckligt stöd	Likvärdig effekt. Begränsat stöd	Likvärdig effekt. Begränsat stöd	Studier saknas	Otillräckligt stöd	Studier saknas

¹ Enbart jämförelser där det fanns vetenskapligt underlag för minst ett utfall

² Sammanvägd resultat för de tre smärtyperna; mens-, djup samlags- och bäckensmärta

När det gäller bemötande visar forskningen att kvinnor med endometrios upplever att de möts av bristande kunskap om sjukdomen. Det leder till att smärtorna uppfattas och behandlas som normala menssmärtor, att kvinnorna får en annan, inte gynekologisk diagnos eller, när diagnosen är satt, att den fortsatta handläggningen styrs av medicinska myter. Kvinnorna i studierna upplevde också att de inte togs på allvar och att bemötandet kunde vara såväl nonchalant som ointresserat. När kvinnorna träffade vårdpersonal med kompetens och engagemang så stärkte detta kvinnorna i att hantera sina problem.

Kunskapsluckor

Rapporten visar att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att besvara många kliniskt relevanta frågor när det gäller diagnostik och behandling av endometrios. Studierna är huvudsakligen genomförda på specialistkliniker, vilket innebär såväl selekterad population som specialiserad personal. En viktig kunskapslucka rör kvinnor med svåra endometriossmärter där hormonbehandling inte lindrar. Risken här är att de behandlas med starka smärtstillande läkemedel och utvecklar ett beroende. En bidragande orsak till kunskapsluckorna är att studierna använt olika definitioner på endometrios, olika upplägg av behandling och olika sätt att mäta effekter. Det är önskvärt att framtida studier blir mera homogena i sitt studieupplägg. En annan orsak till kunskapsluckor som kan vara svår att komma åt är att vissa diagnostiska metoder eller behandlingar kan vara svåra att utforska på ett praktiskt eller etiskt försvarbart sätt. Hit hör till exempel utvärdering av diagnostiska metoder eftersom referensmetoden är kirurgi, samt utvärderar effekter av kirurgi.

1 Syfte

Denna rapport granskar det vetenskapliga underlaget för bilddiagnostiska metoders tillförlitlighet för att diagnostisera endometrios. Dessutom granskar vi olika behandlingars förmåga att minska smärtan eller öka möjligheten att få barn. Vi har även granskat kvalitativa studier för att få kunskap om patientens upplevelse av vården (bemötande, diagnostik samt behandling).

Socialstyrelsen fick i uppdrag från regeringen att göra nationella riktlinjer för endometrios. I ett samarbete mellan SBU och Socialstyrelsen har SBU levererat underlaget till en del av de frågor som ingår i de nationella riktlinjerna för endometrios. Dessa resultat ingår även i denna rapport. SBU-rapporten visar det vetenskapliga underlaget för olika bilddiagnostiska metoder, behandlingar samt patientens upplevelse av vården, medan Socialstyrelsen ger rekommendationer för utredning och behandling av endometrios. I denna rapport tittar vi på fler behandlingar än de som ingick i våra underlag till Socialstyrelsens nationella riktlinjer. Fysioterapi ingår inte i SBU-rapporten, men detta interventionsområde undersöktes av Socialstyrelsen i dess arbete med nationella riktlinjer. På liknande sätt har Socialstyrelsen belyst flera hälsoekonomiska frågor jämfört med de som redovisas i denna SBU-rapport.

I den här rapporten använder vi ordet kvinnor generellt. Vi är dock väl medvetna om att det finns individer som inte identifierar sig som kvinnor men som har endometrios. Vi hoppas att även dessa individer kan känna sig delaktiga i denna rapportens beskrivning av sjukdomen och kunskap kring diagnos och behandling.

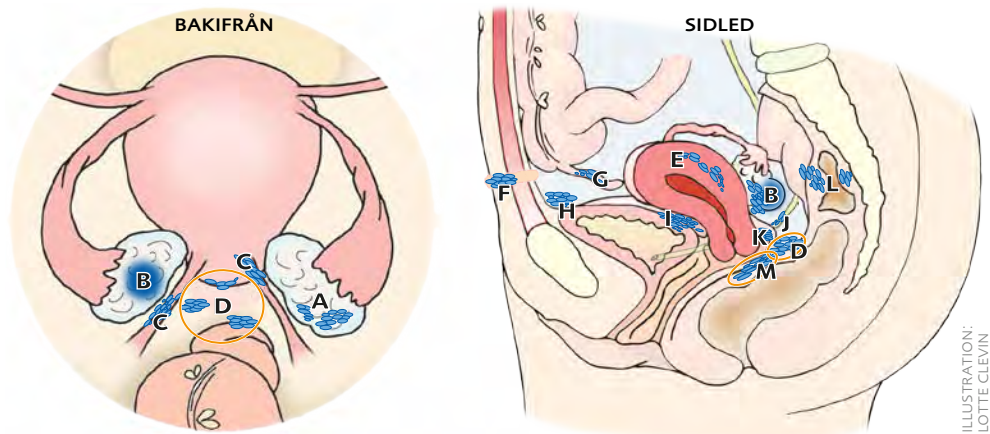
2 Bakgrund

Endometrios – en mångfacetterad kronisk sjukdom

Endometrios är en kronisk, inflammatorisk och östrogenberoende sjukdom, associerad med smärta och infertilitet [1]. Den drabbar kvinnor över hela världen och har funnits i alla tider [2].

Livmoderhålan utkläds av livmoderslemhinna, endometrium. Vid endometrios växer livmoderslemhinnan också utanför livmoderhålan. Sjukdomen endometrios förekommer i olika former: ytliga förändringar på bukhinnan (ytlig peritoneal endometrios), växt av endometrium i livmodermuskeln (adenomyos), växt av endometrium i äggstocken, som ger upphov till en blodfylld cista (endometriom) samt djup endometrios. Vid djup endometrios växer livmoderslemhinnan djupt (>5 mm) in i olika organ, till exempel djupt in under bukhinnan, i tarmväggen eller i urinblåsans vägg. Endometriosförändringarna ger upphov till inflammation och kan ofta orsaka sammanväxningar, adherenser. Figur 2.1 visar de vanligaste lokalisationerna för endometrios. Endometrios kan delas in i olika stadier beroende på svårighetsgrad. Det finns flera olika förslag till stadiindelning. En av de hittills vanligast förekommande är den som föreslagits av American Society for Reproductive medicine, ASRM [3,4] (Figur 1, Bilaga 1, www.sbu.se/277), som delar in stadierna i fyra nivåer: I (minimal), II (mild), III (måttlig) och IV (svår) endometrios. Stadiindelning bygger på ett scoring-system (Figur 1, Bilaga 1, www.sbu.se/277).

Figur 2.1
Schematisk bild
över de vanligaste
lokaliseringarna av
endometrios.



A. Äggstock (ovarium); B. Endometriom; C. Sakrouterinligament; D. Fossa Douglasi; E. Adenomyos; F. Ärendometriom; G. Blindtarm; H. Urinblåsans tak (peritonealt); I. Anterior pouch (mellan urinblåsa och livmoder); J. Uretär; K. Bakre fornix; L. Tarm (med förträngning); M. Septum rektovaginale
Endometrios markerad i blått

Alla former av endometrios kan förekomma hos kvinnor utan symtom, men alla de olika formerna kan också vara associerade med symtom. Vanliga symtom är svår menssmärta (dysmenorré), djup samlagssmärta (djup dyspareuni) och ofrivillig barnlöshet (infertilitet). Kronisk bäckensmärta är också vanligt. Vid djup endometrios i tarm eller urinblåsa kan smärta vid avföring eller vattenkastning och blod i avföring eller urin under mens förekomma. Adenomyos (endometrios i livmodern) anses vara associerat med blödningsstörningar. Ovanliga lokaliseringar av endometrios är till exempel i ärr efter bukoperation (t.ex. efter kejsarsnitt), navel, lunga, diafragma eller ljumske.

Orsaken till endometrios är ofullständigt känd. En teori är att mensblodet med innehåll av livmodersslemhinna läcker ut genom äggledarna och börjar växa på bukhinnan och i omgivande organ [5]. Den kan dock inte förklara alla former av endometrios (t.ex. endometrios i lunga). Det är möjligt att olika typer av endometrios är olika sjukdomar med olika uppkomstmekanismer. Cellerna i endometrioshärdarna skiljer sig från cellerna i slemhinnan i livmodern (endometriet). När kvinnan har mens och blöder ut från livmodern blöder det också i härdarna i buken vilket leder till smärta, mer inflammation och fibrosbildning [6].

Idag finns det inga förebyggande insatser för att förhindra uppkomst av endometrios eftersom man inte vet tillräckligt om de bakomliggande mekanismerna för sjukdomens uppkomst och naturalförlopp. Vi kan idag inte förutsäga vilka kvinnor som kommer att utveckla en mer aggressiv form av sjukdomen och vilka som kommer vara relativt besvärsfria. Tidig behandling av svår mensvärk med hormoner kan kanske förhindra utveckling och försämring av endometrios, men detta är i nuläget oklart. En försiktig operationsteknik vid laparoskopi och kejsarsnitt där man förhindrar spridning av celler från livmodersslemhinnan ut i bukhåla, in i bukvägg eller navel kan möjligen förhindra sjukhusorsakad endometrios i operationsärr.

Under graviditet och amning har kvinnan en lång period utan mens vilket gör att sjukdomen är inaktiv. Här finns dock en stor individuell variation där tidig återkomst av mens efter förlossning också kan ge tidigt återfall av endometrios-

relaterad smärta. Här saknas idag forskning på hur snabbt endometriossymtom återkommer efter förlossning eller amning och hur man bäst råder patienten. Enligt praxis bör kvinnan kort tid efter förlossning, inom 6–8 veckor, erbjudas hormonell behandling.

Då kvinnan passerat klimakteriet och hennes naturliga östrogennivåer sjunker kommer endometrioshärdarna att inaktiveras. Detta gör att smärtorna avtar och hon behöver inte längre hormonell behandling mot sin endometrios. Vissa typer av smärta till exempel smärta orsakad av sammanväxningar i buken eller muskel- och bäckensmärta kan kvarstå. Även detta område är dock dåligt utforskat och kunskapen är låg avseende endometriossymtom efter klimakteriet.

Den genomsnittliga tiden för en kvinna att få diagnosen endometrios är sju år från symtomdebut [7,8]. I en nyare studie verkar tiden från symtomdebut till diagnos vara två år för tonåringar och fem år för äldre patienter [9]. Initialt föreligger i tonåren symtom som oklara buksmärter och svårartad menssmärta. Den tidiga handläggningen är beroende av om patienten träffar barnmorska eller gynekolog med kunskap om endometrios.

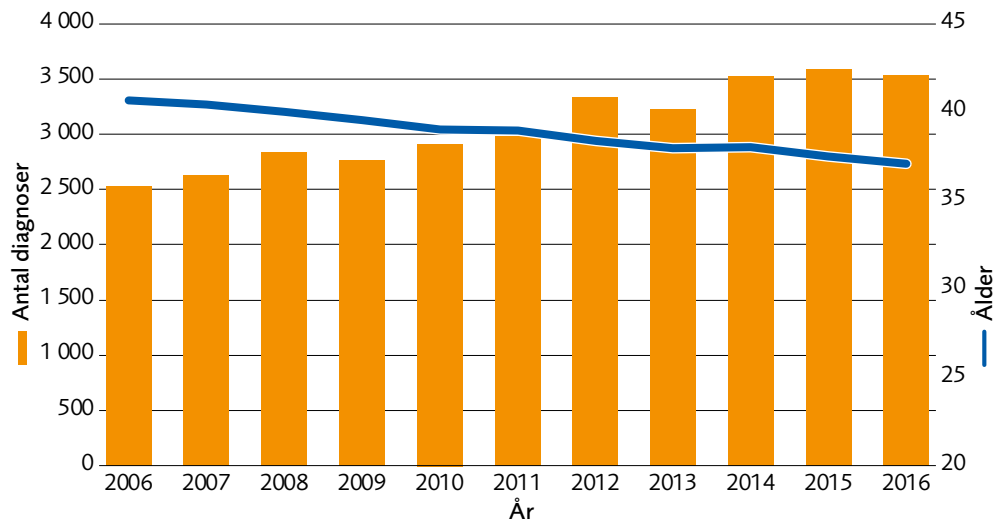
Förekomst

Förekomsten av endometrios är svårbestämd då endometrios kan förekomma utan symtom. Dessutom kan flera olika tillstånd och inte enbart endometrios orsaka menssmärta, bäckensmärta, tarm- och urinvägssymtom [10]. Upp till 90 procent av alla kvinnor med smärtsamma menstruationer har inte endometrios [11,12]. Förekomsten av endometrios, hos kvinnor i fertil ålder, ligger mellan 2–15 procent [13,14]. Man beräknar att cirka 15 procent av alla kvinnor med kroniska buksmärter och 20–25 procent av kvinnor med infertilitet har endometrios [15]. Andelen kvinnor som på grund av endometrios kommer i kontakt med sjukvården är egentligen den relevanta frekvensen. I en studie från Island var den årliga incidensen symtomgivande endometrios bland kvinnor mellan 15–49 år ungefär 0,1 procent under åren 1981–2000 [16]. I en studie av Saha och medarbetare på svenskt material fann man en prevalens av endometrios på 4,3 procent [17]. I Danmark blev runt 1 300 kvinnor per år remitterade på misstanke om endometrios till behandling på sjukhus [18]. Om liknande förhållanden råder i Sverige som i Danmark kan man förvänta sig att cirka 2 500 kvinnor i Sverige per år skulle vara i behov av avancerad endometriovård, vilket motsvarar cirka 0,1 procent av alla kvinnor i fertil ålder.

Utdrag från Socialstyrelsens statistikdatabas visar att under åren 2006–2016 registrerades 136 900 vårdtillfällen eller vårdbesök för cirka 90 000 personer med endometrios som huvud- eller bidiagnos¹. Antalet kvinnor som fick endometriosdiagnos för första gången har ökat under denna tidsperiod, samtidigt som medelåldern vid första endometriosdiagnosen har sjunkit från 41 till 37 år (Figur 2.2).

¹ Socialstyrelsens patientregister innehåller rikstäckande information om alla avslutade vårdtillfällen i slutenvård sedan år 1987.

Figur 2.2
Antalet kvinnor som fått huvuddiagnosen endometrios för första gången per år i Sverige mellan åren 2006–2016 och medelåldern vid första diagnostillfället.



Endometrios och fertilitet

Med adekvat anovulatorisk behandling till exempel med p-piller, vilket innebär behandling som syftar till att förhindra ägglossning, kan majoriteten av alla kvinnor med endometrios få en symtomatiskt tillfredsställande livskvalitet. Vid graviditetsönskan avslutas den hormonella behandlingen varvid menssmärtor och djupa samlagssmärter återkommer med variabel intensitet. Den spontana fertiliteten vid första årets försök att uppnå graviditet är reducerad till 30 procent jämfört med 90 procent hos patienter utan endometrios [19]. En planering inför graviditet är lämplig och manlig fertilitetsnedsättning bör uteslutas. För kvinnor med svårartad smärtnivå i naturlig cykel kan assisterad befruktning övervägas tidigt. En väsentlig fråga har varit i vad mån och hur länge man ska vänta innan man påbörjar fertilitetsbehandling. Likaså har det funnits olika uppfattning om fertiliteten förbättras efter behandling med GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone) och huruvida flera månaders förbehandling med GnRH kan förbättra graviditetsutfallet vid in vitro fertilisering (IVF, provrörsbefruktning). Hos par som efter en infertilitetsutredning fått diagnosen oförklarad infertilitet finns ett mörkertal för subfertilitet till följd av odiagnostiserad endometrios. Det finns studier som indikerar att en ökad risk för missfall kan föreligga vid endometrios hos patienter som har blivit gravida spontant [20]. Även graviditets- och förlossningskomplikationer finns i form av ökad risk för för tidig förlossning, föreliggande moderkaka samt tillväxthämning [21]. För att objektivisera den spontana graviditetschansen efter kirurgi kan man använda Endometriosis Fertility Index (EFI), som kombinerar patientens fertilitetshistoria och en utvärdering av äggstockars och ägglädars funktion efter operation [22,23].

Smärta, livskvalitet och samsjuklighet

Smärta är definitionsmässigt en sensorisk, emotionell och subjektiv upplevelse, som signalerar skada eller sjukdom, eller som kan beskrivas i dessa termer. Den akuta smärtan utlöses av skada eller sjukdom och är en viktig del i kroppens

försvarssystem. Vid långvarig smärta utvecklas också psykosociala konsekvenser beroende på individens sårbarhet och hanteringsstrategier. Det benämns som ett biopsykosocialt fenomen. Idag erkänns långvarig eller kronisk smärta som en egen sjukdom, där smärtan finns kvar även om utlösande orsak i form av skada eller sjukdom kan vara utläkt. Det finns ett antal grundläggande smärtmekanismer som ger ledtrådar till både sjukdomsprocess och princip för behandling. Nociceptiv smärta utlöses av vävnadsskada och inflammation. Neuropatisk smärta i strikt betydelse är en smärta från skador på nervstrukturer, där smärtan har en neuroanatomisk utbredning och är förbunden med känselstörningar. I bredare bemärkelse talar man om neurogen smärta eller sensitisering, som innebär att smärtnervsystemet har ändrat funktionsätt. Denna smärtmekanism, som nyligen fått acceptans av en internationell taxonomikommitté, benämns som nocioplastisk. Endometriossjukdomen kan utlösa smärta via flera av dessa mekanismer. Då endometriosisförändringarna oftast påverkar inre organ (visceral smärta) kan smärtan få en specifik karaktär i form av smärtekramper, illamående, kräkningar och svimningsanfall.

Endometrios är således en sjukdom med smärta som huvudsymtom, även om många inte har smärtor alls. I tidiga stadier är det framför allt svår menssmärta som är karakteristisk och bör leda till misstanke om att endometrios kan föreligga. Vanligt är också att tiden kring ägglossning kan vara smärtsam. Dessa tillstånd är av mer akut och tillfällig karaktär liksom ökad smärta i samband med operationer i buken eller andra ingrepp som spiralinsättning. Vid utvecklad endometriossjukdom ger ökad inflammatorisk aktivitet i och runt endometrioshärdarna och en nybildning av nervfibrer en neurogen och inflammatorisk komponent i smärttillståndet. Det kan bidra till utveckling av ett kroniskt smärtsyndrom. Denna förändrade fenotyp benämns som nocioplastisk. Vid utbredd endometrios kan smärtan vara daglig (konstant eller i skov) eller ge perioder med svåra smärtskov.

Endometrios kan få fysiska, psykiska och sociala konsekvenser och påverka kvinnors hela livssituation, och den har en uttalat negativ effekt på kvinnors livskvalitet [24–27]. Endometrios har en negativ påverkan på livskvaliteten då smärtan (menssmärta, samlagssmärta, muskelsmärta och eller bäckenssmärta) inverkar på relationer och dagligt liv. Det är vanligt att kvinnorna också drabbas av trötthet och energibrist, som kan leda till social isolering och minskad fysisk aktivitet. Förmågan att klara av studier eller arbete kan vara nedsatt under kortare och längre perioder. Utöver detta kommer stressen och oron över sexuell förmåga och fertilitetsproblematik. Det är inte ovanligt med påfrestningar i relationer mellan partner, familj, släkt och vänner.

Många patienter med svårbehandlad endometrios har också andra sjukdomar och besvär, som kan samvariera med och inverka på smärtans svårighetsgrad, resultat av behandling och möjlighet till rehabilitering. Det gäller somatiska sjukdomar och tillstånd som är vanligt förekommande hos kvinnor liksom funktionsrubbnings i de inre organen i buk och bäcken som har gemensam innervation med könsorganen exempelvis irriterad tarm och urinblåsa [28,29]. Vanlig samsjuklighet vid endometrios är migrän, sköldkörtelrubbing, reumatiska tillstånd, muskuloskeletala tillstånd, fibromyalgi och inflammatoriska tarmsjukdomar [29,30]. En långvarig smärta kan som eget fenomen ge upphov

till smärtspridning, sömnrubbing, trötthet, energibrist, nedstämdhet och generell muskelanspänning. Detta kan i sin tur leda till onda cirklar med ökad smärta, psykisk ohälsa, försämrade fysisk, psykisk, kognitiv och social funktion och nedsatt livskvalitet inklusive påverkan på arbetsförmåga [31]. En komplicerande faktor är att smärtans intensitet oftast inte är korrelerad till utbredningsgraden av endometrioförändringarna [32,33].

Psykiatriska tillstånd som ångest och depressioner är inte ovanliga i samband med svår smärta och det gäller även endometriof [34]. Dessa kan ge en ökad smärtupplevelse och sämre bemästringsförmåga, men också vara en konsekvens av långvarig smärta eller biverkan av hormonbehandling [35]. En aspekt av behandling av svåra smärttillstånd är användning av opioider, morfinläkemedel. Med tanke på att endometriof är en sjukdom som kan vara aktiv under många år, och där patienten kan behöva långvarig smärtbehandling, finns risk för utveckling av substansberoende. Detta gäller främst för morfinliknande läkemedel [36], men också för preparat som används för ångestdämpning och sömnreglering [37].

Kvinnor med endometriof har ingen generellt ökad risk för cancer men det finns en ökad risk för vissa cancerformer. Äggstockscancer är den cancerform som man vanligast kopplar samman med endometriof. En kvinna som bor i Sverige har idag en livstidsrisk att få äggstockscancer på knappt 1 procent. Om man har endometriof i äggstocken ökar den risken till 2–3 procent. Man har också i epidemiologiska studier sett en liten ökad risk för endokrina tumörer, bröstcancer, non-Hodgkins lymfom och hjärntumör [38].

Diagnostik

Hur diagnostiseras endometriof? Misstanken om endometriof baseras på sjukdomshistoria och kan stärkas av gynekologisk undersökning. Även om sjukdomshistoria och undersökningsfynd kan inge stark misstanke om endometriof kan diagnosen slutgiltigt endast ställas histologiskt, det vill säga genom vävnadsprov (biopsi) från misstänkta endometriofhärddar. Eventuellt skulle diagnosen också kunna ställas enbart genom inspektion, det vill säga genom att man känner igen det typiska utseendet av endometriof vid laparoscopi ("titthålsoperation") eller laparotomi (öppen bukoperation) [39]. Ett problem är att biopsier från "typiska" endometriofhärddar vid till exempel laparoscopi inte alltid visar sig innehålla endometriof, medan biopsier från till synes frisk bukhinna överraskande kan visa sig göra det [39–43]. Vidare kan det finnas härddar av djup endometriof dolda under sammanväxningar. Det kan innebära att diagnosen endometriof inte ställs vid laparoscopi om operatören saknar rätt kompetens. Diagnosen adenomyos kan aldrig ställas enbart genom yttre inspektion av livmodern. Svårigheterna med att säkerställa diagnosen endometriof (och adenomyos) är ett problem när olika bildgivande metoders förmåga att korrekt identifiera endometriof ska undersökas. Diagnosen, baserad på den bildgivande metoden, måste då jämföras med "referensstandard", det vill säga "sanningen". Sanningen kan, som framgår ovan, vara svår att säkerställa när det gäller endometriof.

Alla kirurgiska ingrepp, även en laparoskopi som görs enbart i syfte att ställa diagnos (så kallad diagnostisk laparoskopi), är förenade med risker, både anes-tesiologiska och kirurgiska. Därför måste det finnas starka skäl till att utföra en diagnostisk laparoskopi. Det vore önskvärt att med ett enkelt blodprov eller urinprov kunna fastställa diagnosen endometrios. Emellertid finns ännu inga sådana tester som är kliniskt användbara [44–46], och denna SBU-rapport omfattar därför inte denna typ av analyser. Bildgivande metoder kan däremot användas för att diagnostisera endometrios. De vanligaste bildgivande meto-derna för att diagnostisera endometrios är ultraljud, framför allt transvaginalt ultraljud (TVU) magnetresonans tomografi (MR) och datortomografi (DT). Andra metoder som i begränsad omfattning har testats för att diagnostisera endometrios är rektalt ultraljud, vanlig tjocktarmsröntgen (kolonröntgen), koloskopi (inspektion av tarmen via en ”kikare”, ett endoskop) och DT-kolo-nografi. Av alla dessa metoder är vaginalt ultraljud den mest lättillgängliga. Den kräver inga förberedelser, och kontraindikationer saknas. För DT och MR finns kontraindikationer och båda metoderna kräver förberedelser. De olika meto-derna beskrivs mera utförligt i Bilaga 1, www.sbu.se/277.

Bildgivande metoder används inte enbart för att påvisa sjukdomen endometrios utan också för att fastställa dess utbredning och allvarlighetsgrad: vilka organ är involverade (äggstockar, livmoder, tarm, urinblåsa, urinledare, och så vidare), hur stora är förändringarna, finns det adherenser (”sammanväxningar”) och i så fall hur utbredda är de? Sjukdomens lokalisation och utbredning har stor betydelse för prognos (t. ex. avseende fertilitet) och kan också ha betydelse för val av behandling. Inför planerad kirurgi är det viktigt att känna till utbredningen av endometriosen för att planera för rätt kirurgisk kompetens och för att uppskatta tidsåtgången för ingreppet.

Behandling

Endometrios är en kronisk sjukdom som i skov leder till förvärrade symtom. Hur ofta ett skov kommer och hur länge det varar är mycket individuellt. Man uppskattar att sjukdomen gradvis förvärras hos cirka 50 procent av kvinnorna med endometrios [47]. Tidigare studier har visat att 20–50 procent av alla kvinnor som genomgår kirurgisk behandling för endometrios får recidiv inom fem år, om man inte ger kompletterande hormonell behandling [48–51].

Hormonell behandling

Behandling med hormonella läkemedel är den vanligaste behandlingen vid endometrios. Med hjälp av behandlingen vill man försätta kvinnan i ett läge med så låga östrogennivåer som möjligt. Syftet är att få endometrioshärdarna inaktiva, förhindra att nya härdar bildas och lindra smärta. Ett tecken på att kvinnan har nått låga östrogennivåer är att hon inte längre har någon mens. All hormonell behandling syftar således till att ta bort mensen. I idealfallet är kvin-nan under långa tidsperioder helt utan mens förutom då hon önskar bli gravid. Dagens praxis i Sverige innebär att man oftast börjar behandlingen med vanliga hormonella preventivmedel som p-piller, mini-piller, hormonspiral, p-stav eller

p-spruta. Fungerar inte detta kan man ge gulkroppshormon i tablettform eller så kallad GnRH-agonist (se Faktaruta 2.1). Den senare behandlingen försätter kvinnan i ett tillfälligt klimakterium. Ibland behöver man kombinera olika preparat för att uppnå blödningsfrihet, och ibland behöver man öka doserna när kvinnan går in i ett smärtskov. Efter kirurgisk behandling av endometriosis fortsätter man oftast med hormonell behandling för att undvika återfall i sjukdomen [52].

Faktaruta 2.1
Klinisk
behandlingstrappa.

1. Monofasiska p-piller, helst gestagendominerade, tas kontinuerligt, det vill säga kvinnan hoppar över "sockerpillren" och undviker därmed bortfallsblödning. Andra metoder är: tabletter innehållande enbart desogestrel, hormonspiral innehållande levonorgestrel, p-spruta innehållande medroxiprogesteroneacetat och p-stav innehållande etonogestrel.
2. Gulkroppshormon: medroxiprogesteronacetat tabletter 5–30 mg/dag, dienogest 2 mg 1 tablett/dag.
3. GnRH-agonist: till exempel nässpray nafarelin 400 µg/dag, depot-injektion leuprorelin 3,75 mg var fjärde vecka.

Kirurgisk behandling

Den kirurgiska behandlingen av endometriosis görs idag framför allt med tithålskirurgi (laparoskopisk kirurgi). Det är viktigt med noggrann preoperativ utredning, så att man på förhand kan planera omfattningen av kirurgin. Dels måste patienten informeras på bästa möjliga sätt om vilket ingrepp som anses optimalt, dels måste tidsåtgången för ingreppet uppskattas inför planering av operationsprogrammet. Endometriosiskirurgi är ofta komplicerad, då man som regel måste lösa omfattande sammanväxningar, ta bort förändrad bukhinna, avlägsna endometriosis i tarm eller blåsa och i samband med detta fripreparera urinledaren. Därför kan endometriosiskirurgi ta upp till 6–8 timmar. Omfattande kirurgi innebär risk för skada på organ och nerver i bäckenet med framtida negativa konsekvenser för funktion av urinvägar och tarm. Vid kirurgin behöver man också ta hänsyn till om patienten har ett aktuellt eller framtida graviditetsönskemål. Detta innebär att läkaren preoperativt måste förklara för patienten att inte all förändrad vävnad (endometriosis) kan tas bort. Ibland prioriterar patienten smärtreduktion över fertilitet och i sådana fall kan man vare lite mer aggressiv i kirurgin. Olika kirurgiska tekniker vid borttagning av endometriosis finns beskrivna i Faktaruta 2.2.

Metod/teknik	Förklaring
Komplett cystektomi	Avlägsnande av hela cystväggen
Inkomplett cystektomi	En del eller delar av cystväggen lämnas kvar. Här kan olika tekniker (elektrokoagulation eller laser) användas för att destruera cystrester
Stripping	Avlägsnande av endometriom (cysta) görs med öppning av äggstocken och separation av cystvägg och äggstocksvävnad
Stripping och excision	Avlägsnande av endometriom (cysta) görs med öppning av äggstocken och separation av cystvägg och äggstocksvävnad samt bortklippning av påverkad äggstocksvävnad
Ablation	Öppning av endometriom och destruktions av endometriomväggen med laser eller elektrokoagulation
Fenestrering	Öppning av cystan där cystväggen förstörs med laser eller elektrokoagulation

Organisation av endometriovården

Organisationen av endometriovården skiljer sig mellan olika länder. I många länder har endometriobehandling, i varje fall kirurgisk behandling, centraliserats till högspecialiserade center, till exempel i Danmark. I praktiken har detta skett också i många andra länder, till exempel Italien, även om det i dessa länder inte finns nationella riktlinjer som föreskriver att endometrios enbart får behandlas vid sådana center. Behandling av endometrios kan kräva engagemang av flera olika professioner: gynekologer, gynekologer med specifik ultraljudskompetens, gynekologiska kirurger med specifik kompetens att utföra endometrioskirurgi, radiologer, kirurger, urologer, smärtläkare, fertilitetsläkare, sjukgymnaster, kuratorer, psykologer, sexologer och sjuksköterskor.

I Sverige är endometriovården inte centraliserad. På flera sjukhus i Sverige finns endometriocentrum eller endometriosteams. Teamens sammansättning varierar. De kan till exempel bestå av sjuksköterskor, barnmorskor, gynekologer och fysioterapeuter, men kirurger, sexolog och smärtläkare kan också ingå eller kopplas in vid behov.

Till skillnad från Sverige har Danmark centraliserat delar av endometriovården. Sundhedsstyrelsen i Danmark (danska motsvarighet till vår Socialstyrelse) rekommenderade år 2001 att behandling av avancerad endometrios skulle centraliseras till två sjukhus; ett i västra och ett i östra Danmark. Genom centraliseringen ville man öka möjligheten till bättre rutin och erfarenhet. Idag remitteras alla patienter i Danmark med avancerad endometrios till ett center. Ganska många med lättare former av endometrios remitteras också till dessa enheter. Exempelvis behandlas 40 procent av alla patienter med endometriom (ovarial endometrios) på ett av de två centren.

Bemötande i vården

Många kvinnor med endometriosis har haft smärtor i flera år, ibland sedan tonårsåldern, innan de söker vård för dem. En förklaring till detta kan vara att de har fått lära sig att det är normalt att ha smärtor vid mens, och att det är något som kvinnor måste uthärda [7,8,53,54]. Utländska studier visar att vissa läkare inom primärvården tenderar att initialt tolka smärtproblematiken som en naturlig del av kvinnors menstruationscykelmönster, varför det kan ta så lång tid som 7–10 år av upprepade kontakter med primärvården innan kvinnorna får sin diagnos. Behandling med smärtstillande eller hormonella preparat kan dock erbjudas utan att kvinnorna har en säkerställd diagnos. Kvinnorna i dessa studier upplever att hälso- och sjukvården ibland inte tar deras smärtor på allvar. Detta, samt det faktum att det bland allmänheten är få som känner till sjukdomen, leder till en känsla av att leva i en ”hemlig värld”, och gör att sjukdomen kan kallas en dold folkhälsosjukdom [7,8,55,56].

3 Metod för den systematiska översikten

Syftet med en systematisk översikt är att få en objektiv kartläggning av kunskapsläget. Samtliga vetenskapliga studier som är relevanta för rapportens frågeställningar identifieras och granskas med avseende på relevans och risk för systematiska fel. Resultaten från studier som har en acceptabel risk för systematiska fel sammanvägs. Slutligen bedöms hur tillförlitligt det sammanvägda resultatet är, uttryckt som styrka på det vetenskapliga underlaget ("evidensstyrka"). Detta avsnitt beskriver frågor, urvalskriterier och metodik för rapporten. För mera utförlig information om metodiken hänvisar vi till SBU:s Metodbok [57].

Frågeställningar

- Vilken diagnostisk tillförlitlighet har bilddiagnostiska metoder när laparoskopi/laparotomi med eller utan histologi används som referensstandard ("gold standard")?
- Hur effektiva är olika behandlingsmetoder vid endometriosis avseende 1) smärta, 2) hämning av progression av endometriosis och 3) fertilitet?
- Finns det några negativa effekter av diagnostiska metoder eller behandlingar för endometriosis?
- Vilka erfarenheter och upplevelser av bemötande har kvinnor med endometriosis i kontakt med vården?

- Vilka erfarenheter och upplevelser av behandling eller diagnostik har kvinnor med endometrios?
- Hur ser relationen mellan kostnad och nytta ut för utvalda behandlingsmetoder vid endometrios?

Urvalskriterier

För diagnostiska metoder

Population: Kvinnor med misstänkt endometrios inklusive adenomyos. För populationen endometriom och adenomyos utvidgades populationen till att också inkludera: Adenomyos – kvinnor remitterade eller planerade för hysterektomi, endometriom – patienter med adnexresistens som sedan opererades.

Indextest: Alla typer av bilddiagnostik.

Referenstest: Laparoskopi/laparotomi med eller utan histologiprov.

Utfallsmått: Sensitivitet och specificitet. Studierna måste innehålla data så att sensitivitet och specificitet kan beräknas.

Studiedesign: Prospektiva observationsstudier. De studier där indextest görs efter referenstestet och det inte är blindat exkluderas.

För behandlingsmetoder

Population: Kvinnor med endometrios inklusive adenomyos, diagnostiserat med bilddiagnostik eller laparoskopi/laparotomi med eller utan histologiprov, oavsett ålder.

Interventioner: Hormon-, kirurgisk, smärt-, fertilitets- samt kostbehandling. Följande behandlingar ingår inte: fysisk träning, akupunktur eller liknande, kinesiska örter eller liknande samt pentoxifyllin.

Kontrollintervention: Kontrollgruppen ska ha fått placebo eller annan definerad behandling. Kontrollgruppen kan även utgöras av dem som inte fått någon behandling. För kirurgisk behandling av djup endometrios krävs ingen kontrollgrupp.

Effektmaßt: Smärta (mens-, bäcken- eller samlagssmärter), levande fött barn, klinisk graviditet, livskvalitet, progression av sjukdomen, funktion, negativa effekter.

Studiedesign: Prospektiva kontrollerade kliniska studier med eller utan randomisering.

Behandlings- och uppföljningstid. Inga begränsningar. Undantag för kirurgisk behandling av djup endometrios som inte har krav på kontrollgrupp, men där måste uppföljningstiden vara ≥ 2 år.

För kvalitativa frågeställningar

Perspektiv: Kvinnor med endometrios inklusive adenomyos.

Interventioner (vårdmötet): Erfarenheter och upplevelser av bemötandet inom vården samt erfarenheter och upplevelser av diagnostik och eller behandling.

Gemensamma urvalskriterier för diagnostik, behandling och kvalitativa studier

Studiestorlek: Inga begränsningar avseende studiestorlek. Undantag kirurgisk behandling av djup endometrios utan kontrollgrupp där antalet deltagare måste vara ≥ 20 .

Publikationstyp och språk: Originalstudier som publicerats i vetenskapligt granskade tidskrifter (peer-reviewed journals). Studier skrivna på engelska och de skandinaviska språken. För bilddiagnostiska och kirurgiska studier inkluderas endast studier från 2000-talet på grund av den snabba tekniska utvecklingen.

För hälsoekonomiska frågeställningar

Studietyper: Kostnadsnyttoanalyser, kostnadseffektivitetsanalyser, kostnads-intäcksanalyser, kostnadsminimeringsanalyser, kostnadsanalyser och komparativa resursförbrukningsstudier. Prospektiva och retrospektiva observationsstudier samt modellstudier.

Publikationstyp och språk: Originalstudier som publicerats i vetenskapligt granskade tidskrifter (peer-reviewed journals). Studier skrivna på engelska, spanska, franska, svenska, danska och norska.

Intervention: Se Tabell 3.1.

Tabell 3.1
De interventioner som ingick i de hälsoekonomiska frågeställningarna.

Intervention	Jämförelse
Hormonell behandling med GnRH-agonister följt av gestagener	Gestagener
Hormonell behandling med GnRH-agonister följt av monofasisk kombinerad antikonception	Monofasisk kombinerad antikonception
Kirurgisk borttagning av endometriom	Ingen kirurgi
Kirurgisk borttagning av del av endometriom	Ingen kirurgi
Kirurgisk borttagning av livmodern (hysterektomi)	Patienterna står kvar på tidigare behandling (kan innebära läkemedel m.m.). Annars annan kirurgisk eller hormonell behandling
Kirurgisk borttagning av livmodern (hysterektomi) + äggstockarna	Patienterna står kvar på tidigare behandling (kan innebära läkemedel m.m.) men även borttagande av endast livmodern
Kirurgisk borttagning av äggstockarna	Patienterna står kvar på tidigare behandling (kan innebära läkemedel m.m.), men även hysterektomi samt hysterektomi + borttagande av äggstockarna

GnRH = Gonadotropinfrisättande hormon

Metodik för urval av studier

Med utgångspunkt från projektets frågeställningar och i nära samarbete mellan SBU:s informationsspecialist och de sakkunniga utformades litteratursökningen. Sökningarna gjordes i följande databaser: PubMed (NLM), Embase (Elsevier), Cochrane Library (Wiley), Scopus samt HTA-databaserna från CRD (Centre for Reviews and Dissemination). Sökningen kompletteras med litteratur som identifierades i referenslistor från publicerade artiklar. Sista databassökningen gjordes i november år 2017. För den diagnostiska litteratursökningen för endometriosis användes Cochraneöversikten av Nisenblat och medarbetare som utgångspunkt, och litteratursökningen tog vid där denna avslutades med ett överlapp på sex månader [45]. För hälsoekonomiska studier gjordes litteratursökningen 25 oktober år 2017 i databaserna PubMed, Embase, PsycInfo, Scopus och Cochrane. Litteratursökningen för kvalitativa studier gjordes i databaserna; Academic search elite, Cinahl, Medline (Ovid) och Psychinfo, den 30 augusti år 2017. Sökstrategierna redovisas i detalj i Bilaga 2, www.sbu.se/277. Litteratursökningarna i databaser resulterade i en referenslista. Två projektledare gallrade sammanfattningarna med stöd av programmet Rayyan. Alla studier som bedömdes vara potentiellt relevanta beställdes i fulltext. Projektledare och i vissa fall sakkunniga bedömde därefter studiernas relevans. Studier som inte uppfyllde inklusionskriterierna exkluderades och finns förtecknade i Bilaga 3, www.sbu.se/277.

Metodik för bedömning av risk för systematiska fel

Bias innebär att resultaten är systematiskt snedvridna. Risken för systematiska fel bedömdes med stöd av SBU:s checklistor (Bilaga 4, www.sbu.se/277). Granskningen genomfördes i två steg av ett läspar bestående av en sakkunnig och en projektledare. I första steget granskade bedömarna studierna oberoende av varandra. I andra steget kom läsaret fram till en gemensam bedömning. Studier med hög risk för systematisk snedvridning redovisas i Bilaga 5, www.sbu.se/277. För studier med acceptabel risk för systematisk snedvridning extraherades och sammanfattades betydelsefulla data i tabeller (Bilaga 6, www.sbu.se/277).

Metoder för sammanvägning av resultat

Metaanalys – diagnostik

Metaanalys av diagnostiska data görs med hjälp av hierarkiska modeller. Vi använde en bivariatmodell som tar hänsyn till den underliggande korrelationen mellan sensitivitet och specificitet. Med hjälp av denna modell får vi ett sammanfattande punktestimat för sensitivitet och specificitet. Hierarkiska modeller kan vara problematiska att anpassa när vi har få studier eller otillräckligt med data (t.ex. när vi har nollor i fyrfältstabellen på grund av studier som rapporterar 100 procent sensitivitet eller specificitet). I sådana fall kan vi få en modell som inte konvergerar eller felaktiga resultat. Där det fanns fyra eller fler studier avseende en diagnostisk methods förmåga att diagnostisera endometriosis av viss typ utfördes en metaanalys. Alla metaanalyser utfördes med SAS makron MetaDAS (Version 1.3).

Metaanalys – interventionsbehandling

När mer än en studie utgjorde underlag utfördes metaanalys för att väga samman studierna. Metaanalys innebär att man räknar fram en genomsnittlig effekt från de inkluderade studierna. Oftast brukar man ta hänsyn till studiernas storlek. Detta betyder att en stor studie betyder procentuellt sett mer än en liten för det genomsnitt som räknas fram. Både kontinuerliga och dikotoma variabler var föremål för metaanalyser. Vi använde programvaran Review manager (RevMan) version 5.3 [58]. Klinisk heterogenitet präglar forskningsfältet och på grund av denna variation (heterogenitet) valde vi att använda den så kallade slumpmodell (eng. random effects model) när vi vägde samman resultaten. Denna modell innebär att den statistiska felmarginalen (konfidensintervallet, KI) blir längre än om man använder fixed effects model (eng.). Ju större heterogeniteten är, desto bredare blir den statistiska felmarginalen. Vi använde alltså slumpmodell som en försiktighetsåtgärd. För dikotoma utfallsmått beräknades riskkvot (RR) och riskskillnad (RD) och 95 procent KI. För utfallsmått angivna på

en kontinuerlig skala beräknades medelvärdeskillnader (MD) eller standardiserade medelvärdeskillnader (SMD) och 95 procent konfidensintervall.

Metasyntes – kvalitativa studier

Vi använde en tolkande metod för metasyntesen, som bygger på hermeneutiska teorier [59]. Metoden innebär att studiernas resultatdel läses med frågeställningen i fokus. All information som är relevant för frågan extraheras, oavsett om det är teman, citat eller beskrivningar av fynd. Därefter görs en tolkning och en kort beskrivning av texterna. Tolkningarna och beskrivningarna slås sedan samman i vad vi kallar för en fusion. I nästa steg bearbetas fusionerna innehållsmässigt och betydelsemässigt, slås ihop och bearbetas och byter namn för att belysa innehållet i fusionen. Slutligen syntetiseras de till en mer abstrakt nivå, till ett fåtal fusioner, det vill säga övergripande teman [59].

Tillvägagångssättet var att sakkunnig och projektledare extraherade text oberoende av varandra. Textdelarna abstraherades sedan ur två perspektiv: textens horisont (beskrivande) och de sakkunnigas horisont (tolkning av texten). I nästa steg så gjordes en tolkning och sammanslagning av textens horisont och sakkunnigas horisont – en fusion [59–61]. Därefter granskades dessa fusioner och dess innehåll och närbesläktade fusioner syntetiserades till några få fusioner och teman. Innehållsbeskrivningar formulerades för dessa teman. En samlad bedömning av det vetenskapliga underlaget (texterna) gjordes och slutsatser formulerades.

Det vetenskapliga underlagets styrka

Styrkan på det vetenskapliga underlaget ("evidensstyrkan") anger hur tillförlitlig uppskattningen av effekt är. Tillförlitligheten bedömdes med hjälp av GRADE [62]. Det vetenskapliga underlaget analyserades med avseende på övergripande risk för bias, i vilken grad studiernas resultat överensstämde med varandra (sammstämmighet), hur stor osäkerheten i det sammanvägda resultatet var (konfidensintervallens storlek, "precision"), risk för problem med överförbarhet samt risk för snedvridning av resultatet på grund av att studier med negativa resultat inte publicerats ("publikationsbias"). SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräckligt för att bedöma evidensen. Punkt-estimatet är då mycket osäkert. Undantag görs för mycket stora studier och multicenterstudier.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan är ett mått på hur tillförlitligt resultatet är. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande faktorer som studiekvalitet, samstämmighet, överförbarhet, precision i data och risk för publikationsbias.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

- **Starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕⊕). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Måttligt starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Begränsat vetenskapligt underlag** (⊕⊕○○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med kraftigt försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Otillräckligt vetenskapligt underlag** (⊕○○○). När studier saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet visar motsägande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens, desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Slutsatser

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

Diagnostiska studier

Evidensstyrkan drogs ner när skillnaden i konfidensintervallens (KI) nedre och övre gräns var större än 12 procentenheter. Vid precisionsavdrag tog vi även hänsyn till antalet studier. Vi gjorde ett större avdrag i de fall då underlaget endast bestod av två studier trots mindre skillnad i nedre och övre gräns för KI. Detta är förklaringen till varför ett resultat som exempelvis bygger på två studier och skillnad i nedre och övre gräns för KI på 17 procentenheter får ett större avdrag än ett resultat som baseras på fyra studier med skillnad i nedre och övre gräns för KI på 20 procentenheter. För en del lokalisationer av djup endometriosis visade studierna mycket divergerande resultat vilket leder till osäkerhet när vi försöker skatta resultatet.

Kvalitativa studier

GRADE-CERQual [63] användes för att bedöma om respektive nivå-2 tema var en rimlig representation av underliggande fenomen. GRADE-CERQual innehåller fyra domäner för att analysera osäkerheter i underlaget. Dessa domäner är metodbrister, relevans (överensstämmelse mellan studiernas kontext och komponenterna i SPICE), tillräckliga data (antal studier och om studierna gav tillräckligt rikt data) samt koherens (i vilken utsträckning nivå-2 temat tar hänsyn till all underliggande data).

Utfallsmått

Av de utfallsmått som vi tar med i vår rapport är smärta ett av de mest svårvärderade och mångfacetterade. Därför beskrivs detta utfallsmått mer detaljerat nedan.

Smärta

Smärta är ett subjektivt mått där man mäter patientens upplevelse och värdering av sin smärta. Smärta mäts med hjälp av skalor där patienten kan gradera sin smärta. Det finns flera olika skalor. De skalor som används i de studier som ingår i rapporten är visuell analogskala (VAS), verbal rating scale (VRS) och numerical rating scores (NRS). De är alla ordinalskalor som används vid olika smärttillstånd och inte bara vid endometriossmärta. Specifika skalor för endometriosis är Biberoglu & Behrman-skalan (B&B-skala) [64], som graderar smärtan med siffrorna 0–3(4) avseende vardera mens-, samlags- och bäcken-smärta men också förekomst av ömhet och stramhet i bäckenregionen vid undersökning. Resultaten kan presenteras som poäng (score) – antingen som absolut siffra vid en viss mättpunkt eller som en förändring från start – eller som andelen patienter med kvarvarande smärta efter behandling. En relevant förändring bedöms vara en minskning av minst två steg på VAS- eller NRS-skalan eller en minskning med minst 30 procent av smärtans intensitet [65].

Det finns flera olika typer av smärta. När det gäller kvinnor med endometriosis kallas dessa mens-, samlags-, bäckensmärta (engelska ”pelvic pain” eller ”non-menstrual pelvic pain”). Dessa tre smärtyper läggs ihop i vissa studier och benämns sammanvägd smärta i denna rapport. De olika smärtskalorna skiljer sig åt, och vi har bedömt att studier som använt olika skalor inte kan sammanvägas. Då smärta är ett subjektivt mått är det viktigt att patienten och den medicinska personalen inte vet vilken behandling som ges (”blindning”) när behandlingseffekten på smärta ska utvärderas.

4 Diagnostik

Sammanfattning av resultaten

Det är troligt att radiologerna och ultraljudsundersökarna i de ingående studierna har haft mycket hög kompetens. Detta innebär sannolikt att resultaten inte kan överföras till att gälla generellt.

De olika bilddiagnostiska metodernas tillförlitlighet har jämförts med referensstandarderna laparoskopi med eller utan vävnadsprov.

- Inga studier identifierades som har undersökt tillförlitligheten av bild-diagnostik i en lågriskpopulation¹.
- Tillförlitligheten av de tre bilddiagnostiska metoderna vaginalt ultraljud, MR (magnetisk resonans tomografi) och DT/CT² (datortomografi) avseende (framför allt) djup endometrios har undersökts i populationer med hög³ risk för djup endometrios.

¹ Lågriskpopulation = Kvinnor med symtom som skulle kunna stämma med endometrios, men där misstanken inte varit så stark att man tyckt att laparoskopi eller kirurgi varit indicerade.

² I resten av kapitlet används förkortningen DT.

³ Högriskpopulation = Stark klinisk misstanke om endometrios baserat på sjukhistoria, onormala palpationsfynd vid gynekologisk undersökning.

- Vaginalt ultraljud, MR⁴ och DT⁴, är tillförlitliga metoder som ger en i princip konklusiv diagnos avseende djup endometrios i rektosigmoidum, det vill säga risken för såväl över- som underdiagnostik är mycket låg (starkt vetenskapligt underlag för vaginalt ultraljud, måttligt starkt för MR och begränsat för DT). MR utan infusion av vätska i tarmen har också god förmåga att diagnostisera djup endometrios i rektosigmoidum (måttligt starkt vetenskapligt underlag). Av dessa tre metoder är vaginalt ultraljud den enklaste, mest lättillgängliga och billigaste metoden, och den kräver heller ingen förberedelse.
- Vaginalt ultraljud har mycket god förmåga att diagnostisera sammanvuxen fossa Douglasi (starkt vetenskapligt underlag).
- Vaginalt ultraljud är en tillförlitlig metod, som ger en i princip konklusiv diagnos avseende endometriom, det vill säga risken för såväl över- som underdiagnostik är mycket låg (begränsat vetenskapligt underlag för sensitiviteten, upptäcktsfrekvensen).
- Risken att överdiagnostisera djup endometrios i urinblåsan med vaginalt ultraljud eller MR⁵ är liten (starkt vetenskapligt underlag för ultraljud, begränsat vetenskapligt underlag för MR), men det är osäkert i vilken utsträckning djup endometrios i urinblåsan förblir oupptäckt med dessa metoder (otillräckligt underlag).
- Risken att överdiagnostisera djup endometrios i sakrouterinligament och vagina med vaginalt ultraljud är låg (begränsat vetenskapligt underlag), men det är osäkert i vilken utsträckning djup endometrios i sakrouterinligament och vagina förblir oupptäckt vid vaginalt ultraljud (otillräckligt underlag).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att skatta sensitivitet och specificitet för ultraljud och MR⁵ avseende diagnostik av adenomyos, det vill säga graden av under- och överdiagnostik kan inte uppskattas.

En sammanfattning av de viktigaste resultaten visas i Tabell 4.1.

⁴ MR respektive DT med infusion av 3–3,5 liter vätska i tarmen (MR-lavemang respektive DT-lavemang).

⁵ MR utan infusion av vätska i tarmen.

Lokalisation	Utfall	Metodik			
		Transvaginalt ultraljud	MR	MR med lavemang	DT med lavemang
Rektosigmoideum	Sensitivitet	92 % (86 till 95) Starkt ⊕⊕⊕⊕	71–94 % Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	91–99 % Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	97 % (93 till 99) Begränsat ⊕⊕○○
	Specificitet	97 % (93 till 98) Starkt ⊕⊕⊕⊕	77–100 % Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	90–100 % Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	100 % (90 till 100) Begränsat ⊕⊕○○
Sammanvuxen fossa Douglasi	Sensitivitet	83 % (75 till 89) Starkt ⊕⊕⊕⊕	Otillräckligt ⊕○○○	–	–
	Specificitet	96 % (94 till 98) Starkt ⊕⊕⊕⊕			
Urinblåsa	Sensitivitet	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	–	–
	Specificitet	94–100 % Starkt ⊕⊕⊕⊕	83–100 % Begränsat ⊕⊕○○		
Vagina	Sensitivitet	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	–	–
	Specificitet	77–100 % Begränsat ⊕⊕○○	Otillräckligt ⊕○○○		
Sacrouterinligament	Sensitivitet	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	–	–
	Specificitet	85–100 % Begränsat ⊕⊕○○			
Endometriom	Sensitivitet	90 % (77 till 96) Begränsat ⊕⊕○○	Otillräckligt ⊕○○○	–	–
	Specificitet	95 % (91 till 98) Starkt ⊕⊕⊕⊕			

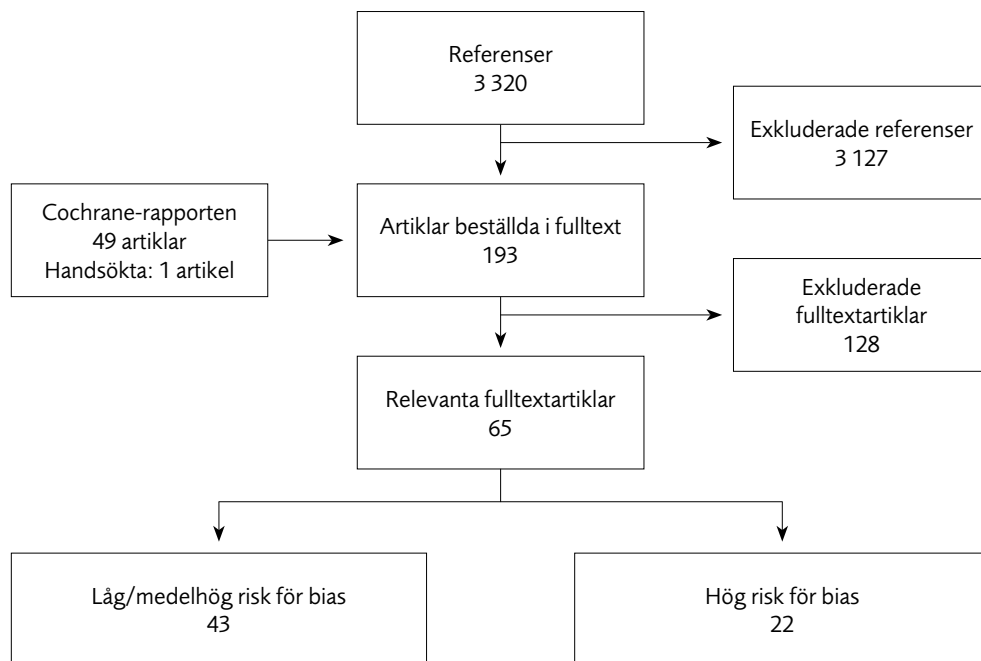
Tabell 4.1
Summering av
huvudresultaten*.

* Resultat presenteras antingen som punkttestimat med tillhörande 95 % KI (konfidensintervall) eller i de fall studierna inte kunde sammanvägas som spridningen.

Flödesschema över diagnostiska studier

Den sista sökningen av litteratur genomfördes i oktober år 2017. Sökningarna som redovisas i Bilaga 2 (www.sbu.se/277), genererade 3 320 artikelsammanfattningar (Figur 4.1). Av dem lästes 193 artiklar i fulltext och 65 uppfyllde urvalskriterierna. Tjugotvå studier hade hög risk för systematisk snedvridning och ingår därmed inte i analysen (Bilaga 5, www.sbu.se/277). Av de 43 studier som bedömdes ha måttlig eller låg risk för bias avsåg 35 endometriom i olika lokaliseringer [66–100], sju endometriom [92–96,101,102] och sex adenomyos [103–108].

Figur 4.1
Flödesschema över
litteratursökning och
urval av studier.



Ultraljud

Alla ultraljudsundersökare i publicerade studier har haft hög kompetens, och man kan sannolikt inte överföra resultaten till att gälla transvaginal ultraljudsundersökning generellt.

Endometriosis (huvudsakligen djup endometriosis)

Beskrivning av ingående studier

Totalt identifierade 36 prospektiva studier publicerade mellan åren 2001 och 2017 [73–88,90–95,97–100]. Studierna innefattar cirka 4 400 personer med en medelålder som varierade mellan 32 och 37 år. Merparten av studierna berör olika lokaliseringar av djup endometriosis. För följande lokalisering av djup endometriosis identifierades studier: rektosigmoideum, rektovaginal, rektovaginalseptum, retrocervikal, oblitererad (sammanvuxen) fossa Douglasi, sakrouterinligament, vagina, urinblåsa och urinledare. Samtliga studier inkluderade personer med misstänkt endometriosis. Studierna utfördes vid universitetssjukhus och ofta vid referenscentren för endometriosis fränsett i en studie, där det var oklart vilken typ av institution det rörde sig om [83].

Indextesten som studerades var två-dimensionellt (2D) vaginalt ultraljud (TVU) [73,74,77,79–82,85–87,90–95,98,100], TVU med infusion av vätska i tarmen (Rectal Water-Contrast – TVU, RWC-TVU) [75,76,91,97,99], TVU med tarmförberedelse (TVU-BP) [77,100], tre-dimensionellt vaginalt ultraljud (3D-TVU) [78,80], 3D perinealt ultraljud [84] och TVU med infusion av vätska i vagina (sonovaginografi, SVG) [73,83,88]. Sammanställning av de olika teknikerna finns i Faktaruta 4.1. Referensstandarderna i samtliga studier var laparoskopi (diagnostisk eller kirurgisk) med eller utan histopatologi.

Faktaruta 4.1
Förteckning av de olika teknikerna i studierna.

Förkortning	Teknik
2D-TVU	Två-dimensionellt (2D) vaginalt ultraljud (TVU)
RWC-TVU	Vaginalt ultraljud med infusion av vätska i tarmen "Rectal Water-Contrast"
TVU-BP	TVU med tarmförberedelse (Bowel Preparation)
3D-TVU	Tre-dimensionellt vaginalt ultraljud
3D perinealt ultraljud	Tre-dimensionellt perinealt ultraljud
SVG	Vaginalt ultraljud med infusion av vätska i vagina, sonovaginografi

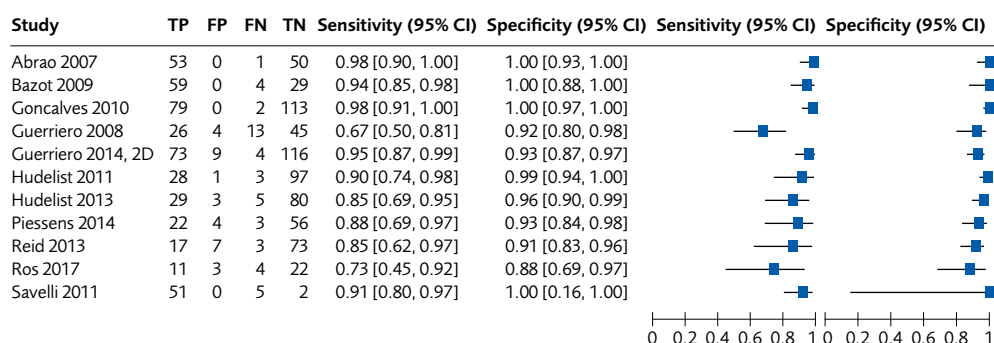
I de studier där prevalensen bäckenendometriosis beskrivs varierade den mellan 53 och 100 procent och prevalensen djup endometriosis mellan 35 och 100 procent.

Sammanvägning av sensitivitet och specificitet gjordes separat för varje lokalisation av endometriosis. Vi gjorde bedömningen att de olika vaginala ultraljudsteknikerna (TVU, 3D-TVU, RWC-TVU och SVG), inte var tillräckligt lika för att sammanvägas, medan "tenderness guided" TVU och TVU med tarmförberedelse vägs samman med TVU. För lokalisationer med fler än fyra studier gjorde vi en metaanalys av diagnostiska data med hjälp av hierarkiska modeller. Endast ett begränsat antal metaanalyser kunde utföras, eftersom dessa modeller ställer höga krav på data vad gäller antal studier, homogenitet och spridning [109].

Bedömning av sensitivitet och specificitet samt det vetenskapliga underlaget

Rektosigmoideum

Det vaginala ultraljudets sensitivitet och specificitet avseende djup endometriosis i rektosigmoideum (nedersta delen av tjocktarmen) är 92 procent (95 % KI, 86 till 95 %) respektive 97 procent (95 % KI, 93 till 98 %) (Figur 4.2 och 4.3). Det vetenskapliga underlaget är starkt för både sensitivitet och specificitet.

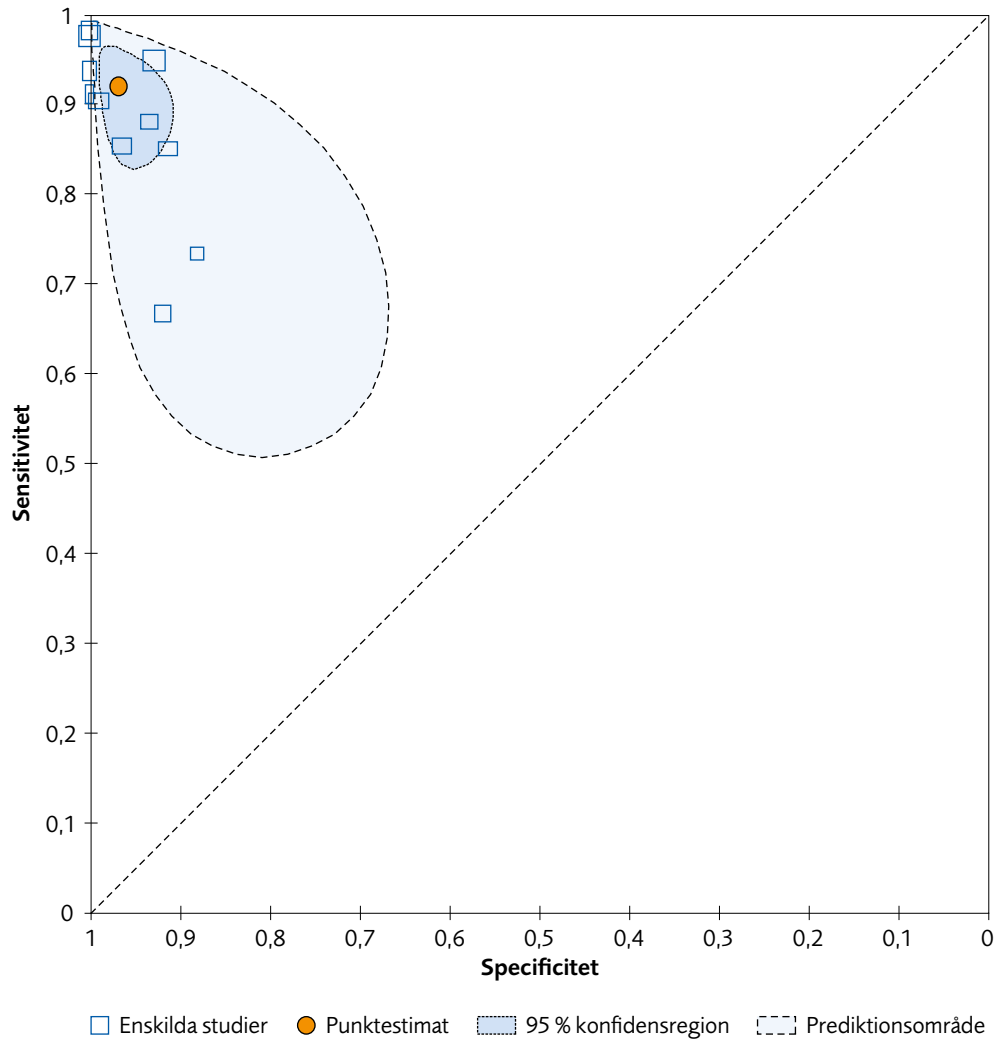


Figur 4.2
Forest plot som visar sensitivitet och specificitet för transvaginalt ultraljud för att diagnostisera djup endometriosis i rektosigmoideum.

CI = Confidence interval; FN = False negative; FP = False positive; TN = True negative; TP = True positive

Figur 4.3

Resultat av bivariat metaanalys för transvaginalt ultraljud för att diagnostisera djup endometrios i rektosigmoideum. Det sammanfattande punktestimatet för sensitivitet och specificitet indikeras av punkten i orange med tillhörande 95 % konfidsregion (det lilla fältet). Rektanglarna representerar de enskilda studierna och det streckade största fältet är prediktionsområdet där framtida resultat förväntas befinna sig.



För djup endometrios i rektosigmoideum är sensitiviteten för vaginalt ultraljud med infusion av vätska i tarmen (RWC-TVU) 80–100 procent (Figur 4.4) och det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt. Specificiteten skattas till 83–100 procent men kan bli så låg som 52 procent (måttligt starkt vetenskapligt underlag) (Figur 4.4). För SVG fanns det endast två studier och det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att skatta sensitiviteten (55–100 %) och begränsat för att skatta specificiteten (81–98 %) (Figur 1, Bilaga 7, www.sbu.se/277).

Figur 4.4

Forest plot som visar sensitivitet och specificitet för transvaginalt ultraljud med infusion av vätska i tarmen (RWC-TVU) för att diagnostisera djup endometrios i rektosigmoideum.

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bergamini 2010	49	1	2	8	0.96 [0.87, 1.00]	0.89 [0.52, 1.00]	■	■
Ferrero 2011	45	1	3	47	0.94 [0.83, 0.99]	0.98 [0.89, 1.00]	■	■
Ferrero 2017	37	1	3	29	0.93 [0.80, 0.98]	0.97 [0.83, 1.00]	■	■
Leone Roberti Maggiore 2017	140	11	4	131	0.97 [0.93, 0.99]	0.92 [0.87, 0.96]	■	■

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1 0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

CI = Confidence interval; FN = False negative; FP = False positive; TN = True negative; TP = True positive

Sammanvuxen (oblitererad) fossa Douglasi

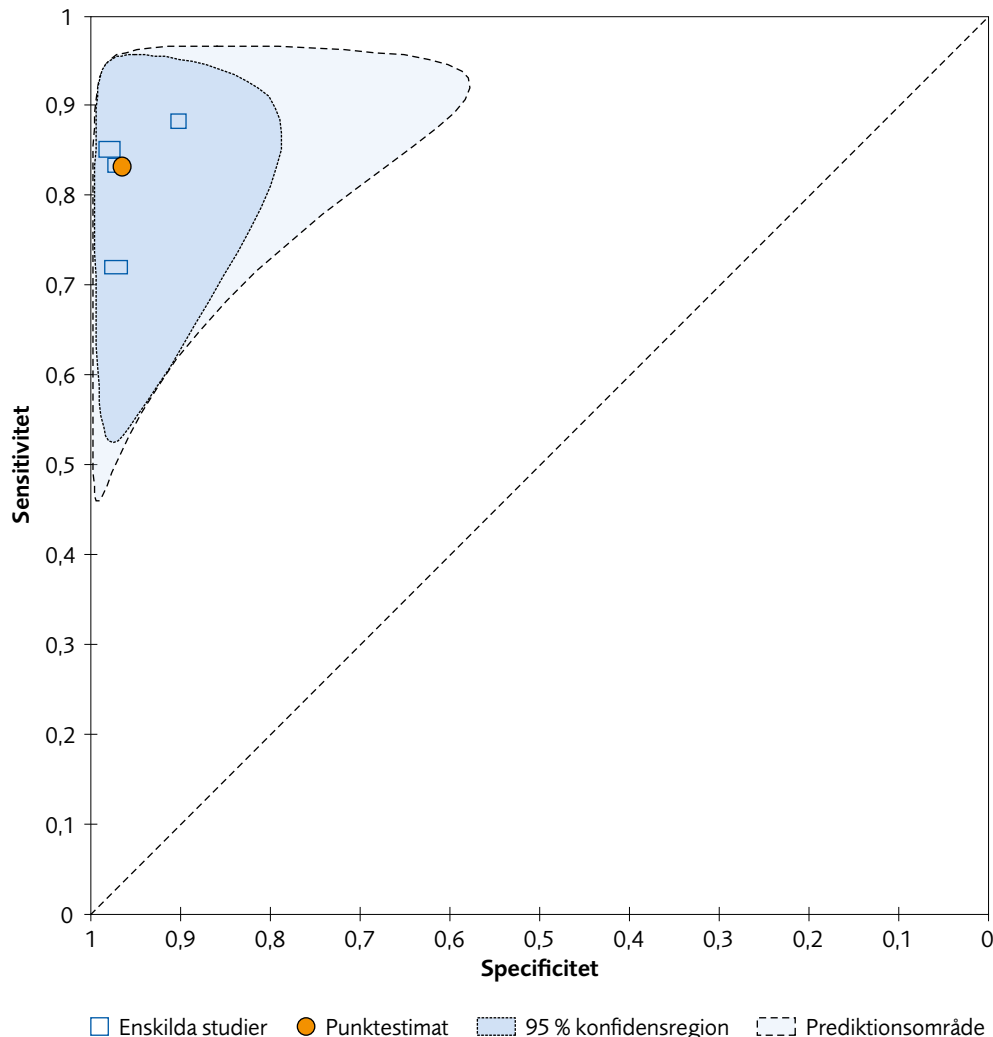
För oblitererad (sammanvuxen) fossa Douglasi är sensitiviteten och specificiteten för vaginalt ultraljud 83 procent (95 % KI, 75 till 89 %) respektive 96 procent (95 % KI, 94 till 98 %). Det vetenskapliga underlaget är starkt för både sensitiviteten och specificiteten (Figur 4.5 och 4.6).

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Holland 2010	18	5	7	171	0.72 [0.51, 0.88]	0.97 [0.93, 0.99]		
Piessens 2014	30	5	4	46	0.88 [0.73, 0.97]	0.90 [0.79, 0.97]		
Reid 2013	25	2	5	68	0.83 [0.65, 0.94]	0.97 [0.90, 1.00]		
Reid 2015	40	3	7	139	0.85 [0.72, 0.94]	0.98 [0.94, 1.00]		

Figur 4.5

Forest plot som visar sensitivitet och specificitet för transvaginalt ultraljud för att diagnostisera sammanvuxen (oblitererad) fossa Douglasi.

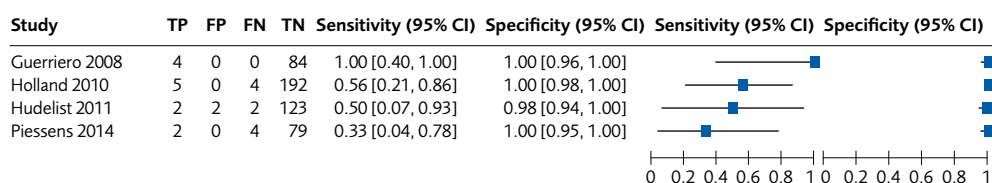
CI = Confidence interval; FN = False negative; FP = False positive; TN = True negative; TP = True positive



Övriga lokalisationer

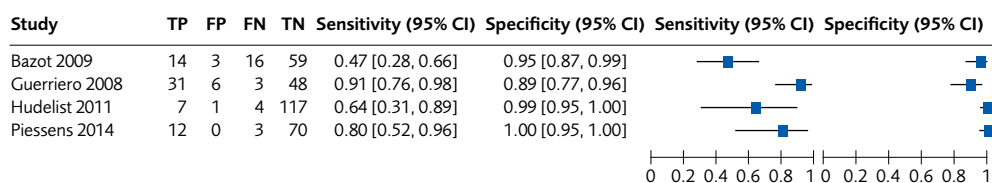
För djup endometrios i urinblåsa, vagina och sakrouterinligament var det vetenskapliga underlaget otillräckligt avseende ultraljudets sensitivitet, det vill säga sensitiviteten kan inte skattas med någon som helst precision (Figur 4.7–4.9). Det fanns vetenskapligt underlag för att skatta specificiteten. För djup endometrios i urinblåsan skattas specificiteten till 94–100 procent (starkt vetenskapligt underlag), för djup endometrios i vagina skattas den till 77–100 procent (begränsat vetenskapligt underlag) och för djup endometrios i sacrouterinligamenten skattas den till 85–100 procent, men kan bli så låg som 30 procent (begränsat vetenskapligt underlag).

Figur 4.7
Forest plot som visar sensitivitet och specificitet för transvaginalt ultraljud för att diagnostisera djup endometrios i urinblåsan.



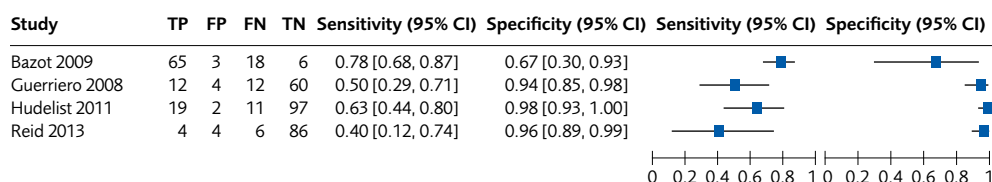
CI = Confidence interval; FN = False negative; FP = False positive; TN = True negative; TP = True positive

Figur 4.8
Forest plot som visar sensitivitet och specificitet för transvaginalt ultraljud för att diagnostisera djup endometrios i vagina.



CI = Confidence interval; FN = False negative; FP = False positive; TN = True negative; TP = True positive

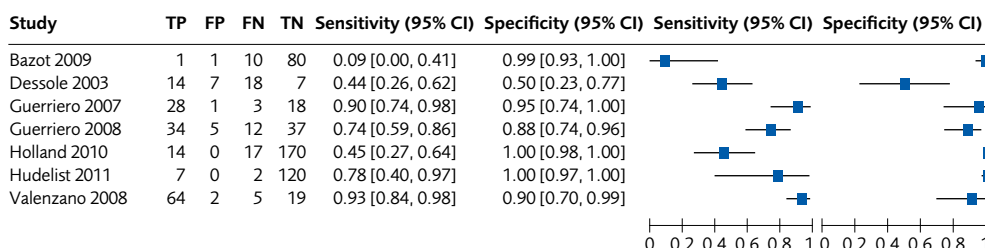
Figur 4.9
Forest plot som visar sensitivitet och specificitet för transvaginalt ultraljud för att diagnostisera djup endometrios i sakrouterinligamenten.



CI = Confidence interval; FN = False negative; FP = False positive; TN = True negative; TP = True positive

För följande lokalisationer av djup endometrios var resultaten alltför heterogena eller antalet studier för litet för att uppskatta sensitiviteten och specificiteten av vaginalt ultraljud: djup endometrios generellt utan specificerad lokalisering, endometrios generellt i olika stadier enligt reviderad stadiindelning föreslagen av American Society of Reproductive Medicine (r-ASRM), rektovaginal (dåligt definierat område) (Figur 4.10 och Bilaga 7, Figur 2, www.sbu.se/277), retrocervikal (ospecific, kan troligen innefatta sacrouterinligament, torus uterinus (det vill säga baksidan av livmodern mellan sacrouterinligamentens infästningspunkter och i vissa studier troligen även ändtarmen), "anterior pouch" (området mellan livmodern och urinblåsan), "posterior compartment" (ospecific,

området mellan livmodern och ändtarmen, kan innefatta torus uterinus och ändtarmen, möjligen också sakrouterinligamenten), urinledarna, vaginalfornix, och rektovaginalseptum. En sammanställning av resultaten för de lokaliseringar där det fanns flera studier redovisas i Tabell 4.2. I Bilaga 7 (Tabell 1), www.sbu.se/277, redovisas resultat för de lokaliseringar där endast en studie identifierades.



Figur 4.10
Forest plot som visar sensitivitet och specificitet för transvaginalt ultraljud för att diagnostisera djup endometrios rektovaginalt.

CI = Confidence interval; FN = False negative; FP = False positive; TN = True negative; TP = True positive

Lokalisation	Teknik	Antal deltagare (antal studier) Referens	Resultat % (95 % KI) eller spridning ¹	Evidensstyrka	Avdrag
Rekto-sigmoideum	2D-TVU	1 209 (11 CCT) [74,77,79,80,82,86,90,92,94,95,100]	Sensitivitet 92 % (86 till 95)	Starkt ⊕⊕⊕⊕	
			Specificitet 97 % (93 till 98)	Starkt ⊕⊕⊕⊕	
	RWC-TVU	512 (4 CCT) [75,76,97,99]	Sensitivitet 80–100 % Specificitet 52–100 %	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○ Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 precision ^a –1 precision ^b
Sammanvuxen fossa Douglasi	2D-TVU	575 (4 CCT) [81,86,87,95]	Sensitivitet 83 % (75 till 89)	Starkt ⊕⊕⊕⊕	
			Specificitet 96 % (94 till 98)	Starkt ⊕⊕⊕⊕	
Urinblåsa	2D-TVU	558 (4 CCT) [79,81,94,95]	Sensitivitet 4–100 %	Otillräckligt ⊕○○○	–2 samstämmighet ^e –2 precision ^f
			Specificitet 94–100 %	Starkt ⊕⊕⊕⊕	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.2
fortsättning

Lokalisation	Teknik	Antal deltagare (antal studier) Referens	Resultat % (95 % KI) eller spridning ¹	Evidensstyrka	Avdrag
Vagina	2D-TVU	394 (4 CCT) [79,92,94,95]	Sensitivitet 28–98 %	Otillräckligt ⊕○○○	–2 samstämmighet ^e –2 precision ^f
			Specificitet 77–100 %	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision ^f
Sakrouterinligament	2D-TVU	409 (4 CCT) [79,86,92,94]	Sensitivitet 12–87 %	Otillräckligt ⊕○○○	–2 samstämmighet ^e –2 precision ^f
			Specificitet 85–100 % men kan bli så låg som 30 %	Begränsat ⊕⊕○○	–1 samstämmighet ^e –1 precision ^b
Rektovaginal	2D-TVU	696 (7 CCT) [73,79,81,91–94]	Sensitivitet 9–93 %	Otillräckligt ⊕○○○	–2 samstämmighet ^e –1 överförbarhet ^h –2 precision ^a
			Specificitet 50–100 %	Otillräckligt ⊕○○○	–1 samstämmighet ^e –1 överförbarhet ^h –2 precision ^a
Rektovaginal/ rekto- vaginal- septum	SVG	235 (2 CCT) [73,88]	Sensitivitet 2–98 %	Otillräckligt ⊕○○○	–2 samstämmighet ^e –2 precision ^a
			Specificitet 57–100 %	Otillräckligt ⊕○○○	–1 samstämmighet ^e –2 precision ^a

2D-TVU = Tvådimensionellt vaginalt ultraljud; **CCT** = Kontrollerad klinisk studie; **KI** = Konfidensintervall; **RWC-TVU** = Rectal Water-Contrast – TVU (TVU med infusion av vätska i tarmen); **SVG** = Sonovaginografi

¹ Spridning i de fall där det inte var möjligt att göra en sammanvägning.

^a Breda konfidensintervall.

^b En av fyra studier hade mycket brett konfidensintervall, men även övriga studier hade relativt brett KI (15–17 %).

^c Bortfall, alla deltagare genomgick inte referenstestet och är därmed inte med i analysen.

^d Breda konfidensintervall och enbart 2 studier.

^e Punktestimaten skiljer sig mycket mellan studierna.

^f Mycket breda konfidensintervall.

^g Punktestimaten skiljer sig mycket från studie till studie.

^h Ospecifikt definierat anatomiskt område vilket kan innebära att olika lokalisationer undersöktes.

Konsekvens av bedömningen

Resultaten visar att vaginalt ultraljud är en utmärkt metod, som ger en i princip konklusiv diagnos avseende djup endometrios i rektosigmoideum – i alla fall hos patienter där klinisk misstanke om denna diagnos är hög. Dess förmåga att diagnostisera sammanvuxen (oblitererad) fossa Douglasi är också mycket god. Sannolikheten för att man med vaginalt ultraljud ska överdiagnostisera blåsendometrios är liten, och den förefaller ganska liten även för att överdiagnostisera endometrios i sakrouterinligament och vagina. Däremot är det osäkert i vilken utsträckning endometrios i urinblåsa, sakrouterinligament och vagina förblir oupptäckta vid en vaginal ultraljudsundersökning. För övriga lokaliseringer finns otillräcklig vetenskaplig evidens avseende ultraljudets förmåga att diagnostisera djup endometrios: generellt kan sägas att rapporterad upptäcktsfrekvens för övriga lokaliseringer är så varierande, att inga som helst slutsatser kan dras avseende upptäcktsfrekvensen, medan den rapporterade specificiteten oftast är hög, det vill säga risken att överdiagnostisera tycks liten. Konsekvenserna av att

inte upptäcka djup endometrios i vissa lokalisationer kan eventuellt leda till att patienten inte får adekvat behandling, till exempel kan det få allvarliga konsekvenser att inte upptäcka att urinledarna är förträngda på grund av endometrios. Konsekvenserna av överdiagnostik kan innebära att patienten förutom att hon får en felaktig diagnos, får felaktig behandling och i värsta fall utsätts för ett onödigt kirurgiskt ingrepp. Dock baserar sig val av behandling inte enbart på bilddiagnostik utan också på sjukhistoria och kliniska undersökningsfynd, vilket innebär att konsekvenserna av bildgivande metoders under- och överdiagnostik inte behöver bli allvarliga.

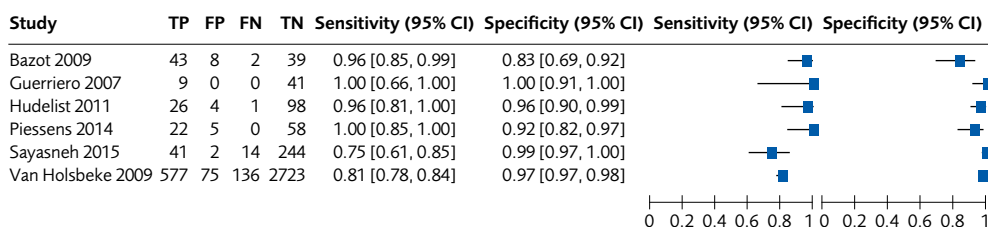
Endometriom

Beskrivning av ingående studier

Totalt identifierades sex studier publicerade mellan åren 2007 och 2015 [92–95,101,102]. Studierna innefattar totalt 4 180 patienter med en medelålder som varierade mellan 32 och 47 år. Två av studierna är multicenterstudier, varav den ena omfattar tre center i Storbritannien och den andra 21 center i nio länder [101,102]. I fyra av studierna ingick kvinnor med hög risk för endometrios [92–95], i två studier utgjordes studiepopulationen av kvinnor som genomgick vaginalt ultraljud innan de opererades för en adnexresistens [101,102]. Alla studierna är utförda vid universitetssjukhus, och två [92,94] vid referenscentrum för endometrios. Indextesten som studerades var 2D TVU och referensstandarderna var i samtliga fall kirurgi med histopatologi. Prevalensen av endometriom varierade mellan 16 och 39 procent.

Bedömning av sensitivitet och specificitet samt det vetenskapliga underlaget

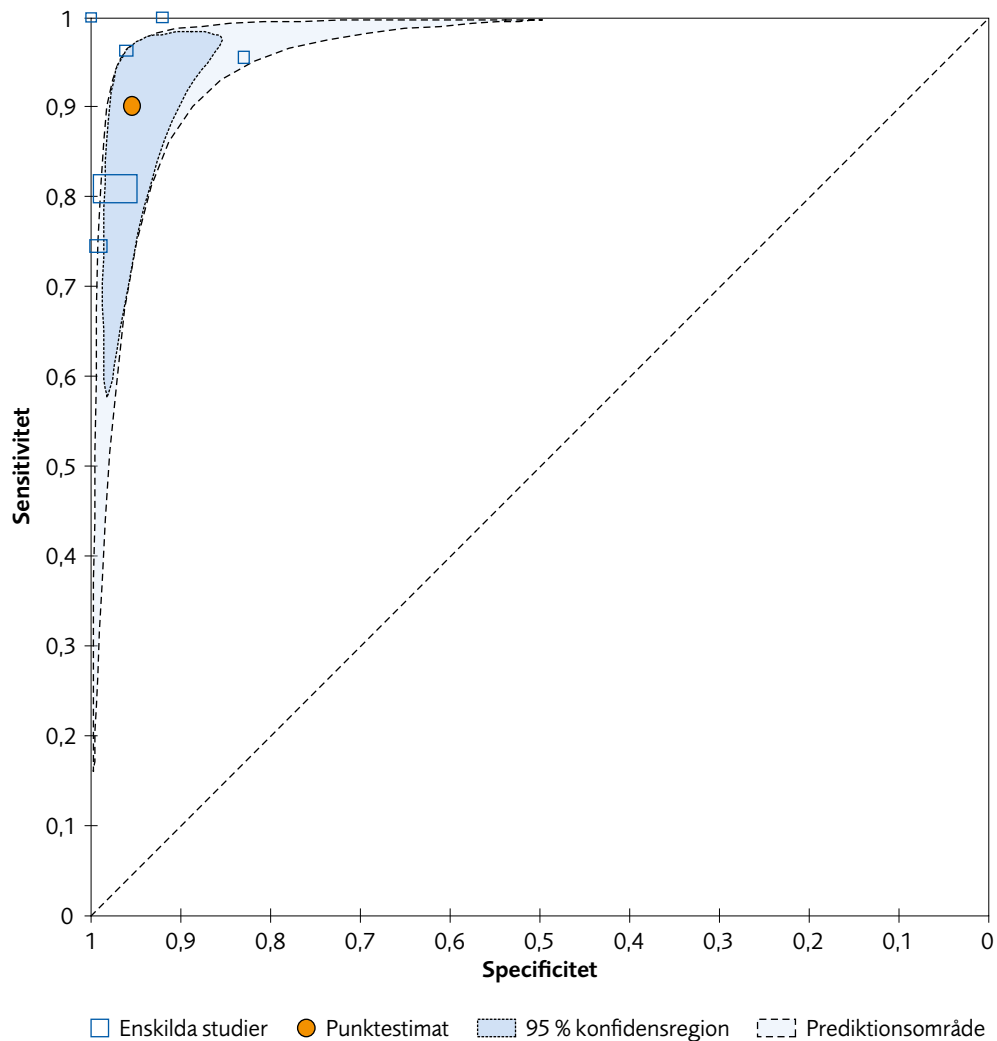
Resultaten från samtliga sex studier vägdes samman [92–95,101,102]. Det vaginala ultraljudets sensitivitet och specificitet avseende endometriom är 90 procent (95 % KI, 77 till 96 %) respektive 95 procent (95 % KI, 91 till 98 %) (Figur 4.11). Det vetenskapliga underlaget är begränsat för sensitiviteten men starkt för specificiteten (Tabell 4.3). Man kan notera att punktestimaten för sensitivitet är högre (och likartade) i de studier som utfördes i högriskpopulationer för endometrios än i de som utfördes bland kvinnor som skulle opereras för en adnexresistens (Figur 4.11 och 4.12).



Figur 4.11
Forest plot som visar sensitivitet och specificitet för transvaginalt ultraljud för att diagnostisera endometriom.

CI = Confidence interval; FN = False negative; FP = False positive; TN = True negative; TP = True positive

Figur 4.12
 Resultat av bivariat metaanalys för transvaginalt ultraljud för att diagnostisera endometriom. Det sammanfattande punktestimatet för sensitivitet och specificitet indikeras av punkten i orange med tillhörande 95 % konfidsregion (det minsta inringade området). Rektanglarna representerar de enskilda studierna och det största streckade området är prediktionsområdet där framtida resultat förväntas befinna sig.



Tabell 4.3
 Evidensstyrkan för sensitiviteten och specificiteten för vaginalt ultraljud avseende endometriom.

Lokalisation	Antal deltagare (antal studier) Referens	Resultat % (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag
Endometriom	4168 (6 CCT) [92–95,101,102]	Sensitivitet 90 % (77 till 96)	Begränsat ⊕⊕○○	–1 samstämmighet ^a –1 precision ^b
		Specificitet 95 % (91 till 98)	Starkt ⊕⊕⊕⊕	

CCT = Klinisk kontrollerad studie; KI = Konfidsintervall

^a Punktestimaten skiljer sig mellan studierna.

^b Brett konfidsintervall leder till osäkerhet kring punktestimatet (90 %) eftersom sensitiviteten kan anta ett värde mellan 77 % och 96 %.

Konsekvens av bedömningen

Resultaten visar att vaginalt ultraljud är en tillförlitlig metod för att diagnostisera endometriom, det vill säga, risken för såväl under- som överdiagnostik är liten. Konsekvenserna av att under- och överdiagnostisera endometriom är desamma som dem av att under- och överdiagnostisera endometrios i andra

lokalisationer. Patienten kan undanhållas korrekt behandling eller utsättas för felaktig behandling. Endometriom är relativt enkla att diagnostisera med ultraljud även för undersökare med begränsad erfarenhet. Ultraljudsfynd av endometriom är därför ofta det första objektiva tecknet på endometrios och en signal till att kartlägga endometriossjukdomens utbredning genom att eftersöka tecken på endometrios i andra lokalisationer (inklusive livmodern, dvs. förekomst av adenomyos) och förekomst av adherenser (fixerade eller rörliga organ). Upptäcks inte endometriom vid ultraljudsundersökningen, kan det innebära att noggrann undersökning avseende endometrios i andra lokalisationer uteblir.

Adenomyos

Beskrivning av ingående studier

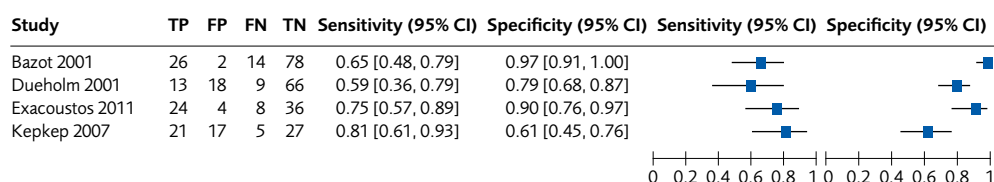
Totalt identifierades fem prospektiva studier [103–106,108]. Studierna är publicerade mellan år 2001 och 2013 och utförda inom tertiärvård i Danmark, Frankrike, Grekland, Italien och Turkiet. De innefattar totalt 422 kvinnor med en medelålder som varierade mellan 42 och 51 år. Samtliga kvinnor undersöktes inför en planerad hysterektomi (kirurgiskt borttagande av livmodern), där indikationen för operationen varierade. I två studier exkluderades kvinnor med myom [106,108].

Indextesten som studerades var 2D TVU [103–106] och 3D TVU [106,108]. Referensstandarderna i samtliga studier var histopatologisk diagnos ställd på hysterektomipreparat. En studie rapporterade ultraljudsundersökarnas erfarenhet som var 5, 15, 16 och 20 år [105]. Prevalensen av adenomyos varierade mellan 22 och 67 procent.

Studierna som utvärderade 2D TVU kunde vägas samman (Figur 4.13 och Tabell 4.4) [103–106], medan resultat för 3D TVU presenteras i Tabell 4.4.

Bedömning av sensitivitet och specificitet samt det vetenskapliga underlaget

Vi bedömer att det vetenskapliga underlaget avseende ultraljudets sensitivitet och specificitet för att diagnostisera adenomyos är otillräckligt (stor heterogenitet, stor spridning) (Figur 4.13, Tabell 4.4).



Figur 4.13
Forest plot som visar sensitivitet och specificitet för två-dimensionellt transvaginalt ultraljud för att diagnostisera adenomyos.

CI = Confidence interval; FN = False negative; FP = False positive; TN = True negative; TP = True positive

Tabell 4.4
Evidensstyrkan för sensitiviteten och specificiteten för två-dimensionellt (2D) vaginalt ultraljud och tre-dimensionellt transvaginalt ultraljud (3D TVU) avseende adenomyos.

Teknik	Lokalisation	Antal deltagare (antal studier) Referens	Resultat (95 % KI) eller spridning	Evidensstyrka	Avdrag
2D-TVU	Adenomyos	368 (4 CCT) [103–106]	Sensitivitet 36–93 %	Otillräckligt ⊕○○○	–1 samstämmighet ^a –2 precision ^b
			Specificitet 45–100 %	Otillräckligt ⊕○○○	–2 samstämmighet ^a –2 precision ^b
3D-TVU	Adenomyos	154 (1 CCT) [108]	Sensitivitet 92 (75 till 99)	Otillräckligt ⊕○○○	
			Specificitet 44 (36 till 100)	Otillräckligt ⊕○○○	

2D-TVU = Tvådimensionellt vaginalt ultraljud; **3D-TVU** = Tredimensionellt vaginalt ultraljud; **CCT** = Klinisk kontrollerad studie

^a Punktestimaten skiljer sig mycket mellan studierna.

^b Breda konfidensintervall.

Konsekvens av bedömningen

Det är olyckligt att det vetenskapliga underlaget för att bedöma ultraljudsundersökningens sensitivitet och specificitet avseende diagnostik av adenomyos är otillräckligt. Icke-invasiva bildgivande metoder ger oss en möjlighet att i studier undersöka den kliniska betydelsen av adenomyos både avseende symptom och fertilitet.

Magnetisk resonanstomografi (MR)

Kompetensnivån hos radiologerna i de elva studier som ingår i granskningen var okänd i sju studier, motsvarade expertnivå i två studier och varierade mellan ett och åtta års erfarenhet i två studier. Förmodligen har den dock varit mycket hög avseende endometriosdiagnostik i samtliga studier. Det är således oklart om resultaten av publicerade studier kan överföras till att gälla MR generellt.

Endometrios (huvudsakligen djup endometrios i olika lokalisationer)

Beskrivning av ingående studier

Totalt identifierades nio prospektiva studier [68–71,74,78,92,96,97]. Studierna innefattar cirka 1 000 personer med en medelålder som varierar mellan 28 och 35 år. Majoriteten av deltagarna i studierna hade hög risk för djup endometrios (undantagna är deltagarna i studien av Thomeer och medarbetare, i vilken risken var något lägre [68]). Merparten av studierna berör olika lokalisationer av djup endometrios. För följande lokalisering av djup endometrios identifierades studier: rektosigmoideum, retrocervikal, sakrouterinligament, vagina, rektovaginal, rektovaginalseptum, urinblåsa, urinledare, ”vesico-uterine pouch” (området mellan livmoder och urinblåsa), tjocktarmsväggen, (sammanvuxen)

fossa Douglasi, samt endometriosis utan specifikation av lokalisation och i olika stadier enligt r-ASRM. I samtliga studier var indextestet MR (1,0 (en studie), 1,5 eller 3,0 Tesla).

Prevalensen av djup endometriosis, oavsett lokalisation, rapporterades i sex studier och varierade mellan 55 och 98 procent [69,71,74,78,92,96]. Prevalensen djup endometriosis i rektosigmoideum uppgavs i tre studier och varierade mellan 52 och 68 procent [70,74,97]. Thomeer och medarbetare rapporterade en prevalens av 93 procent för bäckenendometriosis generellt (stadium I–IV enligt r-ASRM) [68].

Vi gjorde bedömningen att de två MR metoderna 1,5 Tesla och 3,0 Tesla är för olika för att kunna vägas samman i en metaanalys (MR 1,0 Tesla [107], som användes i en studie avseende diagnos av adenomyos, inkluderades i gruppen MR 1,5 Tesla). MR med gel i vagina eller i vagina och rektum sammanvägdes med MR utan gel. MR med infusion av 3–3,5 liter vätska i tarmen via ändtarmen ("MR med lavemang") ansågs inte kunna vägas samman med MR med eller utan en liten mängd gel i vagina och eller rektum.

Bedömning av sensitivitet och specificitet samt det vetenskapliga underlaget

För lokalisation av djup endometriosis i rektosigmoideum skattas sensitiviteten för MR (1,5 Tesla) till 71–94 procent och specificiteten skattas till 77–100 procent (Figur 3 i Bilaga 7, www.sbu.se/277). Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt för både sensitivitet och specificitet (Tabell 4.5).

För djup endometriosis i rektosigmoideum skattas sensitiviteten för MR med lavemang till 91–99 procent och specificiteten skattas till 90–100 procent (Figur 4 i Bilaga 7, www.sbu.se/277). Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt för både sensitivitet och specificitet (Tabell 4.5).

För djup endometriosis i urinblåsa var det vetenskapliga underlaget otillräckligt avseende MR:s sensitivitet (5–100) (Figur 5 i Bilaga 7, www.sbu.se/277). Det fanns begränsat vetenskapligt underlag för MR:s specificitet som skattas till 83–100 procent (Figur 5 i Bilaga 7, www.sbu.se/277, Tabell 4.5).

Det vetenskapliga underlaget var otillräckligt (för få studier eller alltför heterogena resultat) för att bedöma MR:s sensitivitet och specificitet för upptäckt av djup endometriosis i följande lokalisationer: rektovaginal eller rektovaginalseptum, retrocervikal, vagina, sakrouterinligament, urinledare, oblitererad (sammansvuxen) fossa Douglasi, "vesico-uterine pouch" (området mellan livmoder och urinblåsa), urinledare, tjocktarmsvägg, djup endometriosis med ospecificerad lokalisation, samt endometriosis generellt i olika stadier enligt r-ASRM. Sammanställning av resultatet och den vetenskapliga evidensen för dessa lokalisationer finns i Bilaga 7, www.sbu.se/277, (Figurerna 6–8 och Tabell 2), och om det fanns fler än en studie i Tabell 4.5.

Tabell 4.5
Evidensstyrkan för sensitiviteten och specificiteten för respektive lokalisering av djup endometriosis diagnostiserat med MR (1,5 T) (två eller flera studier).

Lokalisering	Antal deltagare (antal studier) Referens	Resultat (spridning)	Evidensstyrka	Avdrag
Rekto-sigmoideum	288 (3 CCT) [71,74,92]	Sensitivitet 71–94 %	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 precision ^a
		Specificitet 77–100 %	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 precision ^a
Rekto-sigmoideum*	546 (2 CCT) [70,97]	Sensitivitet 91–99 %	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet och precision ^b
		Specificitet 90–100 %	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	
Urinblåsa	118 (2 CCT) [71,78]	Sensitivitet 5–100 %	Otillräckligt ⊕○○○	–2 samstämmighet ^c –2 precision ^a
		Specificitet 83–100 %	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision ^a
Rektovaginal	123 (2 CCT) [69,92]	Sensitivitet 23–100 %	Otillräckligt ⊕○○○	–2 samstämmighet ^c –1 överförbarhet ^d –2 precision ^a
		Specificitet 77–100 %	Otillräckligt ⊕○○○	–1 överförbarhet ^d –2 precision ^a
Retrocervikal	196 (2 CCT) [71,74] ¹	Sensitivitet 60–96 %	Otillräckligt ⊕○○○	–1 samstämmighet ^c –1 överförbarhet ^d –2 precision ^a
		Specificitet 55–99 %	Otillräckligt ⊕○○○	–1 samstämmighet ^c –1 överförbarhet ^d –2 precision ^a
Vagina	184 (2 CCT) [71,92]	Sensitivitet 61–94 %	Otillräckligt ⊕○○○	–1 samstämmighet ^c –1 överförbarhet ^e –2 precision ^a
		Specificitet 74–100 %	Otillräckligt ⊕○○○	–1 samstämmighet ^c –1 överförbarhet ^e –2 precision ^a

CCT = Klinisk kontrollerad studie; **T** = Tesla

* MR med lavemang.

¹ I ref [74] instillerades gel i vagina.

^a Breda konfidensintervall.

^b Ett avdrag totalt: studiekvalitet – resultat för indextextet var kända vid tolkning av referensstandard, precision – endast två studier.

^c Punkttestimaten skiljer sig mycket från studie till studie.

^d Ospecifict definierat anatomiskt område vilket kan innebära att olika lokaliseringar undersöktes.

^e Olika populationer avseende prevalens.

Konsekvens av bedömningen

Resultaten visar att MR med lavemang är en tillförlitlig metod för att diagnostisera djup endometriosis i rektosigmoideum, det vill säga risken att över- eller underdiagnostisera är liten, i alla fall hos patienter där klinisk misstanke om djup endometriosis i rektosigmoideum är hög. MR utan lavemang har också ganska bra förmåga att diagnostisera djup endometriosis i rektosigmoideum. Sannolikheten för att man med MR ska överdiagnostisera bläsandometriosis är troligen liten, däremot är det osäkert i vilken utsträckning endometriosis i urinblåsa förblir oupptäckt vid MR-undersökning. För övriga lokaliseringar har vi otillräcklig evidens för att uppskatta MR:s sensitivitet och specificitet för att diagnostisera

djup endometriosis, det vill säga graden av över- och underdiagnostik kan inte uppskattas.

Konsekvenserna av att inte upptäcka djup endometriosis i vissa lokalisationer kan eventuellt leda till att patienten inte får adekvat behandling, till exempel kan det få allvarliga konsekvenser att inte upptäcka att urinledarna är förträngda på grund av endometriosis.

Endometriom

Beskrivning av ingående studier

Två prospektiva studier identifierades [92,96]. I den ena studien ingick 91 deltagare [92] som undersöktes med MR 1,5 Tesla och i den andra 41 deltagare som undersöktes med MR 3,0 Tesla [96]. Samtliga deltagare i studierna hade klinisk misstanke om endometriosis. Referenstestet var histopatologisk diagnos. Prevalensen djup endometriosis var 98 respektive 66 procent. Prevalensen endometriom var 39 procent i en av studierna [92] och 51 procent i den andra [96].

Bedömning av sensitivitet och specificitet samt det vetenskapliga underlaget

Det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för att bedöma sensitiviteten och specificiteten av MR avseende endometriom. Sammanställning av resultatet och den vetenskapliga evidensen finns i Tabell 4.6.

Teknik	Lokalisation	Antal deltagare Referens	Resultat % (95 % KI)	Evidensstyrka
MR 1,5T	Endometriom	91 [92]	Sensitivitet 93 (81 till 99)	Otillräckligt* ⊕○○○
			Specificitet 85 (72 till 94)	Otillräckligt* ⊕○○○
MR 3,0T ¹	Endometriom	41 [96]	Sensitivitet 96/93 ² (81 till 100/76 till 99)	Otillräckligt* ⊕○○○
			Specificitet 98/98 ² (90 till 100)	Otillräckligt* ⊕○○○

KI = Konfidensintervall; T = Tesla

* SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

¹ Gel instillerades i rektum.

² I artikel [96] redovisas två bedömares resultat separat.

Tabell 4.6
Evidensstyrkan för sensitiviteten och specificiteten för magnetisk resonanstomografi, MR, avseende endometriom*.

Konsekvens av bedömningen

Det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för att bedöma sensitiviteten och specificiteten av MR avseende endometriom, men punkttestimaten för både sensitivitet och specificitet var höga i de två studier som ingick i granskningen. Konsekvenserna av att under- och överdiagnostisera endometriom är desamma

som dem av att under- och överdiagnostisera djup endometriosis i andra lokalisationer, det vill säga patienten kan undanhållas korrekt behandling eller utsättas för felaktig behandling. Dock baserar sig val av behandling inte enbart på bild-diagnostik utan också på sjukhistoria och kliniska undersökningsfynd, vilket innebär att konsekvenserna av bildgivande metoders under- och överdiagnostik inte behöver bli allvarliga.

Adenomyos

Beskrivning av ingående studier

Två prospektiva studier identifierades (241 personer) [104,107]. Deltagarnas medelålder var 45 och 47 år. De undersöktes inför en planerad hysterektomi. Indextestet var MR med magnetfältsstyrka 1,0 Tesla [107] eller 1,5 Tesla [104]. Referenstestet var histopatologisk undersökning av den bortopererade livmodern. Prevalensen av adenomyos var 19 och 22 procent.

Bedömning av sensitivitet och specificitet samt det vetenskapliga underlaget

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att fastslå hur väl man med MR kan diagnostisera adenomyos. Sammanställning av resultateten och den vetenskapliga evidensen finns i Tabell 4.7 och Figur 9 i Bilaga 7, www.sbu.se/277.

Tabell 4.7
Evidensstyrkan för sensitiviteten och specificiteten för magnetisk resonanstomografi (MR) avseende adenomyos.

Teknik	Lokalisation	Antal deltagare Referens	Resultat % (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag
MR 1,5 T ¹	Adenomyos	241 (2 CCT) [104,107]	Sensitivitet 64 (41 till 83) / 46 (27 till 67)	Otillräckligt ⊕○○○	-1 samstämmighet ^a -2 precision ^b
			Specificitet 88 (79 till 94) / 99 (95 till 100)	Otillräckligt ⊕○○○	-1 samstämmighet ^a -2 precision ^b

CCT = Kontrollerad klinisk studie; KI = Konfidensintervall; T = Tesla

¹ MR 1,0 Tesla i ref [107].

^a Heterogena resultat samt kvinnor med myom exkluderade.

^b Stor spridning och två studier.

Konsekvens av bedömningen

Det är olyckligt att det vetenskapliga underlaget för att bedöma MR:s sensitivitet och specificitet avseende diagnostik av adenomyos är otillräckligt. Icke-invasiva bildgivande metoder ger oss en möjlighet att i studier undersöka den kliniska betydelsen av adenomyos både avseende symtom och fertilitet.

Datortomografi (DT) med infusion av vätska i grovtarmen, "DT-lavemang"

Endometrios

Beskrivning av ingående studier

Även om radiologernas kompetensnivå beskrivs i endast en av studierna (5 respektive 15 års radiologisk erfarenhet), får man misstänka att deras kompetens avseende endometriosdiagnostik i tarmen med DT efter infusion av ett par liter vätska i tarmen (DT med lavemang) var mycket hög i alla studierna. Det är därför inte självklart att resultaten av dessa studier kan överföras till att gälla DT med lavemang generellt.

I granskningen ingår fyra prospektiva studier som undersökte sensitivitet och specificitet av DT med lavemang (det vill säga infusion av 3–3,5 liter vätska i tarmen via ändtarmen) avseende förekomst av endometrios i tarmen [67,70,72,76]. Överensstämmelsen mellan indextest och referenstest avseende storlek och lokalisation av förändringarna och deras infiltrationsdjup i tarmen undersöktes i tre studier [70,72,76]. Tre studier rapporterar resultat separat för endometrios lokaliserad i rektosigmoideum [67,70,76], två studier rapporterar resultat för tarmen generellt [72,76]. I tre studier är det oklart om utfallsvariabeln tarmendometrios inkluderat också ytlig endometrios endast engagerande tarmserosan [70,72,76], medan det i en studie klart framgår att även ytliga lesioner inkluderades [67]. I två av studierna var kirurgerna inte medvetna om resultaten av DT-undersökningen [70,76], medan det var oklart i de övriga studierna [67,72]. Alla fyra studierna var utförda vid universitetssjukhus i Italien, och tre utfördes på samma tertiärcentrum för endometrios [70,72,76]. Studierna innefattar totalt 487 personer med en medelålder som varierade mellan 31 och 34 år. Samtliga personer hade hög risk för djup endometrios och mycket stark klinisk misstanke om tarmendometrios. Andelen personer som tidigare opererats för endometrios varierade mellan 27 och 43 procent.

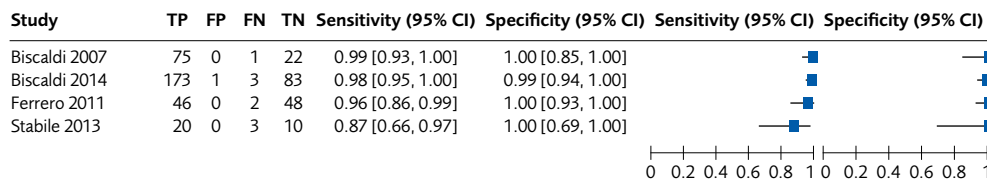
Indextestet var DT med lavemang. Endast en studie specificerade radiologernas erfarenhet, som var 5 respektive 15 år [67]. Referensstandard i samtliga studier var laparoskopi och histopatologi. Prevalensen av tarmendometrios varierade mellan 53 och 78 procent.

Studierna bedömdes vara tillräckligt lika för att kunna sammanvägas i en meta-analys med hjälp av bivariat analys. Sammanställning av den vetenskapliga evidensen finns i Figur 4.14 och 4.15 och Tabell 4.8.

Bedömning av sensitivitet och specificitet samt det vetenskapliga underlaget

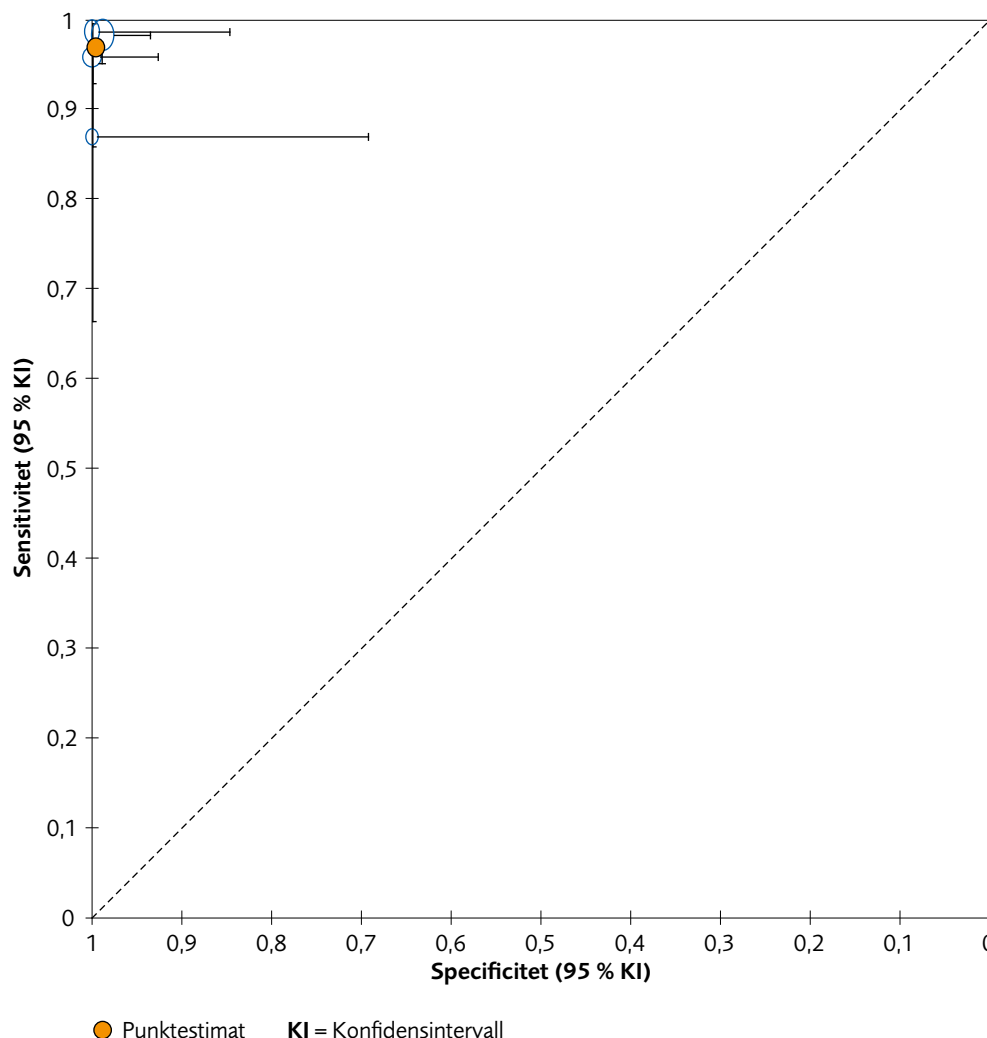
Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att DT med lavemang har en sensitivitet på 97 procent (95 % KI, 93 till 99) och specificitet på 100 (99,6) procent (95 % KI, 90 till 100) för endometrios i tarmen, företrädesvis rektosigmoideum (Figur 4.14 och 4.15 och Tabell 4.8).

Figur 4.14
Forest plot som visar sensitivitet och specificitet för datortomografi, DT, med lavemang för att diagnostisera djup endometriosis i rektosigmoideum.



CI = Confidence interval; FN = False negative; FP = False positive; TN = True negative; TP = True positive

Figur 4.15
Resultat av bivariat metaanalys för datortomografi, DT, med lavemang för att diagnostisera djup endometriosis i rektosigmoideum. Det sammanfattande punktestimatet för sensitivitet och specificitet indikeras av punkten i orange.



Tabell 4.8
Evidensstyrkan för sensitiviteten och specificiteten datortomografi, DT, med lavemang avseende endometriosis i tarmen.

Teknik	Lokalisation	Antal deltagare (antal studier) Referens	Resultat (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag
DT med lavemang	Rektosigmoideum	487 (4 CCT) [67,70,72,76]	Sensitivitet 97 (93 till 99)	Begränsat ⊕⊕○○	-1 studiekvalitet ^a -1 överförbarhet ^b
			Specificitet 100 (90 till 100)	Begränsat ⊕⊕○○	-1 studiekvalitet ^a -1 överförbarhet ^b

CCT = Kontrollerad klinisk studie; DT = Datortomografi; KI = Konfidensintervall

^a Oklart om patienturvalet var konsekutivt och resultat för indextextet var kända vid tolkning av referensstandard.

^b Tre av studierna utfördes av samma forskningsgrupp.

Konsekvens av bedömningen

DT med lavemang tycks vara en utmärkt metod avseende diagnos av djup endometrios i rektosigmoideum bland personer med mycket hög risk för denna diagnos och i händerna på röntgenologer med mycket stor erfarenhet av metoden. Risker för såväl över- som underdiagnostik tycks lita. Vi har bedömt det vetenskapliga underlaget som begränsat på grund av att tre av de fyra studierna är utförda vid samma sjukhus med samma radiologer involverade, vilket ger avdrag för överförbarhet. Dessutom har vi gjort avdrag för precision.

Övriga tekniker

Transrektalt ultraljud

Beskrivning av ingående studier

Totalt identifierades tre prospektiva studier [75,89,92]. De inkluderar 190 deltagare med hög risk för djup endometrios, som undersöktes med olika typer av transrektalt ultraljud avseende endometrios i rektosigmoideum men i en studie [92] också avseende endometrios i äggstockar, rektovaginalseptum, sakrouterinligament och vagina. Studiedeltagarnas medelålder var 32, 33 och 36 år. Prevalensen av djup endometrios i rektosigmoideum var 72, 73 och 84 procent. Vi bedömer att studierna är för olika avseende metod för att kunna sammanvägas.

Bedömning av sensitivitet och specificitet samt det vetenskapliga underlaget

Det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för att bedöma sensitiviteten och specificiteten av olika typer av rektalt ultraljud avseende diagnostik av endometrios, då det endast fanns en studie per lokalisering och metod. Sammanställning av resultaten och den vetenskapliga evidensen finns i Tabell 3 i Bilaga 7, www.sbu.se/277.

Kolonröntgen (tjocktarmsröntgen, barium enema)

Beskrivning av ingående studier

Totalt identifierades tre prospektiva studier [75,89,90]. De inkluderar 167 personer med hög risk för djup endometrios i posterior compartment, som undersöktes med kolonröntgen avseende djup endometrios i rektosigmoideum eller posterior compartment. Deltagarnas medelålder var 33, 34 och 36 år. Prevalensen av djup endometrios i rektosigmoideum var 73, 81 och 84 procent. Vi ansåg att studierna avseende dubbelkontrast kolonröntgen var tillräckligt lika för att kunna sammanvägas.

Bedömning av sensitivitet och specificitet samt det vetenskapliga underlaget

Det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för att bedöma sensitiviteten (30–97 %) och specificiteten (25–100 %) av kolonröntgen avseende diagnostik av djup endometrios i rektosigmoideum eller posterior compartment (Figur 10 i Bilaga 7, www.sbu.se/277). Sammanställning av den vetenskapliga evidensen finns i Tabell 4 i Bilaga 7, www.sbu.se/277.

Koloskopi

Beskrivning av ingående studier

Vi identifierade en prospektiv studie [66]. Den inkluderar 174 personer med djup endometrios enligt MR, som undersöktes med koloskopi avseende såväl yttlig endometrios som djup endometrios i tjocktarmen före kirurgi. Personernas medelålder var 30 år. Prevalensen endometrios i tjocktarmen var 44 procent (endast yttlig på serosan 22 %, djup endometrios 22 %; i två av de senare fallen var tarmslemhinnan engagerad). Koloskopisten var mycket erfaren (10 år).

Bedömning av sensitivitet och specificitet samt det vetenskapliga underlaget

Det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för att bedöma sensitiviteten och specificiteten av koloskopi avseende diagnostik av endometrios i tjocktarmen. Resultaten och den vetenskapliga evidensen finns i Tabell 5 i Bilaga 7, www.sbu.se/277.

DT-kolonografi (med kontrast intravenöst eller oralt)

Beskrivning av ingående studier

Vi identifierade två prospektiva studier [98,99]. De inkluderar 117 personer med hög risk för djup endometrios i rektosigmoideum [99] och posterior compartment [98], som undersöktes med DT-kolonografi avseende djup endometrios i rektosigmoideum eller posterior compartment före kirurgi, och i den ena studien också avseende påverkan på urinledarna [98]. Medelåldern för studiedeltagarna var 36 och 37 år. I den ena studien var prevalensen djup endometrios i rektosigmoideum 57 procent [99] och i den andra studien hade 45 av 47 (96 %) patienter minst en knuta av djup endometrios i ”posterior compartment” och 41 (87 %) hade djup endometrios någonstans i tjocktarmen [98]. Radiologerna var mycket erfarna.

De två studierna kunde inte vägas samman, då metoderna skilde sig åt: i studien av Ferrero och medarbetare [99] gavs kontrast att dricka men ingen intravenös kontrast, i studien av Zannoni och medarbetare [98] gavs ingen kontrast att dricka men intravenös kontrast (det senare för att kunna undersöka påverkan på urinledarna). Dessutom skilde sig bildframställningen åt genom olika typer av databehandling av insamlad bildinformation.

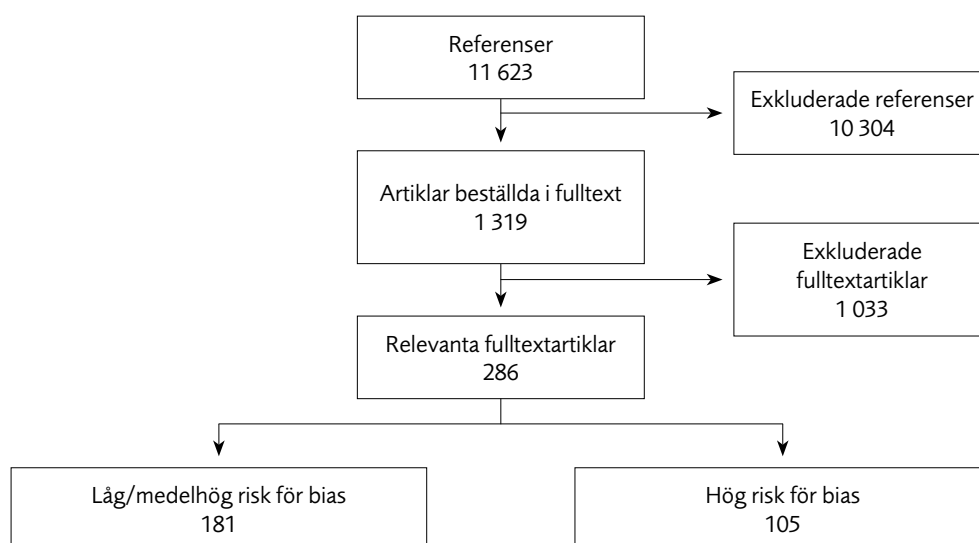
Bedömning av sensitivitet och specificitet samt det vetenskapliga underlaget

Det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för att bedöma sensitiviteten och specificiteten av DT-kolonografi avseende diagnostik av djup endometrios i rektosigmoideum, posterior compartment och urinledarna då det endast fanns en studie per lokalisation. Resultaten finns i Tabell 6 i Bilaga 7, www.sbu.se/277.

Konsekvens av bedömningen avseende övriga tekniker

För samtliga övriga tekniker (rektalt ultraljud, kolonröntgen, koloskopi och datortomografi kolonografi) är det vetenskapliga underlaget otillräckligt avseende metodernas förmåga att korrekt diagnostisera endometrios. Vi kan således inte uttala oss om konsekvenserna av att använda dessa metoder.

5 Flödesschema över behandlingsstudierna



Figur 5.1
Flödesschema över litteratursökning och urval av studier för interventionsstudier.

Den sista sökningen av litteratur genomfördes 25 oktober år 2017. Sökstrategierna som redovisas i Bilaga 2, www.sbu.se/277, genererade 11 623 referenser (Figur 5.1). Av de 1 319 artiklar som beställdes i fulltext var det 286 artiklar som uppfyllde urvalskriterierna. Hundrafem artiklar hade hög risk för systematisk snedvridning och ingår därmed inte i analysen (Bilaga 5, www.sbu.se/277). De 181 artiklarna som bedömdes ha måttlig eller låg risk för systematiska fel redovisas i kapitlen 6–10. De är uppdelade enligt följande; hormonbehandling, kirurgisk behandling, hormonbehandling jämfört med kirurgisk behandling, fertilitetsbehandling samt övriga typer av behandling.

6 Hormonbehandling

I detta kapitel redovisas de studier som identifierades i den systematiska litteratursökningen och som utforskar effekten av olika hormonbehandlingar. De utfall som är studerade är smärta, återfall av endometriom, biverkningar, livskvalitet och påverkan på bentäthet. Flera av de studier som visade så god kvalitet att de redovisas i detta kapitel skilde sig avseende preparat, dos, behandlingstid och uppföljningstid och gick därför inte att väga samman. Detta innebär att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att besvara många av de frågeställningar som uppstår vid ställningstagande till hormonbehandling. Vi har valt att dela upp analyserna och redovisningen av resultaten utifrån om kvinnan fick kirurgisk behandling först och i nära anslutning efter operationen fick hormonbehandling eller enbart fick hormonbehandling. Detta då den kirurgiska behandlingen i sig kan ha smärtlindrande effekt.

När det gäller utfallet smärta finns det tre huvudgrupper: dysmenorré (menssmärta), djup dyspareuni (djup samlagssmärta) och bäckensmärta. I det senare begreppet har vi inkluderat "pelvic pain", "chronic pelvic pain", "non-menstrual pain" och liknande begrepp. I flera studier har författarna lagt ihop dessa tre smärtyper till ett utfall. I denna rapport benämns detta utfall "sammanvägd smärta".

Faktaruta 6.1
Begreppsförklaring.

Sammanfattning av resultaten

Sammanställning av resultat som visar samma effekt av behandlingen oavsett om individerna endast genomgått bilddiagnostik eller kirurgisk diagnostik, eller om de genomgått kirurgisk behandling i nära anslutning till hormonbehandlingen:

- *Gonadotropin Releasing Hormone-agonist (GnRH-agonist) utan hormonsubstitution jämfört med gestagenbehandling* minskar bentätheten i rygghotorna (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är *otillräckligt* för att bedöma effekten av följande behandlingsalternativ och studerade utfall vid endometriosis:

- *Monofasiska p-piller jämfört med placebo* för utfallen menssmärta, samlagsmärt, bäckensmärt, sammanvägd smärta, livskvalitet och recidiv av endometriosis.
- *GnRH-agonist jämfört med monofasiska p-piller* för utfallen menssmärta, djup samlagsmärt, bäckensmärt, bentäthet eller livskvalitet.
- *GnRH-agonist jämfört med placebo eller ingen behandling* för utfallen menssmärta, djup samlagsmärt, bäckensmärt och livskvalitet.
- *GnRH-agonist med hormonsubstitution jämfört med enbart GnRH-agonist* för utfallen menssmärta, djup samlagsmärt, bäckensmärt och bentäthet.

Sammanställning av resultat för individer som endast genomgått bilddiagnostik eller kirurgisk diagnostik före hormonbehandlingen:

- Behandling med *GnRH-antagonist* i tablettform jämfört med placebo minskar mens-, bäcken- samt djup samlagsmärt. Måttligt starkt vetenskapligt underlag.
- Behandling med *GnRH-antagonist* i tablettform jämfört med placebo leder till nedsatt bentäthet. Måttligt starkt vetenskapligt underlag.
- Högre behandlingsdos med *GnRH-antagonist* i tablettform är mer effektiv än låg dos vad gäller att minska menssmärta, men har större negativ effekt på bentätheten. Måttligt starkt vetenskapligt underlag.
- Det vetenskapliga underlaget är *otillräckligt* för att bedöma effekten av *hormonspiral* jämfört med *monofasiska p-piller* avseende smärta vid adenomyos. Det saknas studier som har jämfört effekten av annan typ av gestagenbehandling än hormonspiral med den av monofasiska p-piller vid adenomyos. Inga studier identifierades som hade jämfört gestagen med monofasiska p-piller vid endometriosis.
- *Gestagenbehandling i tablettform* jämfört med *placebo* minskar bäckensmärt. Begränsat vetenskapliga underlag.
- Inga studier identifierades som undersökte effekten av *gestagenbehandling* jämfört med placebo specifikt på djup samlagsmärt.

- Behandling med *GnRH-agonist* eller *hormonspiral* är likvärdig avseende att minska sammanvägd smärta vid endometrios. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.
- Behandling med *GnRH-agonist* eller *gestagen* (tablett eller depotinjektion) vid endometrios är likvärdig avseende minskad sammanvägd smärta (måttligt starkt vetenskapligt underlag), minskad mens- eller djup samlagsmärta och har likartad effekt på livskvalitet (begränsat vetenskapligt underlag).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om det finns en skillnad mellan *olika typer av GnRH-agonister* eller doser för utfallen menssmärta, djup samlagsmärta, bäckensmärta och bentäthet.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om behandling med *gestrinon* (*en så kallad PRM- progesteron receptor modulator i tablettform*) påverkar menssmärta, djup samlagsmärta, bäckensmärta, tid till återfall av endometrios eller bentäthet.

Sammanställning av resultat för individer som genomgått kirurgisk åtgärd före hormonbehandlingen:

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av *kontinuerlig* jämfört med *cyklisk behandling* med *monofasiska p-piller* avseende smärtrecidiv och recidiv av endometriom efter kirurgisk borttagning av endometriom.
- Behandling med *gestagener* (tablett eller depotinjektion) eller *monofasiska p-piller* bedöms vara likvärdiga när det gäller att minska bäckensmärta och djup samlagsmärta vid endometrios (begränsat vetenskapligt underlag). De är även likvärdiga när det gäller patientens nöjdhet med behandlingen vid endometrios (begränsat vetenskapligt underlag). För andra typer av gestagenbehandling saknas jämförande studier.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av behandling med *gestagener* jämfört med *monofasiska p-piller* avseende menssmärta och livskvalitet vid endometrios.
- *Hormonspiral* minskar menssmärta jämfört med *ingen behandling* vid endometrios (begränsat vetenskapligt underlag). Däremot är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten på bäcken- och djup samlagsmärta samt livskvalitet.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna bedöma effekten på menssmärta, djup samlagsmärta, bäckensmärta och livskvalitet vid behandling med *GnRH-agonist* jämfört med *gestagener* hos personer med endometrios.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om *GnRH-agonist* jämfört med *ingen behandling* påverkar recidivfrekvensen av endometriom.

I Tabellerna 6.1a och 6.1b är huvudresultaten sammanställda.

Tabell 6.1a
Sammanfattning av huvudresultaten för olika hormonbehandlingar för patienter som enbart genomgått bildiagnostik eller kirurgisk diagnostik (men inte kirurgisk åtgärd) före hormonbehandlingen.

Jämförelse	Mens-smärta	Djup samlags-smärta	Bäcken-smärta	Smärta ¹	Livs-kvalitet	Bentäthet
Jämfört med placebo eller ingen behandling						
Monofasiska p-piller	Otillräckligt ⊕○○○	–	Otillräckligt ⊕○○○	–	–	–
Gestagen	Otillräckligt ⊕○○○	–	Minskar ² Begränsat ⊕⊕○○	–	Otillräckligt ⊕○○○	–
GnRH-agonist	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	–
Jämfört med monofasiska p-piller						
Gestagen	–	–	Otillräckligt ⊕○○○	–	–	–
GnRH-agonist	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	–	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○
Jämfört med GnRH-agonist						
Gestagen	Likvärdiga Begränsat ⊕⊕○○	Likvärdiga Begränsat ⊕⊕○○	–	Likvärdiga Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Likvärdiga Begränsat ⊕⊕○○	GnRH- agonist större påverkan Måttligt starkt ⊕⊕⊕○
GnRH-agonist (olika doser och/eller varianter)	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	–	Otillräckligt ⊕○○○
GnRH-agonist + hormon- substitution	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	–	Otillräckligt ⊕○○○
Övrigt						
Gestrinon olika doser eller jämfört med placebo	–	–	–	Otillräckligt ⊕○○○	–	Otillräckligt ⊕○○○
GnRH- antagonist (Elagolix) olika doser jämfört med placebo	Minskar Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Minskar Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Minskar Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–	–	GnRH- agonist större påverkan Måttligt starkt ⊕⊕⊕○

GnRH = Gonadotropinfrisättande hormon

¹ Sammanvägd resultat för de tre smärtyperna; mens-, djup samlags- och bäckensmärta.

² Data från tre månaders uppföljning.

Jämförelse	Mens-smärta	Djup samlags-smärta	Bäcken-smärta	Smärta ¹	Livs-kvalitet	Recidiv av endometriom
Jämfört med placebo eller ingen behandling						
Monofasiska p-piller	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○
Gestagen	Minskar Begränsat ⊕⊕○○	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	–	Otillräckligt ⊕○○○	–
GnRH-agonist	–	–	–	Otillräckligt ⊕○○○	–	Otillräckligt ⊕○○○
Jämfört med monofasiska p-piller						
Gestagen	Otillräckligt ⊕○○○	Likvärdiga Begränsat ⊕⊕○○	Likvärdiga Begränsat ⊕⊕○○	–	Otillräckligt ⊕○○○	–
GnRH-agonist	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	–	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○
Jämfört med GnRH-agonist						
Gestagen	–	–	–	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	–
GnRH-agonist + hormon-substitution	–	–	–	Otillräckligt ⊕○○○	–	–
Övrigt						
P-piller cykliskt jämfört med kontinuerlig behandling	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	–	Otillräckligt ⊕○○○

GnRH = Gonadotropinfrisättande hormon

¹ Sammanvägd resultat för de tre smärtyperna; mens-, djup samlags- och bäckensmärta.

Tabell 6.1b
Sammanfattning av huvudresultaten för olika hormonbehandlingar för populationen som genomgått kirurgisk åtgärd före hormonbehandling.

Inkluderade studier

Totalt identifierades 167 publikationer, som uppfyllde urvalskriterierna. Sextio-sju artiklar hade hög risk för systematisk snedvridning och ingår därmed inte i analysen (Bilaga 5, www.sbu.se/277). Totalt ingår 100 publikationer: 86 randomiserade studier (94 publikationer) [110–203] och sex kontrollerade prospektiva kliniska studier [204–209]. I Bilaga 6, www.sbu.se/277, finns tabellverk över ingående studier.

För vissa hormonbehandlingar och dess jämförelsealternativ identifierades endast en studie. Dessa studier och deras interventioner och kontrollbetingelser är sammanställda i Tabell 6.2. Då dessa studier inte var stora (30–160 deltagare) och inte heller multicenterstudier innebär det att vi inte kan bedöma interventionernas effekt, det vill säga, det vetenskapliga underlaget är otillräckligt. För mer information om vilka utfall som redovisades i dessa studier och dess resultat, se Bilaga 6, www.sbu.se/277. För vissa av dessa studier ingick tre

eller fler jämförelser och någon arm kan finnas med i andra analyser och avsnitt i detta kapitel (t.ex. Alkatout och medarbetare) där grupperna som fick GnRH-agonistbehandling alternativt ingen behandling efter kirurgisk behandling återfinns i avsnittet ”GnRH-agonist jämfört med placebo eller ingen behandling” [113].

Tabell 6.2
Sammanställning över de hormonbehandlingar där endast en studie fanns som underlag.

Författare År Referens Design	Population (antal personer)	Hormonbehandling	Jämförelse/ kontrollbetingelse
Aromatashämmare			
Alborzi 2011 [210] RCT	Endometrios, behandling efter kirurgi (n=131)	Aromatashämmaren letrozol, 2 månaders behandling, 12 månaders uppföljning	GnRH-agonist eller placebo
Badawy 2011 [116] RCT	Adenomyos (n=32)	Aromatashämmare, letrozol, 3 månaders behandling	GnRH-agonist
Soysal 2004 [181] RCT	Endometrios, behandling efter kirurgi (n=80)	GnRH-agonist + aromatashämmare (anastrozole), 6 månaders behandling	GnRH-agonist
Gestagen jämfört med gestagen			
Köhler 2009 [157] RCT	Endometrios (n=64)	Dienogest 2 mg	Dienogest 4 mg
Walch 2008 [195] RCT	Endometrios (n=41)	P-stav Implanon, Etonogestrel 68 mg	Medroxiprogesteron- acetat, 150 mg som injektion i depotform
Wong 2010 [200] RCT	Endometrios (n=30)	Hormonspiral, 20 µg/24 tim, Levonorgestrel	Medroxiprogesteron- acetat, 150 mg som injektion i depotform
Olika varianter av GnRH-agonistbehandling och jämförelsealternativ			
Audebert 1998 [115] RCT	Endometrios (n=53)	GnRH-agonist före kirurgisk åtgärd	GnRH-agonist efter kirurgisk åtgärd
Chen 2017 [123] RCT	Endometriom (n=79)	Kirurgisk åtgärd + GnRH- agonist + hormonspiral	Kirurgisk åtgärd + GnRH-agonist
Granese 2015 [141] RCT	Endometrios (n=78)	Dienogest + Estradiol	GnRH-agonist

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6.2
fotsättning

Författare År Referens Design	Population (antal personer)	Hormonbehandling	Jämförelse/ kontrollbetingelse
Guzik 2011 [142] RCT	Endometrios (n=47)	GnRH-agonist + Norethindron 5 mg	P-piller Norethindron 1 mg + Ethinylestradiol 35 µg
Fernandez 2004 [133] RCT	Endometrios (n=78)	GnRH-agonist + promegeston + estradiol	GnRH-agonist + promegeston + placebo
Hamid 2014 [143] RCT	Endometriom (n=140)	GnRH-agonist	Dopaminagonist, Cabergolin
Kitawaki 2008 [156] RCT	Endometrios, kirurgi före behandling (n=55)	GnRH-agonist först i 6 månader, därefter p-piller i mellandos	GnRH-agonist först i 6 månader, därefter p-piller lågdos
Lee 2016 [207] CCT	Endometrios (n=64)	GnRH-agonist + estradiol + noretisteron	Dienogest
Parazzini 2000 [168] RCT	Endometrios (n=102)	GnRH-agonist i 4 månader, därefter p-piller i 8 månader	GnRH-agonist i 12 månader
Roux 1995 [172] RCT	Endometrios (n=40)	GnRH-agonist	Calcitonin, nässpray
Takenaka 2015 [208] CCT	Endometriom, behandling före kirurgi (n=30)	Dienogest, dagligen i 12 veckor därefter laparoskopisk cystektomi	GnRH-agonist var 4:e vecka i 12 veckor därefter laparoskopisk cystektomi
Övriga kombinationer			
Carbonell 2016 [211] RCT	Endometrios (n=161)	Mifepriston (antiprogesteron), olika doser	Placebo
Mendez da Silva 2017 [162] RCT	Endometrios (n=41)	Resveratrol (antiinflammatorisk substans, antioxidant) + p-piller	P-piller + placebo
Stratton 2008 [182] RCT	Endometrios, behandling efter kirurgi (n=93)	Raloxifen 180 mg/dag	Placebo
Teixeira 2017 [192] RCT	Djup endometrios (n=50)	Förstärkt östrogen, homeopatisk behandling	Placebo

µg = Mikrogram; GnRH = Gonadotropinfrisättande hormon;
RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Monofasiska p-piller jämfört med placebo eller ingen behandling

Beskrivning av ingående studier

Totalt identifierades sex randomiserade studier (7 publikationer) på totalt 869 deltagare [146,165,174,175,177,178,203]. Studierna var från Italien [165,174,175,177,178], Japan [146], och Kina [203]. I en av studierna på totalt 96 patienter hade 17 av patienterna fått sin endometriosdiagnos i samband med kirurgi och resterande med hjälp av ultraljud eller MR innan behandling med monofasiska p-piller alternativt placebo i fyra månader [146]. I de övriga fem studierna hade patienterna genomgått kirurgi där man avlägsnat all synlig yttlig endometrios (n=148 [178]), avlägsnat all synlig endometrios men inte endometriom (n=156, [203]) eller där man avlägsnat ett eller flera endometriom (n=422) [165,175,177] före behandlingen (monofasiska p-piller eller placebo). Graden av endometrios varierar mellan studierna, till exempel i studien av Zhu och medarbetare [203] inkluderades deltagare med enbart minimal eller mild endometrios (enligt revised-American Society for Reproductive Medicine, r-ASRM) och i studien av Seracchioli och medarbetare [175] inkluderades enbart personer med måttlig eller grav endometrios (stadium III eller IV, enligt r-ASRM). Medelåldern i studierna varierade mellan 29–35 år (åldersspann 18–45 år). Deltagarna var utan hormonbehandling i minst sex månader innan studiestart i tre av studierna [165,175,177] och i åtta veckor i en av studierna [146], medan deltagarna i en av studierna inte haft någon behandling (medicinsk eller kirurgisk) tidigare [203], och i en studie är det oklart om patienterna tidigare hade haft medicinsk behandling [178]. I tre av studierna gavs monofasiska p-piller kontinuerligt [177,178,203], och i två studier gavs behandlingen cykliskt [146,165]. Skillnaden i effekt mellan kontinuerlig och cyklisk behandling med monofasiska p-piller undersöktes i en studie [175], se nästa avsnitt.

Behandlingstiden varierade mellan två [203], fyra [146], sex [165,177,178] och 24 månader [175]. I två studier mättes effekten direkt efter avslutad behandling [146,175], medan effekten mättes mellan 12 och 18 månader efter avslutad behandling i fyra studier [165,177,178,203].

Variationer i grad av endometrios, dos, preparat, behandlingstid och uppföljningstid gör att studierna inte kan vägas samman fullt ut. Bland annat bedömde vi att studierna måste delas upp baserat på om hormonbehandlingen hade föregåtts av kirurgisk åtgärd [165,175,177,178,203] eller enbart kirurgisk diagnostik [146].

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Smärta

Fem studier av sex har studerat effekten på smärta, men mätt och redovisat resultaten på olika sätt vilket gör att resultaten inte kan vägas samman i en metaanalys (Tabell 6.3) [146,165,175,178,203]. Tre studier redovisar resultat för smärta av typen menssmärta [146,175,178]. I en studie hade majoriteten av deltagarna endast genomgått kirurgisk diagnostik [146], medan i de andra två hade populationen genomgått kirurgi före hormon- eller placebobehandlingen [175,178]. För dessa två studier var både behandlingstiden (6 jämfört med 24 månader), uppföljningstiden (0 och 6 månader) samt redovisning (andel med smärtrecidiv och smärtförändring) för olika för att de skulle kunna sammanvägas [175,178]. Alla tre studierna visar dock att kontinuerlig behandling med monofasiska p-piller mer effektivt minskar smärta av typen menssmärta vid endometriosis jämfört med placebo, med statistiskt signifikanta resultat (Tabell 6.3).

För bäckensmärta är resultaten inte lika tydliga (Tabell 6.3). Totalt redovisar fyra studier resultat för utfallet bäckensmärta, men studierna var för olika för att kunna sammanvägas [146,175,178,203]. I två studier sågs ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan grupperna, oberoende av om deltagarna genomgått kirurgisk behandling före hormonbehandlingen [175] eller inte [146]. Däremot visar två studier på statistiskt säkerställd minskad bäckensmärta i gruppen som behandlats med monofasiska p-piller (kontinuerligt) i två [203] eller sex månader [178] och med en uppföljningstid på 14–27 månader respektive 12 månader. Sammantaget är resultaten heterogena.

Två studier redovisar resultat för djup samlagssmärta [175,178] (Tabell 6.3). På grund av olika behandlingstid (6 respektive 24 månaders behandlingstid) och uppföljningstid (6 månader efter avslutad behandling respektive direkt efter avslutad behandling) var sammanvägning av resultaten inte möjlig. Båda studierna påvisar ingen statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna. Muzii och medarbetare redovisar endast utfallet sammanvägd smärta, och där var andelen med smärta statistiskt signifikant lägre vid 12 månaders uppföljning i behandlingsgruppen än i placebogrupperna [165]. Skillnaden jämnades dock ut och var inte längre statistiskt signifikant vid 24 och 36 månaders uppföljning. I studien fick 9,1 procent i behandlingsgruppen och 17,1 procent i placebogrupperna återfall av måttligt till svår bäckensmärta under uppföljningstiden som i medeltal var 22 månader (ingen statistiskt signifikant skillnad) [165]. Bedömningen är att monofasiska p-piller jämfört med placebo eller ingen behandling mer effektivt minskar graden av menssmärta vid endometriosis och möjligen också har en positiv effekt på bäckensmärta, om det ges kontinuerligt. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt.

Tabell 6.3
Sammanställning
avseende monofasiska
p-pillers effekt på
olika typer av smärta
jämfört med placebo.

Population	Utfall	Behandling	Uppföljningstid	Antal deltagare (antal studier) Referens	Effekt (95 % KI)	
Ingen kirurgi, endometriom, endometrios, adenomyos	Menssmärta, symtom mätt med VAS	Cyklisk	Efter 4 mån behandling	96 (1 RCT) [146]	MD -1,86 (-2,78 till -0,94), p<0,0001	
		Kirurgisk åtgärd före medicinsk behandling	Cyklisk eller kontinuerlig	Efter 24 mån behandling	274 (1 RCT) [175]	Statistiskt signifikant skillnad, fördel p-piller oavsett cyklisk/kontinuerlig
			Kontinuerlig	6 mån efter avslutad behandling	148 (1 RCT) [178]	MD -0,90 (-1,35 till -0,45) p<0,001
	Menssmärta mätt som andel	Cyklisk eller kontinuerlig	Efter 24 mån behandling	274 (1 RCT) [175]	RD -0,23 (-0,48 till 0,03)	
Ingen kirurgi, endometriom, endometrios, adenomyos	Bäckensmärta, symtom mätt med VAS	Cyklisk	Efter avslutad behandling	96 (1 RCT) [146]	MD -0,19 (-1,17 till 0,79)	
		Kirurgisk åtgärd före medicinsk behandling	Kontinuerlig	≥14 mån efter avslutad 2-mån behandling	104 (1 RCT) [203]	Statistiskt signifikant skillnad, fördel p-piller
				6 mån efter avslutad 6-mån behandling	148 (1 RCT) [178]	Statistiskt signifikant skillnad, fördel p-piller
		Bäckensmärta, mätt som andel	Cyklisk eller kontinuerlig	Efter 24 mån behandling	239 (1 RCT) [175]	Ingen statistiskt signifikant skillnad varken för cyklisk eller kontinuerlig
		Djup samlags-smärta, symtom mätt med VAS	Cyklisk eller kontinuerlig	Efter 24 mån behandling	274 (1 RCT) [175]	Ingen statistiskt signifikant skillnad
			Kontinuerlig	12 mån efter avslutad behandling	148 (1 RCT) [178]	MD -0,30 (-0,77 till 0,17)
		Djup samlags-smärta, mätt som andel	Cyklisk eller kontinuerlig	Efter 24 mån behandling	274 (1 RCT) [175]	Inga statistiskt signifikanta skillnader
Sammanvägd smärta mätt som andel	Cyklisk	≥12 mån efter avslutad behandling	68 (1 RCT) [165]	RD -0,08 (-0,24 till 0,08)		

KI = Konfidensintervall; **MD** = Medelvärdeskillnad; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RD** = Riskskillnad; **VAS** = Visuell Analog Skala

Livskvalitet

En studie (148 deltagare) redovisar resultat avseende livskvalitet (formulär SF-36) och påvisar ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de som behandlats med monofasiska p-piller jämfört med placebo [178]. Däremot rapporterades förbättrad livskvalitet i båda grupperna efter kirurgisk behandling oavsett efterföljande hormonbehandling. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om hormonbehandling efter kirurgi med monofasiska p-piller förbättrar livskvalitet jämfört med placebo.

Recidiv av endometriom efter kirurgi följt av hormonbehandling eller placebo

Tre av fem studier (405 deltagare) rapporterar utfallet recidiv av endometriom [165,174,177]. I samtliga studier ställdes diagnosen endometriom med transvaginalt ultraljud en eller två gånger före laparoskopisk operation med avlägsnande av endometriomet med så kallad strippingteknik (förklaras närmare i Kapitel 2). Under uppföljningstiden gjordes transvaginalt ultraljud för att diagnostisera recidiv av endometriom. Deltagarna fick cyklisk [165,174] eller kontinuerlig [174,177] behandling med monofasiska p-piller eller med placebo. I en studie jämfördes cyklisk med kontinuerlig användning av p-piller [174]. Cyklisk och kontinuerlig behandling bedömdes vara för olika för att sammanvägas och ingår därför i två olika analyser.

De två studierna som jämförde kontinuerlig p-pillerbehandling med placebo kunde inte sammanvägas då de hade olika behandlings- och uppföljningstid [174,177]. I den ena studien (217 deltagare) mättes recidivfrekvensen av endometriom efter sex och 24 månaders behandling och påvisade statistiskt signifikant skillnad endast vid 24 månader [174]. I den andra studien (120 deltagare) fick deltagarna behandling i sex månader och recidivfrekvensen mättes sex månader efter avslutad hormonbehandling och påvisade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna [177]. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om kort- eller lång (24 månader) behandling med monofasiska p-piller påverkar recidivfrekvensen av endometriom efter kirurgiskt avlägsnande av endometriom.

De två studierna som jämförde cyklisk behandling med monofasiska p-piller med placebo kunde inte heller sammanvägas då de hade olika behandlings- och uppföljningstider [165,174]. I ena studien (n=68) fick deltagarna sex månaders behandling och uppföljning i minst 12 månader [165], i den andra studien (n=217) gavs behandling upp till 24 månader och effekten mättes vid sex månaders behandling samt vid avslutad behandling [174]. Båda studierna rapporterar dock ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan grupperna. Det vetenskapliga underlaget för att bedöma om cyklisk behandling med p-piller efter operation påverkar recidivfrekvensen av endometriom är otillräcklig.

Sammantaget visar alla studierna, oavsett behandlingstyp och uppföljningstid ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan p-pillerbehandling och placebo avseende recidiv av endometriom efter kirurgiskt avlägsnande av endometriom.

Biverkningar

Tre av studierna rapporterade biverkningar [146,178,203]. De vanligaste biverkningar var oregelbundna blödningar och viktökning, men huvudvärk, bröstspänning, illamående, minskad sexlust, depression, vaginal torrhet, akne samt illamående förekom också. Studierna rapporterade att biverkningarna tolererades väl [146,178,203].

Sammanfattning samtliga utfall

De studier som visat så god vetenskaplig kvalitet att de kan ingå i detta avsnitt är få och alltför olika i sitt utförande för att man säkert ska kunna uttala sig om effekten av behandlingen. Monofasiska p-piller har en statistiskt säkerställd effekt när det gäller att minska menssmärta hos individer med endometriosis, men i övrigt är resultaten osäkra. När det gäller recidiv av endometriom efter kirurgiskt avlägsnande av endometriom har ingen studie kunnat påvisa fördel med att behandla med p-piller över att behandla med placebo. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för samtliga utfall; resultat av evidensgradering för populationen som enbart genomgått kirurgisk diagnostik (Tabell 6.4) eller kirurgisk åtgärd (Tabell 6.5) före hormonbehandlingen visas nedan.

Tabell 6.4
Sammanställning av effekt och evidensstyrka för cyklisk behandling med monofasiska p-piller jämfört med placebo för populationen utan kirurgisk åtgärd före hormonbehandling.

Utfall	Antal deltagare (antal studier) Referens	Effekt MD (95 % KI)	Evidensstyrka
Menssmärta, symtom	96 (1) [146]	MD -1,86 (-2,78 till -0,94)	Otillräckligt* ⊕○○○
Bäckensmärta, symtom	96 (1) [146]	MD -0,19 (-1,17 till 0,79)	Otillräckligt* ⊕○○○

KI = Konfidensintervall; MD = Medelvärdeskillnad

* En studie. SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

Utfall	Uppföljningstid	Antal deltagare (antal studier) Referens	Effekt MD (95 % KI) RD (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag
Menssmärta	Efter 24 mån behandling	274 (1 RCT) [175]	Statistiskt signifikant skillnad, fördel p-piller	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
	6 mån efter avslutad behandling	148 (1 RCT) [178]	MD -0,90 (-1,35 till -0,45)	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Menssmärta, andel	Efter 24 mån behandling	274 (1 RCT) [175]	RD -0,23 (-0,48 till 0,03)	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Bäcken-smärta	6 mån efter avslutad 6 mån behandling	148 (1 RCT) [178]	Statistiskt signifikant skillnad fördel p-piller	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
	≥14 mån efter avslutad 2 mån behandling	104 (1 RCT) [203]	Statistiskt signifikant skillnad fördel p-piller	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
	Efter 24 mån behandling	274 (1 RCT) [175]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Bäcken-smärta, andel	Efter 24 mån behandling	274 (1 RCT) [175]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Djup samlags-smärta	Efter 24 mån behandling	274 (1 RCT) [175]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
	12 mån efter avslutad behandling	148 (1 RCT) [178]	MD -0,30 (-0,77 till 0,17)	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Djup samlags-smärta, andel	Efter 24 mån behandling	274 (1 RCT) [175]	Inga statistiskt signifikanta skillnader	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Sammanvägd smärta, andel	≥12 mån efter avslutad behandling	68 (1 RCT) [165]	RD -0,08 (-0,24 till 0,08)	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Livskvalitet (SF-36)	12 mån efter avslutad behandling	148 (1 RCT) [178]	Inga statistiskt signifikanta skillnader	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Recidiv av endometriom – kontinuerlig behandling jämfört med placebo eller ingen behandling	6 mån	142 (1 RCT) [174]	RD -0,12 (-0,47 till 0,22)	Otillräckligt ⊕○○○	-1 samstämmighet -2 precision
	24 mån	142 (1 RCT) [174]	RD -0,08 (-0,23 till 0,08)	Otillräckligt ⊕○○○	-1 samstämmighet -2 precision
	6 mån, behandling, uppföljning 6 mån senare	120 (1 RCT) [177]	RD -0,02 (-0,15 till 0,11)	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*

Tabell 6.5
Sammanställning av effekt och evidensstyrka för monofasiska p-piller jämfört med placebo eller ingen behandling för populationen med kirurgisk åtgärd före hormonbehandling.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6.5
fortsättning

Utfall	Uppföljningstid	Antal deltagare (antal studier) Referens	Effekt MD (95 % KI) RD (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag
Recidiv av endometriom – cyklisk behandling jämfört med placebo eller ingen behandling	6 mån behandling	110 (1 RCT) [174]	RD -0,14 (-0,31 till 0,03)	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
	6 mån behandling >12-mån uppföljning	70 (RCT) [165]	RD 0,03 (-0,07 till 0,12)	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*

KI = Konfidensintervall; MD = Medelvärdeskillnad; RD = Riskskillnad; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; SF-36 = The Short Form (36) Health Survey

* SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

Monofasiska p-piller; kontinuerlig jämfört med cyklisk behandling

Beskrivning av ingående studier

Totalt identifierades två italienska randomiserade studier (3 publikationer) på 311 personer [174,175] och 57 personer [164]. Deltagarna var mellan 18 och 40 år med endometriom (cyststorlek >3 cm) och hade tidigare inte genomgått operation för sin endometriom. I ena studien hade deltagarna måttlig till svår mens- eller bäckensmärta (≥ 4 VAS)[164], medan detta inte är beskrivet i den andra studien [174,175]. Deltagarna hade inte fått hormonbehandling sex månader innan studiestart [164,174,175]. I båda studierna genomgick deltagarna kirurgisk borttagning av endometriomen och all annan synlig endometriom innan cyklisk eller kontinuerlig behandling med monofasiska p-piller påbörjades. Behandlingstiden varierade mellan 6 [164] och 24 månader [174, 175] och uppföljningstiden var 6 till 24 månader. I studien av Seracchioli och medarbetare ingår delvis samma deltagare i de två artiklarna, skillnaden är att de har fortsatt att rekrytera deltagare från det att den första artikeln publicerades [174,175]. I de två artiklarna redovisas olika utfallsmått.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Smärtrecidiv

Studierna rapporterar smärtrecidiv mätt med VAS-skalan vid tidpunkterna 6, 12, 18, 24 månader [175] och efter 3, 6, 12, 24 månader [164]. I den ena studien redovisas utfallet som sammanvägd smärta (n=57) [164] medan de olika smärtyperna mens-, samlags- och bäckensmärta redovisas separat i den andra studien (n=179) [175]. Därför kan studierna inte sammanvägas (Tabell 6.6). Endast för menssmärta redovisas en statistiskt signifikant skillnad mellan dem

som fick cyklisk och kontinuerlig p-pillerbehandling, fördel för kontinuerlig användning. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om kontinuerlig användning av monofasiska p-piller är bättre än cyklisk användning, då det endast fanns en studie per smärtutfall.

Utfall	Behandlingstid	Antal deltagare Studier Referens	Resultat
Smärtrecidiv	6 mån	57 1 RCT [164]	P-piller: 17 % Placebo: 32 %, ingen statistiskt signifikant skillnad
Recidiv – menssmärta	24 mån	160 1 RCT [175]	p<0,0005, fördel kontinuerlig behandling
Recidiv – djup samlagssmärta	24 mån	160 1 RCT [175]	Ingen statistiskt signifikant skillnad
Recidiv – bäckensmärta	24 mån	160 1 RCT [175]	Ingen statistiskt signifikant skillnad

Tabell 6.6
Frekvensen av smärtrecidiv jämfört mellan kontinuerlig och cyklisk behandling med monofasiska p-piller efter kirurgisk borttagning av endometrium (cystor).

RCT = Randomiserad kontrollerad studie; VAS = Visuellt Analog Skala

Recidiv av endometrium efter kirurgi följt av hormonbehandling eller placebo

Båda studierna rapporterar recidivfrekvensen av endometrium. I studien av Muzii och medarbetare (n=57) [164] mättes recidivfrekvensen 12 månader efter operation det vill säga sex månader efter avslutad hormonbehandling, medan i den andra studien rapporteras utfallet efter 24 månaders hormonbehandling (n=148) [174]. Studierna var för olika för att sammanvägas. Båda studierna påvisar ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan cyklisk och kontinuerlig p-pilleranvändning efter 6 eller 24 månaders behandling (Tabell 6.7). Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det föreligger en skillnad i effekt på recidivfrekvensen av endometrium med kontinuerlig jämfört med cyklisk användning av p-piller efter 6 eller 24 månaders behandling. Detta då underlaget endast bestod av en studie per tidpunkt med begränsat antal deltagare (57 respektive 148 personer).

Författare År Referens	Antal deltagare	Tidpunkt efter kirurgin	Cyklisk	Kontinuerlig	P-värde
Muzii 2011 [164]	57	12 månader (6 månader efter avslutad hormonbehandling)	1/28 (3,6 %)	0/29	Inte signifikant
Seracchioli 2010 [174]	1 148	24 månader	11/75 (14,7 %)	6/73 (8,2 %)	Inte signifikant

Tabell 6.7
Andel med recidiv av endometrium, jämfört mellan kontinuerlig och cyklisk behandling med monofasiska p-piller.

Patientens nöjdhet med behandling

I en av studierna (57 deltagare) redovisas deltagarna nöjdhet med behandlingarna vid 6, 12 och 24 månader [164]. Vid sex månader, direkt efter avslutad hormonbehandling var alla deltagare i båda grupperna 100 procent nöjda eller mycket nöjda. Efter 12 månader (6 månader efter avslutad hormonbehandling) var 93 procent av dem som tog p-piller kontinuerligt jämfört med 82 procent av dem med cyklisk behandling nöjda eller mycket nöjda (ingen statistiskt signifikant skillnad). Däremot vid 24 månader var signifikant fler nöjda bland dem som tog p-piller kontinuerligt jämfört med cykliskt, 83 respektive 68 procent. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om det föreligger någon skillnad mellan behandlingarna då underlaget endast utgörs av en studie på 57 deltagare.

Biverkningar

Endast studien av Muzii och medarbetare rapporterar biverkningar [164]. Det är oklart om biverkningar systematiskt studerats i den andra studien [174,175]. Biverkningar som rapporterades var genombrottsblödningar samt huvudvärk, och det förelåg ingen skillnad mellan cyklisk och kontinuerlig behandling med monofasiska p-piller.

Sammanfattning samtliga utfall

Två randomiserade studier jämförde cyklisk med kontinuerlig p-pilleranvändning efter kirurgiskt borttagande av endometriom. De har olika behandlings- och uppföljningstid vilket gör att studierna inte kan sammanvägas. Det var endast för menssmärta som en signifikant skillnad rapporterades, fördel kontinuerlig behandling. Det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för samtliga utfall (Tabell 6.8).

Utfall	Uppföljningstid	Antal deltagare (antal studier) Referens	Effekt MD (95 % KI) RD (95 % KI)	Evidensstyrka
Smärtrecidiv	Oklart	57 (1 RCT) [164]	MD 0,44 (0,13 till 1,53)	Otillräckligt* ⊕○○○
Recidiv – menssmärta	24 månaders behandling	160 (1 RCT) [175]	p<0,0005, fördel kontinuerlig behandling	Otillräckligt* ⊕○○○
Recidiv – samlagssmärta	24 månaders behandling	160 (1 RCT) [175]	Ingen statistisk skillnad	Otillräckligt* ⊕○○○
Recidiv – bäckensmärta	24 månaders behandling	160 (1 RCT) [175]	Ingen statistisk skillnad	Otillräckligt* ⊕○○○
Recidiv – endometriom	6 månader efter avslutad 6-månaders behandling	57 (1 RCT) [164]	MD -0,04 (-0,13 till 0,06)	Otillräckligt* ⊕○○○
	24 månaders behandling	160 (1 RCT) [174]	Ingen statistisk skillnad	Otillräckligt* ⊕○○○
Patientens nöjdhet med behandling	6 månader efter operation	57 (1 RCT) [164]	100 % i båda grupperna	Otillräckligt* ⊕○○○
	12 månader efter operation		RD 0,11 (-0,06 till 0,28)	Otillräckligt* ⊕○○○
	24 månader efter operation		RD 0,09 (-0,01 till 0,18)	Otillräckligt* ⊕○○○

KI = Konfidensintervall; **MD** = Medelvårdesskillnad; **RD** = Riskskillnad; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie

* En studie. SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

Tabell 6.8
Sammanställning av effekt och evidensstyrka av kontinuerlig jämfört med cyklisk användning av monofasiska kombinerade p-piller för populationen som genomgått kirurgisk åtgärd.

Gestagener jämfört med placebo eller ingen behandling

Beskrivning av ingående studier

Totalt identifierades sju randomiserade studier [147,167,183,190,191,193,198] varav en var en multicenterstudie [183]. I två av studierna (n=88) hade deltagarna i kontrollgruppen fått ”expectant management” vilket vi tolkar som ingen behandling alls efter kirurgi [191,198]. Dessutom hade deltagarna i dessa två studier samt i studien av Tanmahasamut och medarbetare från år 2017 [190] genomgått kirurgisk behandling för sin endometriosis medan det i tre studier endast utfördes diagnostisk laparoskopi [147,183,193]. I studien av Osuga och medarbetare inkluderades kvinnor med adenomyos och diagnosen ställdes med ultraljud och MR [167]. Studierna var från Irland [147], Finland [193], Japan [167], Tyskland [183], Italien [183,198], Ukraina [183] och Thailand [190,191]. Deltagarna (n=506) fick behandling med 50 mg [147] (n=47) alternativt 100 mg (n=16) [193] Medroxi-progesteronacetat (MPA) dagligen, 2 mg Dienogest dagligen (n=132) [167,183], 0,075 mg Desogestrel dagligen (n=20) [190], Levonorgestrelinnehållande spiral (n=45) [191,198], placebotabletter (n=203) eller ingen behandling alls (n=43) i 3–6 månader. Värt att notera är att dosen som ges i studien av Telimaa och medarbetare (100 mg MPA/dag) är långt över den dos som normalt ges idag (10–40 mg MPA/dag) [193].

Deltagarna var mellan 18–45 år och hade endometriosis i stadium I–IV (gradering enligt r-ASRM) eller adenomyos [167].

Variationer i preparat, behandlingstid och uppföljning skiljer för mycket mellan studierna för att de ska kunna vägas samman helt och hållet. Vi grupperar dem efter om deltagarna genomgått kirurgisk åtgärd innan start av hormonbehandling eller inte, efter typ av gestagenbehandling (hormonspiral eller tablett) och efter behandlings- och uppföljningstid.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Smärta

De fyra studier som jämförde gestagenbehandling mot placebo och där deltagarna inte genomgått kirurgisk behandling redovisade effekter på smärta (sammanvägd smärta, bäcken- eller menssmärta) (387 deltagare) [147,167,183,193]. Två studier (221 deltagare) kunde sammanvägas i en narrativ analys då de båda redovisar utfallet förändring (symtom) av bäckensmärta [183,193]. De två studierna visar båda att gestagener i tablettform minskar smärtsymtom vid endometriosis i högre grad än placebo, statistiskt signifikant skillnad (Tabell 6.9) [183,193]. Telimaa och medarbetare (33 deltagare) redovisar också minskad bäckensmärta för gestagenbehandling efter tre och sex månaders behandling samt sex månader efter avslutad behandling [193] (Tabell 6.9). Bedömningen är att gestagenbehandling jämfört med placebo effektivt minskar bäckensmärta redan efter tre månaders behandling. Det vetenskapliga underlaget är begrän-

sat. Det fanns endast två studier med relativt litet deltagarantal vilket leder till avdrag i precision (–1). Den ena studien var inte opartisk [183] vilket innebär en möjlig risk för bias (–1). Dessutom var dosen i studien av Telimaa och medarbetare mycket högre än vad som normalt ges idag. Trots detta bedömde vi att ett helt avdrag för överförbarhet inte behövde göras (Tabell 6.9).

En studie (90 deltagare) rapporterar utfallet menssmärta [147]. Andelen individer med menssmärta var signifikant lägre för dem som fick gestagenbehandling jämfört med placebo, RD –0,53 (95 % KI, –0,70 till –0,35) [147] (Tabell 6.9). Det innebär att 530 färre kvinnor med menssmärta per 1 000, med en spridning på 350–700 färre, för dem som behandlats med gestagen jämfört med placebo. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, då det baserar sig på endast en studie med totalt 90 personer.

En studie med 66 deltagare som hade undersökt smärtförändring hos personer med adenomyos efter fyra månaders behandling med Dienogest rapporterade en statistiskt signifikant skillnad, MD –37,80 (95 % KI, –49,10 till –26,50), fördel gestagen behandling [167]. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt. Otillräckligt vetenskapligt underlag innebär att vi inte kan bedöma om behandlingen minskar smärtan.

Författare År Referens	Osuga 2017 [167]	Strowitzki 2010 [183]	Telimaa 1987 [193]	Harrison 2000 [147]
Population (antal)	Adenomyos (66 personer)	Endometriosis mild–svår (188 personer)	Endometriosis mild–måttlig (33 personer)	Endometriosis mild–svår (90 personer)
Behandling/ uppföljning	4 månader	3 månader	6 månader/ 3, 6 och 6 månader	3 månader
Menssmärta, andel utan förändring i symtom	–	–	–	RD –0,53 (95 % KI, –0,70 till –0,35) fördel gestagen
Bäckensmärta, andel	–	–	–	RD –0,07 (95 % KI, –0,22 till 0,08)
Bäckensmärta	–	p=0,002 fördel gestagen (VAS)	Signifikant skillnad vid alla tidpunkter (4-gradig skala)	–
Sammanvägd smärta (VAS), symtom	MD –37,80 (95 % KI, –49,10 till –26,50)	MD 12,3 (95 % KI, 6,4 till 18,1)	–	–

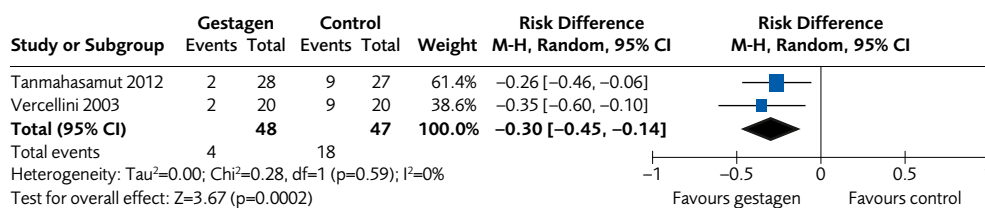
KI = Konfidensintervall; MD = Medelvärdeskillnad; RD = Riskskillnad; VAS = Visuell analog skala

Tabell 6.9
Effekt på olika typer
av smärta efter
gestagenbehandling
jämfört med placebo
eller ingen behandling.

I alla tre studier där deltagarna genomgått kirurgiskt ingrepp före hormonbehandling redovisas utfallet mens-, bäcken och djup samlagssmärta. Två av studierna var tillräckligt lika för att vägas samman i en narrativ analys [191,198].

Totalt ingick 95 deltagare där patienten fick en hormonspiral insatt efter kirurgisk åtgärd. Båda studierna använde VAS-skala och visade på minskad smärta av typen menssmärta ett år efter operationen jämfört med de personer som inte fick spiral insatt [191,198]. I studien av Vercellini och medarbetare fick 2 av 20 kvinnor i behandlingsgruppen jämfört med 9 av 20 personer i gruppen utan hormonell behandling tillbaka måttlig till svår menssmärta under uppföljningstiden. Motsvarande siffror för studien av Tanmahasamut och medarbetare var 2 av 28 i behandlingsgruppen jämfört med 9 av 27 i gruppen utan behandling RD $-0,30$ (95 % KI, $-0,45$ till $-0,14$) (Figur 6.1) [191,198].

Figur 6.1
Andelen som får tillbaka menssmärta vid uppföljningen jämfört mellan gruppen som fick hormonspiral och ingen behandling.



CI = Confidence interval; M-H = Mantel-Haenszel

För djupa samlagssmärter visar båda studierna ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan grupperna, medan resultaten för bäckensmärta var heterogena. Bedömningen är att hormonspiral jämfört med ingen behandling (eng. expectant management) minskar menssmärta. Det vetenskapliga underlaget för detta är begränsat. Deltagarna i en av de två studierna var oblidade och i kombination med ett subjektivt utfallsmått så innebär det en risk för bias.

Sammantaget gjorde vi avdrag med -1 för bias och överförbarhet. Vi gjorde även avdrag med -1 för precision på grund av att det endast fanns två studier med få deltagare (95 personer). För övriga typer av smärta (samlags- och bäckensmärta) är det vetenskapliga underlaget otillräckligt. För dessa två utfall fanns det samma problem med bias och överförbarhet (se ovan) (Tabell 6.10). För bäckensmärta tillkom avdrag för samstämmighet (-1) på grund av heterogena resultat. För samlagssmärta gjorde vi avdrag med -2 för precision på grund av narrativ analys i kombination med inga statistiskt signifikanta skillnader (Tabell 6.10).

I den tredje studien av Tanmahasamut från år 2017 (38 deltagare) fick hälften av deltagarna Desogestrel 0,075 mg eller placebo dagligen i sex månader efter kirurgisk åtgärd [190]. De personer som erhöll Desogestrel hade signifikant minskad menssmärta och bäckensmärta vid slutet av behandlingen jämfört med kontrollgruppen. Dock såg man ingen skillnad mellan grupperna när det gällde djup samlagssmärta [190]. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för samtliga utfall då det endast fanns en studie på totalt 38 deltagare.

Förändring av utbredning/stadium av endometrios

I studien av Harrison och medarbetare jämför man utbredningen av endometrios med laparoskopisk diagnostik före och efter en tolvveckorsbehandling med gestagen i tablettform (50 mg MPA dagligen) eller placebo. Den andra laparoskopin gjordes under de följande 12 veckorna efter avslutad hormonbehandling [147]. Totalt 90 personer genomgick den andra laparoskopin, och man såg ingen statistisk skillnad i stadium av endometrios enligt r-ASRM. Däremot hade 19 personer i placebogruppen gått från att ha endometriosförändringar till att inte ha några synliga förändringar under behandlingstiden [147]. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Livskvalitet

Tre studier redovisar utfallet livskvalitet (formulär SF-36) [167,183,191]. För populationen som inte genomgått operation före hormonbehandlingen påvisade studien av Strowitski och medarbetare inga statistiskt signifikanta skillnader mellan behandlingarna (188 deltagare) [183]. I studien av Osuga och medarbetare (67 deltagare) redovisades det statistiskt signifikant lägre kroppslig smärta i gruppen som fick aktiv behandling [167]. De två studierna kunde inte sammanvägas då populationerna skilde sig åt (adenomyos [167] respektive endometrios [183]).

För populationen som först genomgått kirurgisk åtgärd för endometrios redovisas statistiskt säkerställd förbättrad livskvalitet för dem som postoperativt behandlades med hormonspiral (51 deltagare) [191].

Då populationerna är olika i samtliga studier är underlaget otillräckligt för att sammantaget kunna bedöma gestagens effekt jämfört med placebo avseende livskvalitet.

Biverkningar

Alla sju studierna rapporterade biverkningar [147,167,183,190,191,193,198]. Biverkningar var bland annat genombrottsblödningar, viktuppgång, irritabilitet, dålig hy, trötthet, illamående och bröstspänningar. Dessa biverkningar var vanligare i interventionsgruppen och får ses som förväntade vid användning av gestagen preparat. En studie undersökte biverkningen depression och där såg man ingen skillnad mellan grupperna [183].

Sammanfattning av samtliga utfall

De studier som visat så god vetenskaplig kvalitet att de kan ingå i detta avsnitt är få och alltför olika i sitt utförande för att man säkert ska kunna uttala sig om effekten av behandlingen. Gestagenbehandling med hormonspiral visar en statistiskt säkerställd effekt när det gäller att minska menssmärta hos personer med endometrios, och gestagen i tablettform minskar bäckensmärta mer effektivt än placebo. I övrigt är resultaten osäkra (Tabell 6.10 och 6.11).

Tabell 6.10
Summering av effekt och evidensstyrka för populationen med endast kirurgisk diagnostik före hormonbehandling; gestagen jämfört med placebo.

Utfall	Upp-följning	Antal deltagare (antal studier) Referens	Sammanvägd effekt RD (95 % KI)	Absolut effekt	Evidensstyrka	Avdrag
Mens-smärta, andel utan förändring i symtom	Efter 3 månaders behandling	90 (1 RCT) [147]	RD -0,53 (95 % KI, -0,70 till -0,35) fördel gestagen	Oklart	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Bäcken-smärta, andel	Efter 3 månaders behandling	90 (1 RCT) [147]	RD -0,07 (95 % KI, -0,22 till 0,08)	Oklart	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Bäcken-smärta, symtom	Efter 3 månaders behandling	221 (2 RCT) [183,193]	Båda studierna visar på statistiskt signifikant skillnad, fördel gestagen	Minskad bäcken-smärta	Begränsat ⊕⊕○○	-1 studie-kvalitet ¹ -1 precision ²
	Efter 6 månaders behandling	33 (1 RCT) [193]	Statistiskt signifikant skillnad, fördel gestagen	Oklart	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
	6 månader efter avslutad 6 månaders behandling	33 (1 RCT) [193]	Statistiskt signifikant skillnad, fördel gestagen	Oklart	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Smärt-symtom endometriosis	Efter 3 månaders behandling	188 (1 RCT) [183]	Statistiskt signifikant skillnad, fördel gestagen	Oklart	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Smärt-symtom adenomyos	Efter 4 månaders behandling	66 (1 RCT) [167]	Statistiskt signifikant skillnad, fördel gestagen	Oklart	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Livskvalitet endometriosis	Efter 3 månaders behandling	188 (1 RCT) [183]	Ingen statistisk skillnad	Oklart	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Livskvalitet adenomyos	Efter 4 månaders behandling	66 (1 RCT) [167]	Statistiskt signifikant skillnad, fördel gestagen	Oklart	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Endo-metriosis förändring stadium och utbredning	Efter 3 månaders behandling	90 (1 RCT) [147]	Ingen statistisk skillnad	Oklart	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*

KI = Konfidensintervall; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RD = Riskskillnad

* SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

¹ Forskare inte opartiska eller oklart hur det förhåller sig.

² Endast två studier och få deltagare i kombination med narrativ analys.

Utfall/typ av behandling	Antal deltagare (antal studier) Referens	Sammanvägd effekt	Absolut effekt per 1 000	Evidensstyrka	Avdrag
Menssmärta/ hormonspiral	95 (2 RCT) [191,198]	RD -0,30 (95 % KI, -0,45 till -0,14)	300 färre med mens- smärta (140–450 färre)	Begränsat ⊕⊕○○	-1 studie- kvalitet och överförbarhet ¹ -1 precision ²
Menssmärta, symtom/ Desogestrel	38 (1 RCT) [190]	Statistiskt signifikant skillnad, fördel Desogestrel	–	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Bäcken- smärta, symtom/ hormonspiral	95 (2 RCT) [191,198]	Heterogena resultat	–	Otillräckligt ⊕○○○	-1 studiekvalitet -1 heterogenitet ³ -2 precision ⁴
Bäcken- smärta, symtom/ Desogestrel	38 (1 RCT) [190]	Statistiskt signifikant skillnad, fördel Desogestrel	–	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Djup samlags- smärta, symtom/ hormonspiral	95 (2 RCT) [191,198]	Båda studierna visar ingen statistiskt signifikant skillnad	–	Otillräckligt ⊕○○○	-2 precision ⁴ -1 studiekvalitet och överför- barhet ²
Djup samlags- smärta, symtom/ Desogestrel	38 (1 RCT) [190]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	–	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Livskvalitet	51 (1 RCT) [191]	p=0,014, fördel hormonspiral	–	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*

KI = Konfidensintervall; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RD = Riskskillnad

* SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

¹ Endast ena studien blindad och subjektivt mått samt för kort uppföljningstid.

² Narrativ analys i kombination med mycket få deltagare men båda studierna visar på statistiskt signifikant effekt och därav bara -1.

³ Heterogent resultat.

⁴ Narrativ analys i kombination med få studier och få deltagare.

Tabell 6.11
Summering av effekt och evidensstyrka för populationen som genomgått kirurgisk åtgärd före hormonbehandling, gestagen jämfört med placebo.

Gestagener jämfört med monofasiska p-piller

Beskrivning av ingående studier

Totalt identifierades fyra randomiserade studier [122,179,197,199]. I en av studierna på totalt 57 patienter med adenomyos hade diagnosen ställts med hjälp av ultraljud innan hormonbehandlingen [179]. Deltagarna i de tre övriga studierna hade genomgått kirurgisk behandling innan hormonbehandlingen och hade endometriosis stadium III–IV, totalt 230 patienter [122,197,199]. Studierna var från Egypten [179], Italien [197,199] och Thailand [122]. Deltagarna var mellan 18 och 45 år gamla och fick behandling med injektion Depo-Provera (Medroxiprogesteronacetat) var 12:e vecka i 24 veckor (n=39) [122], monofasiska p-piller kontinuerligt (n=140) i 24 veckor till 12 månader [122,197,199], Levonorgestrelinnehållande spiral i sex månader (n=29) [179], monofasiska p-piller cykliskt (n= 28) i sex månader [179], Cyproteronacetat 12,5 mg/dag i sex månader (n=39) [197] eller Noretindronacetat 2,5 mg/dag (n=40) i 12 månader [199].

Trots variationer i dos, preparat, behandlingstid och uppföljningstid gjorde vi bedömningen att studierna där populationerna genomgått kirurgisk åtgärd innan hormonbehandling var tillräckligt lika för att kunna vägas samman, då gestagenbehandlingarna i dessa tre studier kan anses vara likvärdiga i daglig dos.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Smärta

Alla fyra studier har studerat effekten på smärta, men redovisade data på olika sätt vilket gör att de inte kan sammanvägas i en metaanalys. Shaaban och medarbetare visade att hormonspiralen vid adenomyos hade bättre effekt på smärta än cyklisk behandling med monofasiska p-piller, statistiskt signifikant skillnad (57 deltagare, mätt med VAS-skala) [179]. För populationen som genomgått kirurgisk åtgärd innan hormonbehandling visar alla tre studierna (164 deltagare) på ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna för djup samlagsmärtla och bäckensmärtla. När det gäller menssmärtla så visar två studier på ingen statistiskt säkerställd skillnad (153 deltagare, mätt med Biberoglu & Behrmans skala (B&B-skala) och VAS-skala respektive enbart B&B) [197,199], medan studien av Cheewadhanaraks och medarbetare visade att patienter som fick Depo-Provera rapporterade mindre menssmärtla vid 24-veckors uppföljningen än de som fick kontinuerliga monofasiska p-piller (77 deltagare, mätt med B&B och VAS-skala) [122].

Bedömningen är att för populationen som genomgått kirurgisk åtgärd innan hormonbehandlingen så verkar gestagenbehandling och monofasiska p-piller vara likvärdiga för att minska bäcken- och samlagsmärtla. Det vetenskapliga underlaget för detta är begränsat. Dels var deltagarna inte blindade och i kombination med ett subjektivt utfallsmått kan detta leda till övertolkning av resul-

tat, varför vi gjorde ett avdrag med -1 för bias (studiekvalitet). Vi gjorde även avdrag för precision (-1) grund av få deltagare (164 deltagare) samt att det är narrativ analys utan signifikanta skillnader, vilket innebär en osäkerhet. Begränsat vetenskapligt underlag betyder att det finns en osäkerhet kring resultatet. För utfallet menssmärta är det vetenskapliga underlaget otillräckligt. Förutom ovanstående avdrag blir det även avdrag med -1 för heterogenitet då studierna visade på olika resultat. För populationen som enbart genomgått kirurgisk diagnostik så är det vetenskapliga underlaget otillräckligt.

Livskvalitet

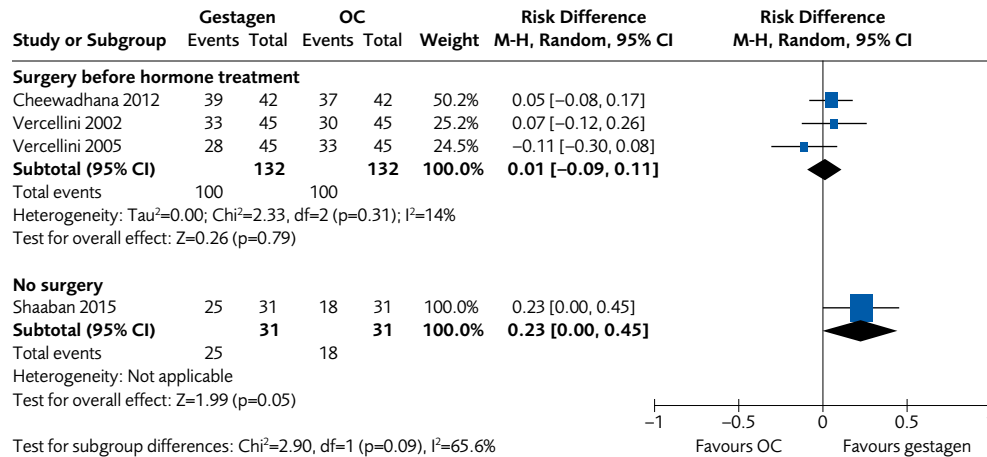
Endast en studie redovisar resultat av behandling på livskvalitet (formuläret SF-36). Populationen hade genomgått kirurgisk behandling innan hormonbehandling och effekten på livskvalitet mättes efter sex månaders behandling (75 personer) [197]. Studien visar ingen signifikant skillnad mellan grupperna för någon av delarna som ingick i formuläret.

Då endast en studie hade studerat effekten av behandling på livskvalitet är underlaget otillräckligt för att kunna jämföra effekten på livskvalitet av gestagener med den av monofasiska p-piller, det vill säga det är oklart om behandlingarna är likvärdiga eller inte avseende effekt på livskvalitet.

Patients nöjdhet med behandling

Alla fyra studierna rapporterar patientens nöjdhet med behandlingen [122, 179, 197, 199]. Studien på populationen som endast fått hormonbehandling (57 deltagare) antingen med gestagener eller monofasiska p-piller visar på ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan grupperna, RD 0,23 (95 % KI, 0 till 0,45) (Figur 6.2) [179]. Det innebär att 230 fler per 1 000 är nöjda, med en spridning på 0 till 450 fler per 1 000. Sammanvägningen av de tre studierna gjorda på populationer (264 personer) som genomgått kirurgisk behandling innan hormonbehandling visar inte heller på en statistiskt signifikant skillnad i patienternas nöjdhet, RD 0,01 (95 % KI, $-0,09$ till 0,11) (Figur 6.2). Det innebär att tio fler i gruppen som fick gestagenbehandling per 1 000 var nöjda med behandlingen jämfört med de som fick monofasiska p-piller (spridning 90 färre till 110 fler per 1 000). Bedömningen är att gestagener och monofasiska p-piller är likvärdiga när det gäller patientnöjdhet med behandlingen efter kirurgisk åtgärd. Det vetenskapliga underlaget för detta är begränsat. Dels var deltagarna inte blindade och i kombination med ett subjektivt utfallsmått kan detta leda till risk för övertolkning av resultat, varför vi gjorde ett avdrag med -1 för bias (studiekvalitet). Vi gjorde även avdrag med -1 för heterogenitet då studierna visade på olika resultat även om konfidensintervallen överlappar. Begränsat vetenskapligt underlag innebär att det finns en osäkerhet kring resultatet. Det finns risk för att nya studier kan visa andra resultat. För populationen som enbart genomgått kirurgisk diagnostik (inte kirurgisk behandling) så är det vetenskapliga underlaget otillräckligt då det endast fanns en liten studie (62 personer).

Figur 6.2
Patientens nöjdhet med behandlingen med gestagen jämfört med monofasiska p-piller (OC).



CI = Confidence interval; M-H = Mantel-Haenszel

Biverkningar

De tre studierna i vilka deltagarna genomgått kirurgisk behandling innan hormonbehandling rapporterade biverkningar [122,197,199]. Skillnaderna mellan grupperna var små och inte statistiskt signifikanta. Biverkningar som rapporterades var genombrottsblödningar, viktuppgång, irritabilitet, nedstämdhet och dålig hy (gestagenmetod) respektive genombrottsblödningar, viktuppgång, illamående, nedstämdhet, och bröstspänningar (monofasiska p-piller).

Sammanfattning av samtliga utfall

För patienter med adenomyos verkar hormonspiralen ha större effekt på bäckensmärta än monofasiska p-piller, men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt (Tabell 6.12). Monofasiska p-piller och gestagener tycks ha likvärdig effekt på bäckensmärta och djup samlagssmärta efter kirurgi (Tabell 6.13). Det vetenskapliga underlaget är begränsat. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt avseende om effekten av monofasiska p-piller och gestagenbehandling på menssmärta och livskvalitet efter kirurgi skiljer sig (Tabell 6.13).

Tabell 6.12
Summering av effekt och evidensstyrka för populationen med endast kirurgisk diagnostik före hormonbehandling; gestagener jämfört med monofasiska p-piller.

Utfall	Antal deltagare (antal studier) Referens	Effekt MD (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag
Bäckensmärta symtom	57 (1 RCT) [179]	MD -2,22 (-2,72 till -1,72), fördel hormonspiral	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*

KI = Konfidensintervall; MD = Medelvärdeskillnad; RCT = Randomiserad kontrollerad studie

* SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

Utfall	Antal deltagare (antal studier) Referens	Sammanvägd effekt	Absolut effekt	Evidensstyrka	Avdrag
Menssmärta symtom	230 (3 RCT) [122,197,199]	Heterogena resultat	Oklart	Otillräckligt ⊕○○○	-1 studiekvalitet ¹ -1 precision ² -1 samstämmighet ³
Bäcken-smärta symtom	164 (3 RCT) [122,197,199]	Alla tre studier visar ingen signifikant skillnad mellan grupperna	Likvärdiga	Begränsat ⊕⊕○○	-1 studiekvalitet ¹ -1 precision ²
Djup samlags-smärta symtom	180 (3 RCT) [122,197,199]	Alla tre studier visar ingen signifikant skillnad mellan grupperna	Likvärdiga	Begränsat ⊕⊕○○	-1 studiekvalitet ¹ -1 precision ²
Livs-kvalitet	75 (1 RCT) [197]	Ingen signifikant skillnad i någon domän mellan grupperna	Oklart	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

* SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

¹ Oblindat (deltagarna) i kombination med ett subjektivt utfallsmått.

² Narrativ analys i kombination med få studier och litet antal deltagare.

³ Heterogena resultat det vill säga två studier visar ingen statistiskt signifikant skillnad medan den tredje studie redovisar statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna.

Tabell 6.13

Summering av effekt och evidensstyrka för populationen som genomgått kirurgisk åtgärd före hormonbehandlingen; gestagener jämfört med monofasiska p-piller.

GnRH-agonist jämfört med placebo eller ingen behandling

Beskrivning av ingående studier

Totalt identifierades 14 artiklar; 13 randomiserade studier [113,114,119,121,129,131,150,159,163,169,177,178,196] och en kontrollerad studie [206]. I tio av studierna fick kontrollgruppen placebo [119,129,131,150,159,163,169,177,178,206], medan kontrollgruppen fick ingen behandling i en studie [114] och "expectant management" i två studier [121,196]. Vi tolkar expectant management som ingen medicinsk behandling. I en studie studerades effekten av enbart hormonbehandling, enbart kirurgisk behandling eller kombinationen kirurgisk och hormonbehandling [113].

Deltagarna hade genomgått endast kirurgisk diagnostik i fyra studier [119,129,163,206] medan i nio av studierna hade de genomgått kirurgisk behandling innan hormonbehandlingen [114,121,131,150,159,169,177,178,196]. I en studie hade några fått kirurgisk behandling och andra endast kirurgisk diagnostik innan den medicinska behandlingen [113].

Individerna var mellan 18 och 47 år och hade endometriosis i stadium III–IV (gradering enligt r-ASRM). Studierna var från USA [129,150,163], Sverige

[119], Tyskland [113], Italien [114,121,159,169,177,178,196,206] och Belgien [131].

I fem studier där deltagaren fått kirurgisk behandling före hormonbehandling fick 316 personer GnRH-agonist som depotpreparat i injektionsform (goserelin, triptorelin eller leuprorelin) varje månad alternativt via nässpray dagligen (nafarelin) i sex månader med uppföljning i 6–24 månader [114,150,177,178,196]. I fyra studier med totalt 257 personer gavs hormonbehandling i tre månader som injektion (leuprorelin eller triptorelin) varje månad eller som nässpray (nafarelin) dagligen innan utvärdering med uppföljning i 6–60 månader [113,121,159,169]. I studien av Donnez och medarbetare fick 40 deltagare behandling med depotpreparat i injektionsform (goserelin) varje månad i tre månader [131].

I tre av fyra studier där deltagarna inte genomgått kirurgisk behandling före hormonbehandlingen fick 162 personer GnRH-agonist som depotpreparat i injektionsform (leuprorelin, triptorelin eller goserelin) varje månad i sex månader med uppföljning i 6–12 månader [119,129,206]. I den fjärde studien var behandlingstiden (leuprorelin varje månad) tre månader med uppföljning i 12 månader [113]. Miller och medarbetare studerade effekter och bieffekter hos 60 personer under första behandlingsmånaden med injektion leuprorelin i depotform [163].

Studierna skiljer sig något åt vilket gör att vi anser att de inte kan vägas samman helt och hållet. Till exempel grupperas de in efter om deltagarna genomgått kirurgisk åtgärd före hormonbehandlingen eller inte.

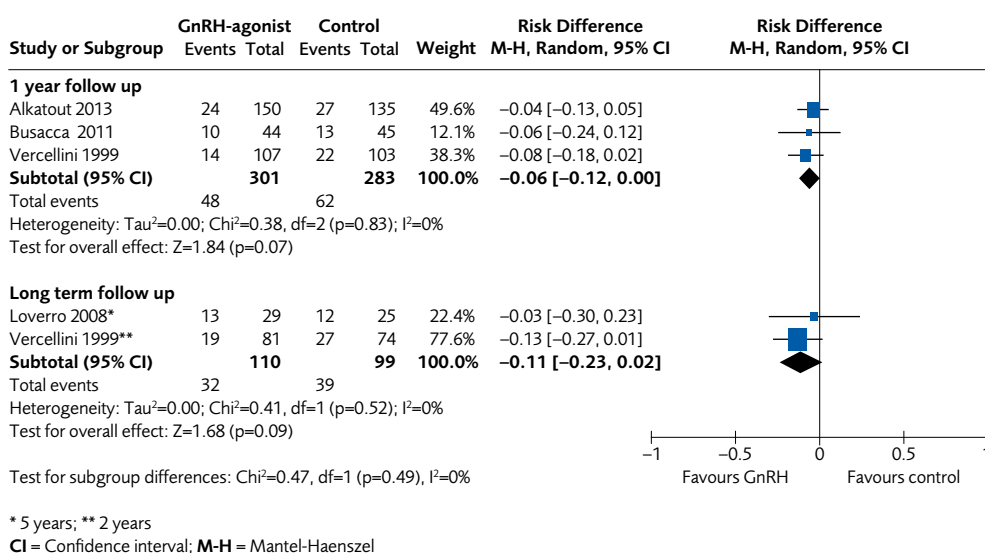
Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Smärta

Nio studier rapporterade data gällande smärta [113,114,119,121,129,150,159,169,196], varav sju där population genomgått kirurgisk behandling för sin endometrios och därefter i direkt anslutning påbörjat hormonbehandlingen [113,114,121,150,159,169,196]. I fem av dessa sju studier presenterades andelen som fick recidiv av smärta (623 deltagare) [113,114,121,159,196], varav en redovisar utfall för de tre smärtyperna (mens-, djup samlags- och bäckensmärta) separat [113]. Smärta mättes med hjälp av B&B-skalan i fyra av studierna [114,121,159,196] medan det är oklart vilken skala som användes i den femte studien [113]. Trots olikheter i behandlingstid (2–6 månader) bedömdes fyra studier tillräckligt lika för att sammanvägas [113,121,159,196]. Sammanvägningen (584 personer) visar ingen statistiskt signifikant skillnad i smärtrecidiv vid ett års uppföljningen, RD $-0,06$ (95 % KI, $-0,12$ till $0,00$) (Figur 6.3). Detta innebär att 60 färre individer per 1 000 får återfall av smärta i den GnRH-behandlade gruppen jämfört med ingen behandling, med en spridning på 0 till 120 färre per 1 000. Bedömningen är att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna bedöma om GnRH-agonistbehandling efter operation jämfört med ingen behandling minskar risken för smärtrecidiv, det vill säga vi kan inte avgöra om GnRH-agonist har effekt eller inte. Vi gjorde avdrag för bias på grund av oblindade deltagare i kombination med subjektivt

utfallsmått samt oklar randomiseringsprocess i en av tre studier (-2). Det blev även avdrag för precision på grund av brett konfidensintervall (-1).

Vid långtidsuppföljningen (2–5 år), totalt 209 personer, visar sammanvägningen ingen statistiskt signifikant skillnad, RD -0,11 (95 % KI, -0,23 till 0,02) (Figur 6.3) [159,196]. Detta innebär att 110 färre individer med smärtrecidiv per 1 000, fördel GnRH-agonistbehandling, med en spridning på 230 färre till 20 fler individer med smärtrecidiv i GnRH-agonistgruppen. I båda studierna användes B&B-skalan. Bedömningen är att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna bedöma om behandling med GnRH-agonist minskar risken för smärtrecidiv jämfört med placebo efter 2–5 år. Då deltagarna inte var blindade i kombination med subjektivt utfallsmått samt oklarheter i allokeringsprocessen, vilket gör att det finns risk för övertolkning av resultaten, gjordes ett avdrag med -2 för bias. Vi gjorde även avdrag för precision med -2 då konfidensintervallet var brett, skillnaderna inte statistiskt signifikanta och endast två studier.



Figur 6.3
Andelen med smärtrecidiv jämfört mellan GnRH-agonist och placebo vid kort (1 års uppföljning) och vid långtidsuppföljning (2 år eller längre).

Två studier (146 individer) mätte förändring i smärtsymtom efter operation med efterföljande hormonbehandling. Smärtan mättes antingen med B&B-skalan [150] eller VAS-skalan [169]. Deltagarna fick behandling i tre månader [169] eller sex månader [150] med en uppföljning på 12–24 månader efter operation. I studien av Hornstein och medarbetare hade de personer som fick behandling med GnRH-agonist statistiskt säkerställd lägre sammanvägd smärta än de som fick placebo efter sex månaders behandling. Denna skillnad kvarstod inte efter ytterligare sex månaders uppföljning efter avslutad hormonbehandling. I studien av Parazzini och medarbetare såg man ingen skillnad mellan grupperna 12 månader efter kirurgisk behandling som hade efterföljts av tre månaders behandling med GnRH-agonist eller placebo [169]. Då studierna använt olika skalor för att mäta smärta kan de inte sammanvägas. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

För de tre studier (198 deltagare) där deltagarna inte genomgått kirurgisk behandling för sin endometriosis före hormonbehandlingen, mättes grad av smärta med hjälp av VAS- [119,163] eller B&B-skalan [129]. I studien av Bergqvist och medarbetare redovisades även andelen med djup samlags- eller bäckensmärta [119] under och efter sex månaders behandling med GnRH-agonist eller placebo. Studierna kunde inte vägas samman i en metaanalys då de redovisade data på olika sätt. En studie påvisade statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna för utfallet sammanvägd smärta med fördel GnRH-agonist redan efter två månaders behandling [119]. Den visade även att andelen med djup samlags- eller bäckensmärta var signifikant lägre i gruppen som fick GnRH-agonistbehandling än i gruppen som fick behandling med placebo. Studien av Miller och medarbetare studerade effekter och bieffekter enbart under första behandlingsmånaden med GnRH-agonist [163]. Den tredje studien redovisar också resultat för de tre olika smärtyperna under och efter sex månaders behandling med GnRH-agonist eller placebo [129]. Den påvisar statistiskt signifikant minskade symtom av mens- och bäckensmärta med GnRH-agonistbehandling ($p < 0,001$ respektive $p < 0,005$) direkt efter avslutad sexmånaders behandling och vid uppföljning fyra veckor senare medan ingen skillnad förelåg i djup samlagssmärta [129].

Det vetenskapliga underlaget blir otillräckligt då studierna inte kunde vägas samman, eftersom de använt olika skalor, olika utfall (sammanvägd smärta eller uppdelat på de tre smärtyperna), och har lika uppföljningstid.

Recidiv av endometriom efter kirurgi följt av hormon- eller placebobehandling

Tre studier redovisar utfallet recidiv av endometriom men har olika behandlings- och uppföljningstid vilket gör att de inte kan sammanvägas [131,159,177].

I studien av Donnez och medarbetare från år 1994 ställdes diagnosen endometriom i samband med laparoskopisk operation och man åtgärdade cystan genom att dränera den. Studien inkluderade 80 personer med endometriom. Hälften av deltagarna fick fyra doser injektion Goserelin var fjärde vecka medan den andra gruppen inte fick någon behandling alls postoperativt. Efter 12 veckors behandling gjordes en ny laparoskopi. I gruppen som fick behandling med GnRH-agonist hade cystan minskat med i genomsnitt 52 procent och i gruppen utan behandling hade cystorna inte minskat alls [131].

I studien av Sesti och medarbetare åtgärdades cystan genom excision med strippingteknik och man gjorde nytt ultraljud efter 18 månader för att upptäcka eventuella cystecidiv. Studien inkluderade 65 deltagare som fick GnRH-agonist i sex månader postoperativt och lika många som fick placebo. Vid uppföljning 18 månader efter kirurgin var det ingen statistiskt signifikant skillnad i recidiv mellan grupperna [177].

I studien av Loverro och medarbetare gjordes transvaginalt ultraljud före operationen, endometriomet avlägsnades vid laparoskopisk kirurgi genom excisionsteknik och man gjorde upprepade ultraljud under uppföljningstiden för att hitta

recidiv av endometriom. Trettiofem individer med endometriom fick antingen GnRH-agonist i tre månader efter kirurgi eller placebo. Vid uppföljningen efter fem år fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna (4 av 19 i behandlingsgruppen jämfört med 2 av 16 i placebogrupperna) [159].

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna bedöma om GnRH-agonistbehandling minskar risken för recidiv av endometriom, vid kort- eller långtidsuppföljning, eftersom antalet studier är för litet och studierna för olika för att kunna sammanvägas.

Förändring i stadium/utbredning av endometriosis

Tre studier jämförde mängden synliga endometriosisförändringar vid laparoskopi före och efter 3–6 månaders GnRH-agonistbehandling det vill säga en andra laparoskopi gjordes efter avslutad hormonbehandling. I studien av Bergqvist och medarbetare minskade omfattningen av endometriosisförändringarna med 50 procent i behandlingsgruppen, och ökade med 17 procent i placebogrupperna [119]. Bulletti och medarbetare visade en minskad r-ASRM-poäng med 55,5 procent i behandlingsgruppen jämfört med 12,7 procent i placebogrupperna [206]. I studien av Alkatout och medarbetare hade 55 procent av deltagarna som enbart fått kirurgisk behandling ingen synlig endometriosis vid andra laparoskopin jämfört med 60 procent av deltagarna som fått kirurgi och därefter hormonbehandling. För de personer som enbart fick hormonbehandling var 50 procent fria från synliga endometriosisförändringar vid den andra laparoskopin [113].

Livskvalitet

Två studier redovisar effekten av behandling på livskvalitet mätt med formuläret SF-36 (200 deltagare) [114,163]. I studien av Miller och medarbetare studerade man effekten på endometriosisrelaterad smärta och livskvalitet under första månaden med behandling med GnRH-agonist respektive placebo hos individer med kirurgiskt verifierad endometriosis. Det var oklart om de fått kirurgisk behandling för sin endometriosis tidigare. Studien visade att de personer som fick GnRH-agonist hade mer smärtor och sämre livskvalitet under första behandlingsmånaden än de som fick placebo ($p < 0,0001$). I studien av Angioni och medarbetare hade 80 deltagare genomgått kirurgi för djup endometriosis där man lyckats avlägsna all synlig endometriosis. Därefter fick hälften ingen hormonbehandling och hälften fick GnRH-agonistbehandling i sex månader. Man mätte livskvalitet före operation och 12 månader efter operation och såg ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt då dessa två studier är för olika för att kunna vägas samman.

Sammanfattning av samtliga utfall

Det är oklart om GnRH-agonistbehandling minskar endometriosisrelaterad smärta hos personer som genomgått kirurgisk behandling i direkt anslutning till hormonbehandlingen, det vill säga vi kan inte avgöra om GnRH-agonist har effekt eller inte, varken på kort eller lång sikt.

När det gäller populationen som inte genomgått kirurgisk behandling visar enstaka studier en fördel för GnRH-agonistbehandling under och direkt efter en sexmånadersbehandling avseende mens- och bäckensmärta. Ingen studie har visat att frekvensen recidiv av endometriom är lägre efter behandling med GnRH-agonist än med placebo. Det vetenskapliga underlaget för samtliga utfall är otillräckligt oavsett om individerna i studiepopulationen enbart genomgått kirurgisk diagnostik (Tabell 6.14) eller kirurgisk åtgärd före hormonbehandlingen (Tabell 6.15). Ingen av studierna hade studerat utfallet bentäthet.

Tabell 6.14
Sammanställning över effekten av GnRH-agonist jämfört med placebo eller ingen behandling för populationen som inte genomgått kirurgisk behandling före hormonbehandling.

Utfall	Uppföljningstid	Antal deltagare (antal studier) Referens	Effekt	Evidensstyrka
Mens- och bäckensmärta, symtom (B&B)	4 veckor efter avslutad behandling	51 (1 RCT) [129]	Signifikant minskad smärta. Fördel GnRH-agonist	Otillräckligt* ⊕○○○
Djup samlagssmärta, symtom (B&B)			Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt* ⊕○○○
Sammanvägd smärta, symtom (VAS)	1 månad	120 (1 RCT) [163]	Statistiskt signifikant ökad smärta i GnRH-agonist gruppen under första behandlingsmånaden	Otillräckligt* ⊕○○○
	2–6 månader	46 (1 RCT) [119]	Statistiskt signifikant minskad smärta. Fördel GnRH-agonist	Otillräckligt* ⊕○○○
Andel med djup samlags- eller bäckensmärta	2–6 månader	46 (1) [119]	Färre med smärta, statistiskt signifikant. Fördel GnRH-agonist	Otillräckligt* ⊕○○○
Livskvalitet (SF-36)	1 månad	120 (1) [163]	Sämre livskvalitet med GnRH-agonist under första behandlingsmånaden	Otillräckligt* ⊕○○○

B&B = Biberoglu & Behrman-skalan; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **VAS** = Visuell Analog Skala; **GnRH-agonist** = Gonadotropin Releasing Hormone-agonist; **SF-36** = The Short Form (36) Health Survey

* En studie. SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

Utfall	Uppföljningstid	Antal deltagare (antal studier) Referens	Effekt MD/SMD/RR/RD (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag
Smärtrecidiv, andel (B&B)	1 år	584 (3 RCT) [113,121,196]	RR 0,73 (0,52 till 1,03) 60 färre (0 till 120 färre) per 1 000	Otillräckligt ⊕○○○	-2 bias -1 precision
	2-5 år	200 (2 RCT) [159,196]	RR 0,75 (0,52 till 1,10) 110 färre (20 fler till 230 färre)	Otillräckligt ⊕○○○	-2 bias -2 precision
Smärta symptom¹	6-9 månader	VAS 75 (1 RCT) [169]	VAS MD -0,40 (-1,48 till 0,68)	Otillräckligt ⊕○○○	En studie* per skala
		B&B 93 (1 RCT) [150]	B&B MD -0,10 (-2,44 till 2,24)		
Recidiv av endometriom	3 månader	80 (1 RCT) [131]	52 % minskad cyststorlek jämfört med oförändrad storlek	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
	18 månader (6 månaders behandling)	65 (1 RCT) [177]	(p=0,316)	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
	5 år (3 månaders behandling)	35 (1 RCT) [159]	RD 0,09 (-0,16 till 0,33)	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*

Tabell 6.15
Sammanställning över effekten av GnRH-agonist jämfört med placebo eller ingen behandling för populationen som genomgått kirurgisk åtgärd före hormonbehandling.

B&B = Biberoglu & Behrman-skalan; **KI** = Konfidensintervall; **MD** = Medelvårdesskillnad; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RD** = Riskskillnad; **RR** = Relativ risk; **SMD** = Standardiserad medelvårdesskillnad; **VAS** = Visuell analog skala

* SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

¹ Sammanvägt resultat för de tre smärtyperna: mens-, samlag-, och bäckensmärta.

GnRH-agonist jämfört med monofasiska p-piller

Beskrivning av ingående studier

Totalt identifierades tre randomiserade studier (282 patienter) [177,178,202]. Samtliga studier var utförda i Italien. I en av studierna på totalt 87 patienter, hade endometriosis diagnostiserats och eventuellt behandlats kirurgiskt (inom 3 år) innan hormonbehandling [202]. Deltagarna var mellan 20-43 år, hade endometriosis i stadium III eller IV (enligt r-ASRM), hormonbehandling gavs i 12 månader med antingen GnRH-agonist i injektionsform (leuprorelin) eller monofasiska p-piller kontinuerligt (etinylestradiol + gestoden). Uppföljning gjordes sex månader efter avslutad behandling.

I de två studierna av Sesti och medarbetare hade personerna genomgått kirurgisk åtgärd av endometriosis stadium I-IV (enligt r-ASRM) vid inkluderingen och

därefter i direkt anslutning påbörjat hormonbehandlingen. Behandling gavs med GnRH-agonist i injektionsform (triptorelin alternativt leuprorelin) alternativt monofasiska p-piller kontinuerligt (etinylestradiol + gestoden) [177,178]. Hormonbehandlingarna pågick i sex månader och uppföljningstiden var sex månader [178] respektive 12 månader [177] efter avslutad behandling. Det finns en risk att en mindre grupp deltagare ingår i båda dessa studier då tiden för inklusion överlappar varandra. Studierna har dock undersökt olika utfall varför båda presenteras i denna sammanställning.

Variationer i dos, preparat, behandlingstid, uppföljningstid, studerat utfall och huruvida kirurgisk behandling utförts före hormonbehandling eller inte gör att studierna inte kan vägas samman.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Smärta

Två studier hade studerat behandlingseffekten på smärta och använt VAS-skalan [178,202]. Studierna är svåra att väga samman på grund av att man i den ena studien sätter in hormonbehandling vid återfall i endometriossmärta efter tidigare kirurgi [202] och i den andra studien sätter man in hormonbehandling direkt efter kirurgisk åtgärd [178]. Zupi och medarbetare [202] rapporterade statistiskt signifikant skillnad, fördel GnRH-agonistbehandling när det gäller mens-, bäcken- samt djup samlagssmärta. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om behandlingarna är likvärdiga eller någon behandling är bättre än den andra avseende smärta (oberoende av smärttyp) för populationen som inte genomgått kirurgisk behandling i nära anslutning till hormonbehandlingen.

I studien där hormonbehandling (77 personer) föregåtts direkt av kirurgisk åtgärd påvisades ingen statistiskt signifikant skillnad i bäckensmärta, mens- eller djup samlagssmärta mellan behandlingarna [178]. Bedömningen är att behandlingarna är väsentligen likvärdiga för alla tre typer av smärta, där deltagarna först genomgått kirurgiskt ingrepp före hormonbehandling. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt då det endast fanns en studie på totalt 77 deltagare.

Recidiv av endometriom efter kirurgi följt av hormonbehandling eller placebo

En studie redovisar utfallet recidiv av endometriom [177]. Vid laparoskopisk kirurgi avlägsnades endometriomet med hjälp av så kallad strippingteknik och transvaginalt ultraljud gjordes 18 månader efter kirurgin, det vill säga 12 månader efter avslutad sexmånadersbehandling för att upptäcka recidiv (n=118). Studien påvisade dock ingen statistiskt signifikant skillnad mellan behandling med GnRH-agonist eller monofasiska p-piller (recidiv hos 6 av 58 jämfört med 9 av 60). Det vetenskapliga underlaget blir otillräckligt då det finns endast en studie med litet antal deltagare.

Livskvalitet

En studie där deltagarna hade genomgått operation direkt före hormonbehandlingen redovisar utfallsmåttet livskvalitet (77 deltagare) mätt med formulär SF-36 [178]. Resultaten visar ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan behandlingarna. Bedömningen är att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt då det endast finns en studie med litet antal deltagare. Vi kan alltså inte bedöma om det föreligger skillnader i behandlingarna avseende effekt på livskvalitet.

Studien där deltagarna inte hade genomgått operation i anslutning till hormonbehandlingen rapporterade också utfallet livskvalitet mätt med formuläret SF-36 (87 personer) [202]. Ingen statistiskt signifikant skillnad förelåg mellan dem som behandlats med GnRH-agonist jämfört med monofasiska p-piller. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om behandlingarna är likvärdiga eller inte avseende livskvalitet.

Bentäthet

En studie undersökte effekten på bentäthet. Gruppen som fick GnRH-agonistbehandling utan hormonsubstitution hade signifikant lägre bentäthet både vid avslutad behandling och efter ytterligare sex månaders uppföljningstid jämfört med dem som fick monofasiska p-piller [202].

Biverkningar

Två av studierna rapporterade biverkningar. Det är oklart från Sesti och medarbetare om det förelåg någon skillnad mellan grupperna, men klimakteriebesvär var vanliga bland dem som behandlats med GnRH-agonist, medan småblödningar, ökad gasbildning i tarmen, viktökning och huvudvärk förekom bland dem som behandlats med monofasiska p-piller [178]. Statistiskt signifikant ökad emotionell labilitet och vasomotoriska symtom med GnRH-agonist utan hormonsubstitution jämfört med monofasiska p-piller redovisades i studien av Zupi och medarbetare [202].

Sammanfattning avseende samtliga utfall

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för samtliga utfall oavsett om individerna i studiepopulationen enbart genomgått kirurgisk diagnostik (Tabell 6.16) eller kirurgisk åtgärd innan hormonbehandlingen (Tabell 6.17). Endast en studie visar på fördel GnRH-agonist jämfört med monofasiska p-piller på alla typer av smärta. I denna studie hade deltagarna inte genomgått kirurgi i direkt anslutning till behandlingen. Behandling med GnRH-agonist ger större påverkan på bentätheten än behandling med monofasiska p-piller. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt.

Tabell 6.16
Summering av effekt och evidensstyrka för populationen med endast kirurgisk diagnostik före hormonbehandling; GnRH-agonistbehandling jämfört med monofasiska p-piller.

Utfall	Antal deltagare (antal studier) Referens	Effekt MD (95 % KI)	Evidensstyrka
Menssmärta, symtom	87 (1 RCT) [202]	12 mån: MD -1,50 (-2,20 till -0,80), fördel GnRH-agonist	Otillräckligt* ⊕○○○
Djup samlagssmärta, symtom	87 (1 RCT) [202]	12 mån: MD -1,70 (-2,23 till -1,17), fördel GnRH-agonist	Otillräckligt* ⊕○○○
Bäckensmärta, symtom	87 (1 RCT) [202]	12 mån: MD -2,70 (-3,77 till -1,63), fördel GnRH-agonist	Otillräckligt* ⊕○○○
Livskvalitet	87 (1 RCT) [202]	Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna	Otillräckligt* ⊕○○○
Bentäthet ryggkotorna	87 (1 RCT) [202]	Statistik signifikant skillnad, negativ effekt på skelettet med GnRH-agonistbehandling	Otillräckligt* ⊕○○○

KI = Konfidensintervall; **MD** = Medelvärdeskillnad; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie

* En studie. SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

Tabell 6.17
Summering av effekt och evidensstyrka för populationen som genomgått kirurgisk åtgärd före hormonbehandling; GnRH-agonistbehandling jämfört med monofasiska p-piller.

Utfall	Antal deltagare Referens	Effekt MD (95 % KI)	Evidensstyrka
Bäckensmärta symtom	77 [178]	MD 0,00 (-0,43 till 0,43)	Otillräckligt* ⊕○○○
Djup samlags-smärta symtom	77 [178]	MD -0,20 (-0,76 till 0,36)	Otillräckligt* ⊕○○○
Menssmärta symtom	77 [178]	MD 0,40 (-0,07 till 0,87)	Otillräckligt* ⊕○○○
Livskvalitet (SF-36)	77 [178]	Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna	Otillräckligt* ⊕○○○
Recidiv endometriom	118 [177]	Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna	Otillräckligt* ⊕○○○

KI = Konfidensintervall; **MD** = Medelvärdeskillnad; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **SF-36** = The Short Form (36) Health Survey

* En studie. SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

GnRH-agonist jämfört med gestagen

Beskrivning av ingående studier

Totalt identifierades tio randomiserade studier (11 publikationer) som jämförde GnRH-agonist dels med hormonspiral [117,134,139,170], dels med gestagen som tablett eller injektion [126,127,145,171,173,184,185]. Fyra av studierna var multicenterstudier [126,127,173,184,185]. Övriga studier var från Tyskland [171], Turkiet [117], Brasilien [134,139,170] och Japan [145]. Deltagarna i studierna var i fertil ålder, 18–49 år (medelålder 29–32) med laparoskopiskt diagnostiserad eller kirurgiskt åtgärdad endometrios.

I fyra studier på totalt 474 personer hade deltagarna genomgått kirurgisk behandling före hormonbehandlingen [117,126,171,173] medan populationen i de övriga studierna endast genomgått kirurgisk diagnostik [127,134,139,145,170,184,185]. I en studie inkluderades deltagarna inom 3 månader efter diagnos [139], 3–24 månader [134] eller inom 42 månader [173]. I övriga studier saknas information. Svårighetsgraden av endometrios och eller smärta varierade i de olika studierna; endometrios stadium II–IV (enligt r-ASRM) [126], svår endometrios enligt r-ASRM med kronisk bäckensmärta [117], endometrios ospecificerat [127,145,173,184,185] eller endometrios och kronisk bäckensmärta [134,139,170,171]. Under minst tre månader före studiestart hade deltagarna i samtliga studier varit utan hormonbehandling, men det är oklart i flertalet studier hur stor andel av deltagarna som har haft hormonbehandling tidigare och hur länge.

Tre huvudgrupper av gestagenbehandlingar jämfördes med GnRH-agonister; hormonspiral [117,134,139,170], Depo-Provera (Depo-medroxyprogesteronacetat, D-MPA) – injektion var tredje månad [127,173] samt tablettform Dienogest [126,145,184] och Lynestrenol [171].

Behandlingstiden i alla studierna utom en var sex månader [126]. I alla utom tre studier mättes behandlingseffekten direkt efter avslutad behandling (post treatment); i en studie mättes den efter en månad [145] och i två studier 12 månader efter avslutad behandling [126,173]. Studien av Crosignani och medarbetare redovisar resultat omedelbart efter avslutad behandling och sex månader senare (det vill säga 12 månader från behandlingsstart) [127].

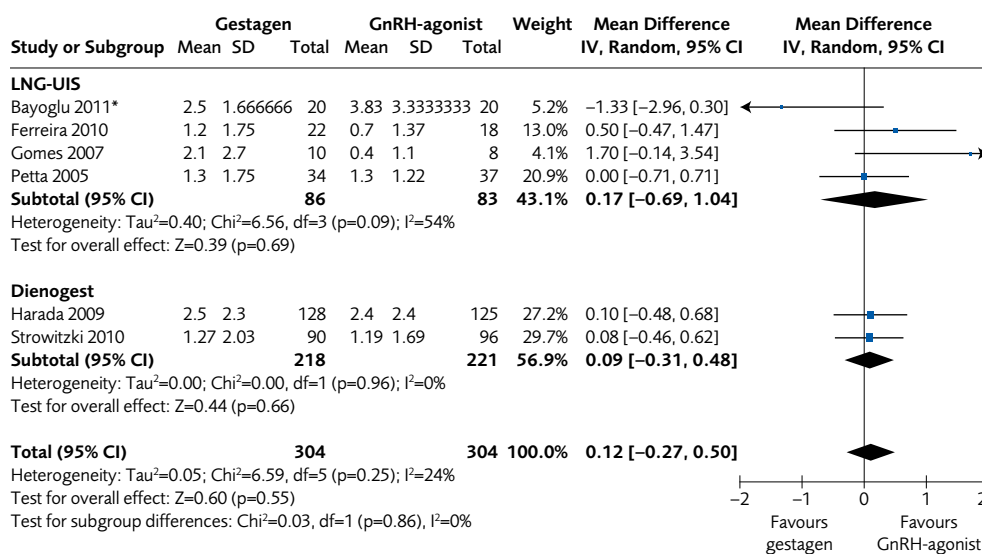
Det förekom skillnader i population och behandlingsstrategi vilket gjorde att alla studier inte kunde sammanvägas. Sex studier bedömdes tillräckligt lika för att vägas samman avseende behandling med gestagen jämfört med GnRH-agonist. I dessa hade individerna i studiepopulationerna endast genomgått kirurgisk diagnostik innan hormonbehandlingen [127,134,139,145,170,184,185]. För de fyra studier där deltagarna genomgått kirurgisk behandling före hormonbehandlingen var studierna för olika för att kunna sammanvägas (olika gestagenbehandling och eller uppföljningstid) [117,126,171,173].

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Smärta

Alla sju studier där populationen endast genomgått kirurgisk diagnostik har redovisat utfallet smärta, sammanvägt resultat för de tre smärtyperna (mens-, djup samlags- och bäckensmärta) [127,134,139,145,170,184,185]. Sex av dessa studier (608 deltagare) kunde sammanvägas i en metaanalys och visar på ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan gestagen och GnRH-agonistbehandling, MD 0,12 (95 % KI, -0,27 till 0,5) (Figur 6.4). En skillnad på mindre än ett VAS-steg anses inte kliniskt relevant. Studien som inte kunde läggas in i metaanalys på grund av resultatredovisning mätte smärta med hjälp av skalan B & B-skalan och rapporterar att grupperna var statistiskt ekvivalenta avseende smärta (oavsett typ) [127], det vill säga studien stöder resultatet i metaanalysen. Bedömningen är att gestagen och GnRH-agonist är väsentligen likvärdiga behandlingar. Det vetenskapliga underlaget för detta är måttligt starkt. Deltagarna i studierna var inte blindade vilket i kombination med ett subjektivt utfallsmått innebär risk för bias (-1). Måttligt starkt vetenskapligt underlag betyder att vi bedömer resultaten som ganska tillförlitliga. Det är inte troligt att ytterligare forskning kan förändra bilden, även om detta är möjligt.

Figur 6.4
Effekten på smärta efter behandling med gestagen eller GnRH-agonist mätt på VAS-skalan.



* Estimated from figure

CI = Confidence interval; IV = Inverse variance; SD = Standard deviation

Vi gjorde även subgruppsanalys där studierna analyserades avseende vilken typ av gestagenbehandling som gavs; hormonspiral eller tablettform (Dienogest). För de tre studier som jämförde hormonspiral med GnRH-agonist [134,139,170] visar sammanvägningen (129 deltagare) ingen statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingarna; MD 0,17 (95 % KI, -0,69 till 1,04) (Figur 6.4). Bedömningen är att hormonspiral och GnRH-agonistbehandling väsentligen är likvärdiga behandlingar. Det vetenskapliga underlaget för detta är begränsat. Dels var deltagarna inte blindade och detta i kombination med ett subjektivt

mått resulterade i ett avdrag för bias (-1). Dessutom fanns det en viss heterogenitet i resultaten och brister i precision på grund av populationsstorleken (129 personer), vilket tillsammans blev ett avdrag för samstämmighet och precision (-1). Detta betyder att det finns en osäkerhet i resultatet och att nya studier kan visa på andra resultat.

I de andra tre studierna (439 deltagare) där gestagenbehandling (tabletter) [145, 184] eller D-MPA (injektion) [127]) jämfördes med GnRH-agonist, påvisar sammanvägningen inte heller någon statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingarna, MD 0,09 (95 % KI, -0,31 till 0,48) (Figur 6.4). Resultaten i studien av Crosignani och medarbetare stöder metaanalysen [127]. Bedömningen är att behandling med gestagener och GnRH-agonist verkar vara likvärdiga avseende effekt på sammanvägd smärta. Det vetenskapliga underlaget för detta är måttligt starkt. Deltagarna i studierna var inte blindade vilket i kombination med ett subjektivt utfallsmått innebär risk för bias (-1). Måttligt starkt vetenskapligt underlag betyder att vi bedömer resultaten som ganska tillförlitliga. Det är inte troligt att ytterligare forskning kan förändra bilden, även om detta är möjligt.

För populationen som genomgått kirurgiskt ingrepp före hormonbehandling så hade smärta antingen mätts med B&B- [171,173] eller VAS-skalan [117]. I en studie redovisas endast bäckensmärta (mätt med VAS-skalan) och ingen statistiskt säkerställd skillnad förelåg mellan grupperna [117]. De två studierna som hade mätt smärta med B&B-skalan kunde inte sammanvägas då de hade olika uppföljningstider, det vill säga direkt efter avslutad behandling [171] eller 12 månader efter avslutad behandling [173]. Studien av Regidor och medarbetare rapporterar en statistiskt säkerställd skillnad i andelen som hade minskade mens- och djup samlagssmärta, men inte bäckensmärta, med fördel för GnRH-agonistbehandling [171]. I studien med en uppföljningstid 12 månader efter avslutad behandling visade man att behandlingarna var likvärdiga [173]. Sammantaget så är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för populationen som genomgått kirurgiskt ingrepp före hormonbehandlingen, det vill säga vi kan inte bedöma om behandlingarna är likvärdiga eller om den ena behandlingen är bättre.

Förändring av utbredning/stadium av endometrios

Tre studier undersökte effekten på utbredningen av endometrioförändringarna. I studien av Gomes och medarbetare utfördes diagnostisk laparoskopi och sedan fick deltagarna behandling i sex månader med antingen hormonspiral eller GnRH-agonist. Deltagarna hade endometrios i stadium I–IV. Vid den andra laparoskopin (n=18) såg man ingen skillnad mellan grupperna, 6 av 10 som fått hormonspiral hade förbättrats i sin r-ASRM-poäng och 3 av 8 i gruppen som fått GnRH-agonist. En från vardera gruppen hade försämrats i sina poäng [139].

I studien av Cosson och medarbetare genomfördes först kirurgisk åtgärd och därefter hormonbehandling i fyra månader med Dienogest alternativt GnRH-agonist. Deltagarna hade endometrios i stadium II–IV enligt r-ASRM. Efter avslutad behandling gjordes en andra laparoskopi (n=120) och man

jämförde stadium enligt r-ASRM. Man fann ingen skillnad i förändrad r-ASRM-poäng mellan grupperna [126].

Regidor och medarbetare fann statistiskt signifikant lägre r-ASRM-poäng vid den andra laparoskopin (n=48) i gruppen som först fick kirurgisk behandling och sedan hormonbehandling med GnRH-agonist (medelpoäng 11,5) jämfört med gruppen som fick gestagen (Lynestrenol) i sex månader (medelpoäng 25,5) [171].

Livskvalitet

Fyra studier redovisar utfallet livskvalitet varav tre där populationen enbart genomgått diagnostisk kirurgi [145,170,184] och en studie där en kirurgisk åtgärd föregick hormonbehandlingen [173]. Tre olika formulär användes; SF-36 [145,184], Psychological General Well-Being Index (PGWBI) [170] och Endometriosis Health Profile (EHP-30) [173]. Det sistnämnda är ett instrument specialdesignat för endometriosis. Alla fyra studierna påvisar ingen statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingarna. Bedömningen är att behandlingarna är likvärdiga avseende effekten på livskvaliteten. Det vetenskapliga underlaget är begränsat. Det finns brister i studiekvalitet (bias) då deltagarna inte var blindade och detta ihop med ett subjektivt utfallsmått (-1). Vi gjorde även avdrag för precision då endast narrativ analys gjordes och inga statistiskt signifikanta skillnader kunde påvisas (det finns alltid en risk att en sammanvägning i en metaanalys hade gett andra resultat) (-1). Begränsat vetenskapligt underlag betyder att det finns en osäkerhet i resultatet och nya studier kan visa på andra resultat.

Arbetsförmåga

En multicenterstudie på totalt 224 deltagare rapporterar påverkan på arbetsförmågan mätt som förlorad arbetstid och nedsatt förmåga att klara av hushållsarbete [127]. Ingen statistiskt säkerställd skillnad förekom, men båda grupperna hade bättre arbetsförmåga efter än innan hormonbehandlingen. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Bentäthet

Påverkan på bentätheten redovisas i två studier, en vardera för populationen med [173] och utan [127] kirurgisk åtgärd innan hormonbehandlingen. Bentätheten mättes i ländryggen [127,173], höften [173] eller lårbenet [127]. Vi bedömde att dessa två studier kunde vägas samman då det kirurgiska ingreppet inte påverkar bentätheten. Resultaten visar på statistiskt signifikant skillnad, fördel gestagenbehandling vid sex månaders uppföljning i båda studierna. Vid 12 månaders uppföljning rapporterar endast en studie statistiskt signifikant skillnad [127]. Bedömningen är att behandling med GnRH-agonist leder till reducerad bentäthet i ryggkotorna under behandlingstiden. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt. Vi gjorde endast avdrag för precision (-1). Detta betyder att vi bedömer resultaten som ganska tillförlitliga. Det är inte troligt att ytterligare forskning kan förändra bilden, även om detta är möjligt.

Biverkningar

Sju studier rapporterar biverkningar [117,127,145,170,171,173,184]. Det verkar inte föreligga någon skillnad i förekomst av biverkningar mellan behandlingarna men däremot olika typer av biverkningar. Vanliga biverkningar hos deltagarna som behandlats med GnRH-agonister var värmevallningar, medan (oregelbundna) blödningar var vanligt hos dem som fick gestagenbehandling.

Andra vanliga biverkningar som rapporterades och som förekom i båda grupperna var huvudvärk, illamående, viktuppgång, minskad sexlust, sömnsvårigheter och svettningar.

Sammanfattning av samtliga utfall

Det vetenskapliga underlaget visar att det inte verkar finnas några skillnader i effekt på smärta eller livskvalitet mellan behandlingarna med GnRH-agonist och gestagen för populationen som endast genomgått kirurgisk diagnostik före hormonbehandlingen (Tabell 6.18). Evidensen för detta är begränsat till måttligt starkt. Behandling med GnRH-agonist leder till nedsatt bentäthet under behandlingstiden och sambandet här bedöms som måttligt starkt.

För populationen som genomgick kirurgisk åtgärd före hormonbehandlingen är det vetenskapliga underlaget otillräckligt avseende effekt på smärta och livskvalitet (Tabell 6.19). För övriga utfall saknas det studier.

Utfall	Jämförelse	Antal deltagare (antal studier) Referens	Sammanvägd effekt MD (95 % KI)	Absolut effekt	Evidensstyrka	Avdrag
Smärta symptom (VAS)	GnRH-agonist jämfört med gestagen (oavsett typ)	568 (5 RCT) [134,139,145,170,184]	MD 0,12 (-0,27 till 0,50)	Likvärdiga behandlingar	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	-1 studie-kvalitet ¹
		224 (1 RCT) [127]*				
	GnRH-agonist jämfört med hormonspiral	129 (3 RCT) [134,139,170]	MD 0,17 (-0,69 till 1,04)	Likvärdiga behandlingar	Begränsat ⊕⊕○○	-1 studie-kvalitet ¹ -1 samstämmighet och precision ²
	GnRH-agonist jämfört med gestagen som tablett eller injektion	439 (2 RCT) [145,184] 274 (1 RCT) [127]*	MD 0,09 (-0,31 till 0,48) 3:e studien visade också på statistisk ekvivalens	Likvärdiga behandlingar	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	-1 studie-kvalitet ¹

Tabell 6.18
Summering av effekt och evidensstyrka för populationen med endast kirurgisk diagnostik före hormonbehandling; GnRH-agonist jämfört med gestagenbehandling.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6.18
fortsättning

Utfall	Jämförelse	Antal deltagare (antal studier) Referens	Sammanvägd effekt MD (95 % KI)	Absolut effekt	Evidensstyrka	Avdrag
Menssmärta, andel	GnRH-agonist jämfört med gestagen som tablett eller injektion	489 (2 RCT) [127,184]	Båda studierna visar på ingen statistiskt signifikant skillnad	Likvärdiga behandlingar	Begränsat ⊕⊕○○	-1 studie-kvalitet ¹ -1 precision ³
Djup samlagsmärt, andel	GnRH-agonist jämfört med gestagen som tablett eller injektion	489 (2 RCT) [127,184]	Båda studierna visar på ingen statistiskt signifikant skillnad	Likvärdiga behandlingar	Begränsat ⊕⊕○○	-1 studie-kvalitet ¹ -1 precision ³
Livskvalitet	GnRH-agonist jämfört med gestagener	429 (3 RCT) [146,170,184]	Alla tre studier visar på ingen statistiskt signifikant skillnad	Likvärdiga behandlingar	Begränsat ⊕⊕○○	-1 studie-kvalitet ¹ -1 precision ³
Arbetsförmåga	–	299 (1 RCT) [127]	Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna	–	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Bentäthet ryggkotor	–	574 (2 RCT)** [127,173]	Statistiskt signifikant skillnad, fördel gestagen behandling	GnRH-agonist-behandling minskar bentätheten	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	-1 precision ³

GnRH-agonist = Gonadotropin Releasing Hormone-agonist; **KI** = Konfidensintervall; **MD** = Medelvärdeskillnad; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **VAS** = Visuell analog skala

* Resultat från denna studie kunde inte läggas in i metaanalysen med de två andra studierna p.g.a. dataredovisningen i artikeln.

** I studien av Schlaff och medarbetare [173] hade populationen genomgått kirurgisk åtgärd innan hormonbehandling, men då vi bedömde att kirurgin inte påverkar bentätheten vägde vi samman dessa två studier.

¹ Deltagare är inte blindade i kombination med ett subjektivt utfallsmått.

² Viss heterogenitet och få deltagare.

³ Narrativ analys i kombination med endast två studier.

Utfall	Jämförelse	Antal deltagare (antal studier) Referens	Effekt MD (95 %KI)	Evidensstyrka
Smärta, symptom	GnRH-agonist jämfört med hormonspiral	40 (1 RCT) [117]	MD -13,33 (-29,66 till 3,00)	Otillräckligt* ⊕○○○
Livskvalitet	GnRH-agonist jämfört med gestagen	200 (1 RCT) [173]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt* ⊕○○○

Tabell 6.19
Summering av effekt och evidensstyrka för populationen som genomgått kirurgisk åtgärd före hormonbehandlingen; GnRH-agonistbehandling jämfört med gestagenbehandling.

KI = Konfidensintervall; MD = Medelvärdeskillnad; RCT = Randomiserad kontrollerad studie

* En studie. SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier

GnRH-agonist jämfört med GnRH-agonist i annan dos eller av annan sort

Beskrivning av ingående studier

Totalt identifierades tio randomiserade studier (totalt 12 publikationer), på totalt 1 168 deltagare [110–112,118,125,130,148,152,158,166,188,201]. I Tabell 6.20 redovisas fördelningen av antal studier eller artiklar per jämförelse. Det var tre multicenterstudier; en skandinavisk [118], en europeisk [130] och en från USA och Sverige [148]. Övriga studier var från Kina [125,158], USA [110–112,152,166,201] och Japan [188]. Studierna av Agarwal och medarbetare samt Zhao och medarbetare inkluderar samma studiepopulation [111,112,201].

Studiedeltagarna var mellan 17–48 år och hade alla kirurgiskt verifierad endometriosis. I nio av studierna framkommer det dock inte om kirurgisk åtgärd gjordes innan den hormonella behandlingen. Deltagarna hade symptomgivande endometriosis vid inkludering i studierna och hade inte haft hormonell behandling 1–6 månader innan studiernas början.

Jämförelse	Referens
Nafarelin – nafarelin	[110,148,152,166,188]
Nafarelin – leuprorelin	[111,112,201]
Nafarelin – goserelin	[118]
Triptorelin – triptorelin	[130]
Triptorelin – leuprorelin	[125,158]

Tabell 6.20
Fördelning av studier per jämförelse.

Tre studier har studerat läkemedlet nafarelin i olika dos; 400 eller 800 µg dagligen i sex månader [110,148] eller sänkt dos från 400 till 200 µg efter fyra veckor och fortsatt låg dos i 20 veckor [188]. Två studier har studerat läkemedlet nafarelin avseende olika behandlingstid; 3 eller 6 månader [152,166]. Totalt 588 personer ingick i studierna och uppföljningstiden varierade mellan 0 och 15 månader efter avslutad behandling.

Två studier jämförde triptorelin och leuprorelin [125,158], varav den ena var en crossoverstudie med 48 personer som fick omväxlande tre månaders behandling med triptorelin och tre månaders behandling med leuprorelin eller tvärtom [125]. I den andra studien gavs 280 personer som genomgått kirurgisk behandling av endometriom antingen tre månaders behandling med triptorelin eller leuprorelin med uppföljning nio veckor efter avslutad behandling [158].

I en studie med 192 deltagare, resulterande i tre publikationer, studerade man effekten av nafarelin nässpray 400 µg dagligen jämfört med leuprorelin depotinjektion varje månad i sex månader [111,112,201]. Uppföljningstiden var sex månader efter avslutad behandling.

I multicenterstudien av Donnez och medarbetare jämfördes behandlingen triptorelin i lägre dos var fjärde vecka tre gånger med en högre dos i en tremånadersberedning, 143 personer medverkade och man studerade medicinsk kastration och biverkningsmönster [130]. Deltagarna följdes till dess att menssen återkom. I multicenterstudien av Bergqvist och medarbetare jämfördes goserelin depotinjektion med nafarelin nässpray under sex månader, 213 individer medverkade och följdes upp tre månader efter avslutad behandling.

Variationer i dos, val av preparat och behandlingstid gör att vi bedömde att studierna inte var tillräckligt lika för att sammanvägas i en metaanalys.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Smärta

Sju studier (åtta publikationer) redovisar utfallsmåttet smärta [110,111,118,130,148,152,188,201]. Smärta mättes med en skala 0–3 där man sedan la ihop poäng till en summa [110,111,118,148,152,201] eller med B&B-skalan [188] eller så var det oklart vilken skala som användes [130]. Samtliga studier undersökte nafarelins effekt, 400 µg dagligen i sex månader jämfört med antingen andra doser av nafarelin eller annan behandlingstid eller andra typer av GnRH-agonister (Tabell 6.16). Alla studier visar på minskad smärta jämfört med innan behandling oavsett grupp/behandling, men ingen skillnad mellan grupperna (Tabell 6.21).

Det vetenskapliga underlaget är för samtliga jämförelser utom en otillräckligt (Tabell 6.21). I multicenterstudien av Bergqvist och medarbetare med 200 deltagare där man jämför goserelin depotinjektion med nafarelin nässpray redovisades ingen statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingarna avseende

smärta [118]. Vår bedömning är därför att behandlingarna är likvärdiga. Det vetenskapliga underlaget är begränsat. Vi gjorde avdrag för precision (-2) då underlaget bestod av en studie med endast 200 deltagare.

Antal studier (antal deltagare) Referens	Jämförelse	Effekt
1 RCT (192) [111,201] Multicenterstudie	Leuprorelin 3,75 mg var 4:e vecka i 6 månader	Ingen statistiskt signifikant skillnad i mens-, djup samlags- eller bäckensmärta
1 RCT (224) [118] Multicenterstudie – Sverige, Danmark, Norge och Finland	Goserelin 3,6 mg subkutant var 4:e vecka i 6 månader	Ingen statistiskt signifikant skillnad i sammanvägd smärta (andel med minskad smärta; 45 % jämfört med 43 %)
1 RCT (39) [188]	Nafarelin 200 µg/dag i 6 månader	Ingen statistiskt signifikant skillnad avseende sammanvägd smärta
2 RCT (143) [110,148]	Nafarelin 800 µg/dag i 6 månader	Ingen skillnad sammanvägd smärta [148] Mens-, djup samlags- och bäckensmärta: ingen skillnad [110]
1 RCT (179) [152]	Nafarelin 400 µg/dag i 3 månader	Ingen statistiskt signifikant skillnad avseende mens-, djup samlags- eller bäckensmärta upp till 12 månader efter avslutad behandling

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Tabell 6.21
Sammanställning över effekten avseende smärta av nafarelin nässpray 400 µg dagligen i sex månader jämfört med annan dos nafarelin eller annan behandlingstid med nafarelin eller andra typer av GnRH-agonister.

Bentäthet

I tre studier (fyra publikationer) rapporteras utfallet bentäthet [111,112,166, 188]. Studierna jämförde nafarelin nässpray och leuprorelin depotinjektion i sex månader [111,112], nafarelin nässpray i olika doser under sex månader [188] och nafarelin nässpray i tre respektive sex månader [166]. Studierna visar att högre dos och längre behandlingstid ger sämre bentäthet vid behandlingens avslut men vid uppföljning efter 12 månader ses ingen skillnad. I studien av Agarwal och medarbetare från år 2002 studerade man sambandet mellan vid vilken ålder GnRH-agonistbehandlingen gavs och effekten på skelettet. Man såg ingen säkerställd ålderseffekt. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt på grund av få studier. Dessa studier är sammanställda i Tabell 6.22.

Tabell 6.22
Sammanställning över effekten på bentätheten vid GnRH-agonist-behandling (olika doser och behandlingstider).

Antal studier (antal deltagare) Referens	Jämförelse	Effekt (minskning i %)
1 RCT (15) [188]	Nafarelin 200 eller 400 µg/dag i 6 månader	Ländryggen 200 µg: 1,38 %, 400 µg: 5,6 %, p<0,05
1 RCT (179) [166]	Nafarelin 400 µg/dag i 3 eller 6 månader	Ländryggen 3 mån: 4±0,3 %, 6 mån: 2,4±0,3 %, p=0,033 12 månaders uppföljning; 3 mån: 2±0,6 %, 6 mån: 1,5±0,4 %, NS 15 månaders uppföljning; 1,5±0,4 % för båda behandlingarna Lårbenshals 3 mån: 1,3±0,5 %, 6 mån: 1±0,7 %, p=0,033 12 månaders uppföljning; 3 mån: 3,2±0,8 %, 6 mån: 1,8±0,6 %, NS 15 månaders uppföljning; 3 mån: 2,7±1,1 %, 6 mån: 2,8±1,2 %, NS
1 RCT (262) [111,112]	Nafarelin 400 µg/dag eller leuprorelin subkutant, 3,75 mg var 4:e vecka, i 6 månader	Vid avslutad behandling: nafarelin 3±0,3 %, leuprorelin: 5±0,3 %, p=0,002 6 månader efter avslutad behandling; nafarelin: 1±0,4 %, leuprorelin: 2±0,3 %, p=0,07

NS = Inte signifikant; RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Livskvalitet

Endast en multicenterstudie rapporterar utfallet livskvalitet (192 personer). Ingen skillnad sågs mellan grupperna totalt sett, men för personer med svår endometriosis hade de som behandlats med nafarelin nässpray jämfört med leuprorelin depotinjektion förbättrad livskvalitet (p<0,01) [201]. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

I en multicenterstudie som jämförde goserelin (depotinjektion) med nafarelin (nässpray) rapporteras antalet deltagare som behövde genomgå operation på grund av att hormonbehandlingen med GnRH-agonist inte varit tillräcklig [118]. Lika stor andel (40 %) i båda behandlingsgrupperna genomgick operation. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Biverkningar

Sex av studierna redovisade biverkningar. Vanligaste biverkningarna var irritation i näslemhinnan (nafarelin nässpray), värmevallningar, huvudvärk, svettningar, torra slemhinnor i underlivet, vaginal blödning och irritation i huden på injektionsstället.

Tre studier kunde inte visa på någon skillnad mellan grupperna [118,125,130]. I studien av Donnez och medarbetare rapporterade 4 respektive 6 procent av personerna biverkan depression [130]. I studien av Tahara och medarbetare

hade personer med lägre dos GnRH-agonist färre vasomotoriska symtom vid 4 och 6 månaders behandling [188]. Studien av Agarwals och medarbetare visade i början av behandlingen färre värmevallningar med nafarelin än leuprorelin men skillnaden utjämnades under studiens gång [111,112]. I studien av Li och medarbetare hade gruppen som fick triptorelin både efter 4 och 9 veckors behandling mer ångest, depression, torra slemhinnor i underlivet, akne och huvudvärk än gruppen som fick leuprorelin [158].

Sammanfattning av samtliga utfall

När det gäller utfallet smärta har man inte kunnat påvisa skillnad mellan olika GnRH-agonister (Tabell 6.23). Längre behandling och högre dos ger mer påverkan på skelettet men skillnaderna normaliseras efter avslutad behandling. Enstaka studier har visat skillnader i biverkningar. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt (Tabell 6.23).

Utfall	Jämförelse	Antal deltagare (antal studier) Referens	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag
Smärta¹	Nafarelin 200 µg jämfört 400 µg/dag i 6 mån	39 (1 RCT) [188]	Inga statistiskt signifikanta skillnader	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
	Nafarelin 400 µg/dag eller goserelin 3,6 mg subkutant var 4:e vecka i 6 månader	252 (1 RCT) [118] Multicenterstudie	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	-2 precision
	Nafarelin 400 µg eller 800 µg/dag i 6 månader	143 (1 RCT) [148]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Mens-, djup samlags- & bäcken-smärta		90 (1 RCT) [110]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
	Nafarelin 400 µg/dag i 3 eller 6 månader	179 (1 RCT) [152]	Ingen statistiskt signifikant skillnad upp till 12 månader efter avslutad behandling	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
	Nafarelin 400 µg/dag eller leuprorelin 3,75 mg var 4:e vecka i 6 mån ¹	262 (1 RCT) [111,112,201]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*

Tabell 6.23
Summering av effekt och evidensstyrka för populationen med endast kirurgisk diagnostik före hormonbehandling. Effekt av olika doser och behandlingstider för GnRH-agonist.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6.23
fortsättning

Utfall	Jämförelse	Antal deltagare (antal studier) Referens	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag
Bentäthet	Nafarelin 200 µg jämfört med 400 µg/dag i 6 månader	15 (1 RCT) [188]	Ländryggen 200 µg: 1,38 %, 400 µg: 5,6 %, p<0,05	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
	Nafarelin 400 µg/dag i 3 eller 6 månader	179 (1 RCT) [166]	Ländryggen 6 månader: p=0,033, fördel 3 mån behandling. 12 och 15 månader: Ingen statistisk skillnad Lärbenshalsen 6 månader: p=0,033 fördel 3 mån behandling. 12 och 15 månader: Ingen statistisk skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	En studie* per utfall och tidpunkt
	Nafarelin 400 µg/dag eller leuprorelin subkutant, 3,75 mg var 4:e vecka i 6 månader	262 (1 RCT) [111,112]	Efter avslutad behandling: p=0,002, fördel nafarelin. 6 månader efter avslutad behandling: p=0,07, fördel nafarelin	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

* SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

¹ Sammanvägd smärta för de tre smärtyperna mens-, samlags- och bäckensmärta.

GnRH-agonist och hormonsubstitution ("add back") för att minska biverkningar och förebygga benskörhet

Beskrivning av ingående studier

Femton studier (totalt 17 publikationer) identifierades [120,124,135–138,140,144,151,153–155,160,180,186,187,202]. Samtliga var randomiserade studier. Två studier var multicenterstudier med 201 deltagare [151] och med 88 deltagare [155]. Deltagarna i studierna kom från Finland [155,160], Holland [138], Italien [202], Kina [124,140,144], Sverige [120], Tyskland [154,180] och USA [135–137,151,153,186,187]. Antal deltagare var totalt 1 028 i åldern 18–50 år. Man har studerat effekt på endometriossymtom, vasomotoriska

symtom, biverkningar, blödningsmönster och påverkan på bentäthet. I alla studier gavs GnRH-agonist som injektion var fjärde vecka undantag studien av Cheung och medarbetare där GnRH-agonist gavs var sjätte vecka [124] och en studie där daglig nässpray användes [120]. Hormonsubstitution gavs som tabletter i alla studier utom två; som plåster i studien av Zupi och medarbetare [202], och som daglig injektion i studierna av Finkelstein och medarbetare [135–137]. Behandlingstiden varierade mellan 3 och 12 månader och uppföljningstid upp till ytterligare 12 månader. I studierna går det inte alltid att utläsa om personen fått kirurgisk behandling innan hormonbehandlingen men alla deltagare har genomgått kirurgisk diagnostik av sin endometrios.

Det fanns 13 studier (15 publikationer) där olika typer av hormonsubstitution tillsammans med GnRH-agonistbehandling jämfördes med enbart GnRH-agonistbehandling [120,135–137,138,140,144,151,154,155,160,180,186,187,202]. Studierna var för olika för att kunna sammanvägas. De olika varianterna av hormonsubstitution redovisas i Tabell 6.24.

Hormonsubstitution	Kontrollbetingelse	Antal studier Referens
GnRH-agonist + gestagen i 6 mån	GnRH-agonist	6 RCT [120,151,154,160,180,187]
GnRH-agonist + gestagen i 12 mån	GnRH-agonist	1 RCT [186]
GnRH-agonist + östrogen + gestagen	GnRH-agonist	6 RCT [138,140,144,151,155,202]
GnRH-agonist + östrogen	GnRH-agonist	1 RCT [153] (avslutades i förtid p.g.a. ökade endometriossymtom)
GnRH-agonist + 1 mg NETA + östradiol i 6 månader	GnRH-agonist + 5 mg NETA + östradiol	1 RCT [124]
GnRH-agonist + parathyroideahormon injektion 40 µg dagligen i 6 månader	GnRH-agonist	1 RCT, 3 publikationer [135–137]

Tabell 6.24
Sammanställning över inkluderade studier som jämför GnRH-agonistbehandling med och utan "add-back".

GnRH = Gonadotropinfrisättande hormon; **NETA** = Noretisteronacetat;
RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Smärta

Nio (10 publikationer) av 13 studier som jämförde GnRH-agonist + hormonsubstitution med enbart GnRH-agonistbehandling redovisade data om smärta (648 personer). Skalorna som användes var B&B-skalan (1 studie, två publikationer) [151,186], VAS [140,202], skala 0–3 poäng kombinerad smärtskala [160], skala 0–4 poäng kombinerad smärtskala [120], skala 0–5 i dagbok [187], skala 0–10 i dagbok [153] eller oklart vilken skala som användes [135–137,155]. De två studier som hade använt samma skala, VAS, redovisar resultaten

olika; effekten för de tre smärtyperna separat [202] eller som sammanvägd smärta [140]. Trots olikheter bedömde vi att studierna var tillräckligt lika för att göra en narrativ analys. I alla studier sågs ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna (Tabell 6.25). Detta gällde oavsett om effekten mättes efter 3–6 månaders eller 12 månaders behandling och om smärta redovisades som sammanvägd smärta eller för respektive smärtyyp (mens-, bäcken- eller djup samlagssmärta). Studien av Hurst och medarbetare avslutades i förtid, eftersom man såg en trend att de som fick östrogen som hormonsubstitution fick ökad smärta jämfört med placebogruppen [153]. Vår bedömning är att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna bedöma om det finns någon skillnad i effekten på smärta mellan behandling med GnRH-agonist med hormonsubstitution och utan hormonsubstitution.

Tabell 6.25
Effekten på smärta av "add-back" substitution vid GnRH-behandling.

Utfall	Behandlingstid	Resultat	Antal deltagare Antal studier Referens
GnRH-agonist + gestagen jämfört med enbart GnRH-agonist			
Smärta ¹ , symtom	6 mån	Båda studierna visar på ingen statistiskt signifikant skillnad	47 2 RCT [120,187]
Mens-, bäcken- eller djup samlagssmärta, symtom	6 mån	Ingen statistiskt signifikant skillnad	34 1 RCT [160]
	12 mån		179 1 RCT [151]
GnRH-agonist + östrogen + gestagen jämfört med GnRH-agonist			
Smärta ¹ , symtom	3 mån	Ingen statistiskt signifikant skillnad	29 1 RCT [140]
Mens-, bäcken- eller djup samlagssmärta, symtom	6 mån	Ingen statistiskt signifikant skillnad	100 1 RCT [202]
	12 mån		
	12 mån + 6 mån uppföljning		
GnRH-agonist + östrogen jämfört med GnRH-agonist			
Smärta ¹ , symtom	6 mån	Studien avslutades i förtid p.g.a. ökad smärta i behandlingsgruppen	13 1 RCT [153]

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

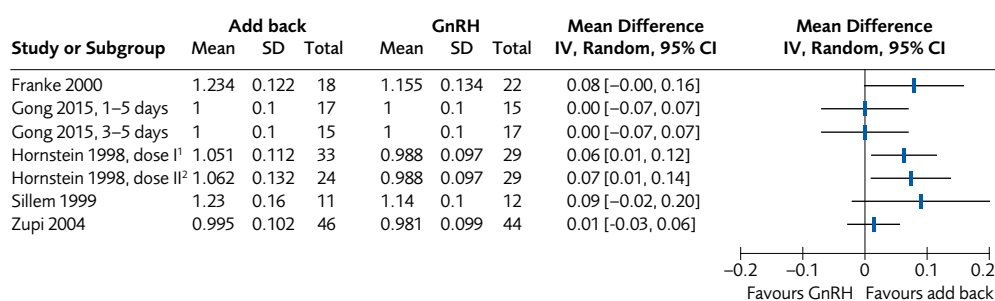
¹ Sammanvägd smärta av de tre smärtyperna mens-, bäcken- och djup samlagssmärta.

Bentäthet

Åtta studier (11 publikationer) jämförde GnRH-agonist med hormonsubstitution med enbart GnRH-agonist avseende effekt på bentäthet (BMD). I fyra studier (5 publikationer) var hormonsubstitutionen gestagen [151,154,180,186,187], i en studie (3 publikationer) var det parathyroideahormon [135–

137] och i fyra studier (fem publikationer) var det östrogen och gestagen i kombination [138,140,151,186,202]. Resultaten på ländryggens bentäthet från fem av sex studier redovisas i Figur 6.5. Vi gjorde ingen sammanvägning då studierna skiljer sig för mycket åt. Studien av Surrey och medarbetare redovisas inte i Figur 6.5, eftersom det från början fanns en skillnad i bentätheten mellan grupperna, vilket gör slutresultatet svårtolkat [187]. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, det vill säga vi kan inte bedöma om hormonsubstitution vid GnRH-agonistbehandling minskar risken för negativ påverkan på bentätheten i ländryggen eller inte.

Två studier rapporterade data för lårbenshalsen efter 3 [140] eller 6 månaders behandling [154]. Båda studierna redovisade ingen statistiskt signifikant skillnad (n=173) [140,154]. Bedömningen är att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om hormonsubstitution har en skyddande effekt på lårbenshalsen bentäthet, eftersom studierna inte kunde sammanvägas.



Figur 6.5
Effekt av hormonsubstitution östrogen och gestagen (add-back) i kombination med GnRH-agonist jämfört med enbart GnRH-agonist på ländryggens bentäthet efter behandling (3–12 månader).

¹ 5 mg norethindrone + 0,625 estrogen

² 5 mg norethindrone + 1,25 mg estrogen

CI = Confidence interval; IV = Inverse variance; SD = Standard deviation

Livskvalitet

En studie hade undersökt livskvalitet med hjälp av frågeformulär SF-36 (90 deltagare). De personer som fick hormonsubstitution angav bättre livskvalitet avseende generell hälsa men man kunde inte påvisa några statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna [202].

Förändring av utbredning/stadium av endometrios

I studien av Franke och medarbetare gjorde man en ny laparoskopi i direkt anslutning till avslutad sexmånadersbehandling med antingen GnRH-agonist i kombination med gestagen/östrogen eller GnRH-agonist i kombination med placebo (n=41). Stadium av endometrios klassificerades enligt r-ASRM. Minskningen i r-ASRM-poäng efter hormonbehandlingen var 78,6 procent i gruppen som fick GnRH-agonist + placebo och 69 procent i gruppen som fick GnRH-agonist + hormonsubstitution. Skillnaden var inte statistiskt signifikant [138].

Blödningsmönster

Tre studier hade tittat på förändring i blödningsmönster [120,140,144]. I studien av Gong och medarbetare studerade man effekten på blödningar om man började GnRH-agonistbehandlingen dag 3–5 efter operationen eller om man började på dag 1–5 i menscykeln (n=64). Under första månadens behandling var det mindre blödningar i gruppen som börjat behandlingen i nära anslutning till operationen, RR 1,185 (95 % KI, 1,021 till 1,376). Skillnaden jämnades sedan ut och under andra och tredje månaden i behandlingen sågs ingen statistiskt signifikant skillnad [140]. Han och medarbetare studerade blödningsmönstret hos 70 individer som antingen fick GnRH-agonistbehandling i tre månader eller GnRH-agonistbehandling i kombination med östrogen/gestagen i tre månader. För varje månad minskade blödningarna i båda grupperna och det var ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna under behandlingstiden [144]. Bergqvist och medarbetare visade signifikant bättre blödningskontroll hos de individer som fick GnRH-agonist (Nafarelin 200 µg/dag) + gestagen jämfört med enbart GnRH-agonist (Nafarelin 200 µg/dag) (n=49) [120].

Biverkningar

Totalt tio av 13 studier där hormonsubstitution samt GnRH-agonistbehandling jämförts med enbart behandling med GnRH-agonist rapporterade biverkningar [120,135,138,144,151,154,155,160,187,202]. Biverkningar består framför allt av vasomotoriska symtom som värmevallningar och svettningar, men också torra slemhinnor i underlivet, huvudvärk, ledvärk och depressiva symtom.

Sju av studierna (589 personer) visade på minskade biverkningar i form av värmevallningar och svettningar när man kombinerade GnRH-agonist med hormonsubstitution [138,151,154,155,160,187,202]. Detta oavsett om personen fick enbart gestagen eller en kombination av gestagen och östrogen.

Studien av Bergqvist och medarbetare rapporterade biverkningar i form av huvudvärk och rinnsnuva hos de som använde GnRH-agonist i form av nässpray, men i övrigt var det ingen skillnad mellan grupperna [120]. I studien av Finkelstein och medarbetare var det vanligare med illamående i gruppen som fick parathyroideahormon men i övrigt ingen skillnad mellan grupperna [135].

Sammantaget talar detta för att tillägg av hormonell behandling i form av gestagen eller kombination gestagen och östrogen vid GnRH-agonistbehandling minskar biverkningarna.

Sammanfattning av samtliga utfall

Det vetenskapliga underlaget för samtliga utfall är otillräckligt (Tabell 6.26). Att lägga till hormonsubstitution i form av gestagen eller kombinerat gestagen och östrogen till behandling med GnRH-agonist ger dock inte sämre effekt på smärtbehandlingen av endometriosis utan lindrar biverkningar av typen värmevallningar, svettningar, torra slemhinnor i underlivet och förbättrar därmed livskvaliteten. När det gäller effekten på bentäthet var studierna för olika för

att vägas samman och bedömningen blir att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om hormonsubstitution har en positiv, skyddande effekt på bentätheten.

Utfall	Antal deltagare (antal studier) Referens	Sammanvägd effekt	Evidensstyrka	Kommentar
Smärta¹, symtom	124 (4 RCT) [120,140,151,153]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	Studierna kunde inte sammanvägas
Menssmärta, symtom	313 (4 RCT) [151,152,160,202]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	Studierna kunde inte sammanvägas
Bäckensmärta, symtom	313 (4 RCT) [151,152,160,202]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	Studierna kunde inte sammanvägas
Djup samlagssmärta, symtom	313 (4 RCT) [151,152,160,202]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	Studierna kunde inte sammanvägas
Bentäthet – ländryggen	352 (6 RCT) [138,140,151,180,187,202]	Heterogent resultat	Otillräckligt ⊕○○○	Studierna kunde inte sammanvägas
Bentäthet – lårbenshalsen	173 (2 RCT) [140,154]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	Studierna kunde inte sammanvägas

Tabell 6.26
Sammanställning av effekten av hormonsubstitution som tillägg till GnRH-agonistbehandling jämfört med enbart GnRH-agonistbehandling.

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

¹ Sammanvägd smärta för de tre smärtyperna; mens-, bäcken- och djup samlagssmärta.

Hormonsubstitution (HRT, Hormone replacement therapy) efter radikal operation

Beskrivning av ingående studier

Totalt identifierade två randomiserande studier (193 personer) [132,161] och en kontrollerad studie (161 personer) [204]. Deltagarna kom från Italien [132] Spanien [161] och Thailand [204]. Deltagarna hade genomgått radikal operation där man tagit bort båda äggstockarna och i de flesta fall också livmodern. I studien av Matorras och medarbetare jämfördes HRT-behandling med ingen behandling efter operation och deltagarna följdes upp till 45 månader avseende återkomst av endometriossymtom [161]. Fedele och medarbetare studerade däremot om det var någon skillnad mellan två olika HRT-preparat avseende smärta postoperativt med 12 månaders uppföljning [132]. I den kontrollerade

studien behandlades 93 personer med enbart östrogen postoperativt och 68 personer fick kombinerat östrogen och gestagen [204]. Deltagarna följdes upp avseende återkomst av endometriossymtom. Studierna var för olika i sitt uppbygg för att kunna sammanvägas.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Smärta

Alla tre studierna hade studerat effekten på smärta av hormonsubstitution. I studien av Fedele och medarbetare fick deltagarna (n=21) fylla i ett frågeformulär vid 0–12 månaders behandling med två olika HRT-regimer (Estradiol plåster 50 µg samt cykliskt medroxyprogesteron 10 mg 12 dagar/månad om personen hade livmodern kvar, alternativt Tibolon 1 tablett/dag) [132]. Vid 12 månader hade fyra personer i estradiolgruppen fått måttliga bäckensmärter jämfört med en i Tibolon-gruppen, men skillnaden var inte statistiskt signifikant [132]. I studien av Matorras och medarbetare jämfördes HRT-behandling (n=115 personer) med ingen behandling (n=57 personer). HRT gavs som Estradiol-plåster 50 µg med tillägg av progesterontabletter 14 dagar varje månad. Detta gavs till samtliga deltagare i behandlingsgruppen även till dem som tagit bort livmodern (>90 %) för att undvika cancerutveckling i kvarvarande endometrioshärdar [161]. Här rapporterade man återfall av endometriossjukdom som ett kombinerat värde av symtom och kliniska fynd, men man såg ingen statistiskt signifikant skillnad mellan personer som fått och inte fått HRT. Man fann att risken för återfall vid HRT-behandling var låg. Riskfaktorer för återfall var stora förändringar i bukhinnan (>3 cm, 2,4 % jämfört med 0,3 % återfall) och kvarvarande endometrioförändringar efter radikal kirurgi (22,2 % jämfört med 1,9 % återfall).

I studien av Cheewadhanaraks inkluderades 93 individer som mellan år 2003 till oktober år 2008 gavs 0,625 mg konjugerat östrogen dagligen. Från och med november år 2008 gavs inkluderade personer (68 stycken) 0,625 mg konjugerat östrogen samt 2,5 mg medroxyprogesteron dagligen [204]. Grupperna jämfördes avseende återfall av smärta med ett frågeformulär modifierat efter B&B-skalan med sex månaders mellanrum. Man såg ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan grupperna.

Bedömningen är att studierna är så olika i uppbyggnad och metod för mätande av utfall att de inte kan vägas samman. Det vetenskapliga underlaget för att bedöma effekten på smärta av behandling med HRT efter radikal kirurgi är otillräckligt.

Biverkningar

Ingen av de tre studierna rapporterade några biverkningar, men det är oklart om detta undersöktes systematiskt.

Sammanfattning av samtliga utfall

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt då de tre studierna var för olika i sitt upplägg för att kunna vägas samman. Alla studierna hade studerat effekten på smärta och såg ingen skillnad mellan grupperna vare sig de jämfördes med ingen behandling eller olika typer av HRT-behandling (Tabell 6.27).

Utfall	Antal deltagare (antal studier) Referens	Resultat	Evidensstyrka
Två olika HRT regimer estradiol jämfört med tibolon			
Smärta, andel	21 (1 RCT) [132]	Ingen statistisk skillnad	Otillräckligt* ⊕○○○
HRT jämfört med ingen behandling			
Smärta, andel	172 (1 RCT) [161]	Ingen statistisk skillnad	Otillräckligt* ⊕○○○
Östrogen jämfört med östrogen och medroxyprogesteron			
Smärta, andel	93 (1 CCT) [204]	Ingen statistisk skillnad	Otillräckligt* ⊕○○○

CCT = Kliniskt kontrollerad studie; HRT = Hormone replacement therapy;
RCT = Randomiserad kontrollerad studie

* En studie. SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen.

Tabell 6.27
Sammanställning
över effekten av
hormonsubstitution
(HRT, Hormone
replacement therapy)
efter radikal operation.

GnRH-antagonist (elagolix) jämfört med placebo

Beskrivning av ingående studier

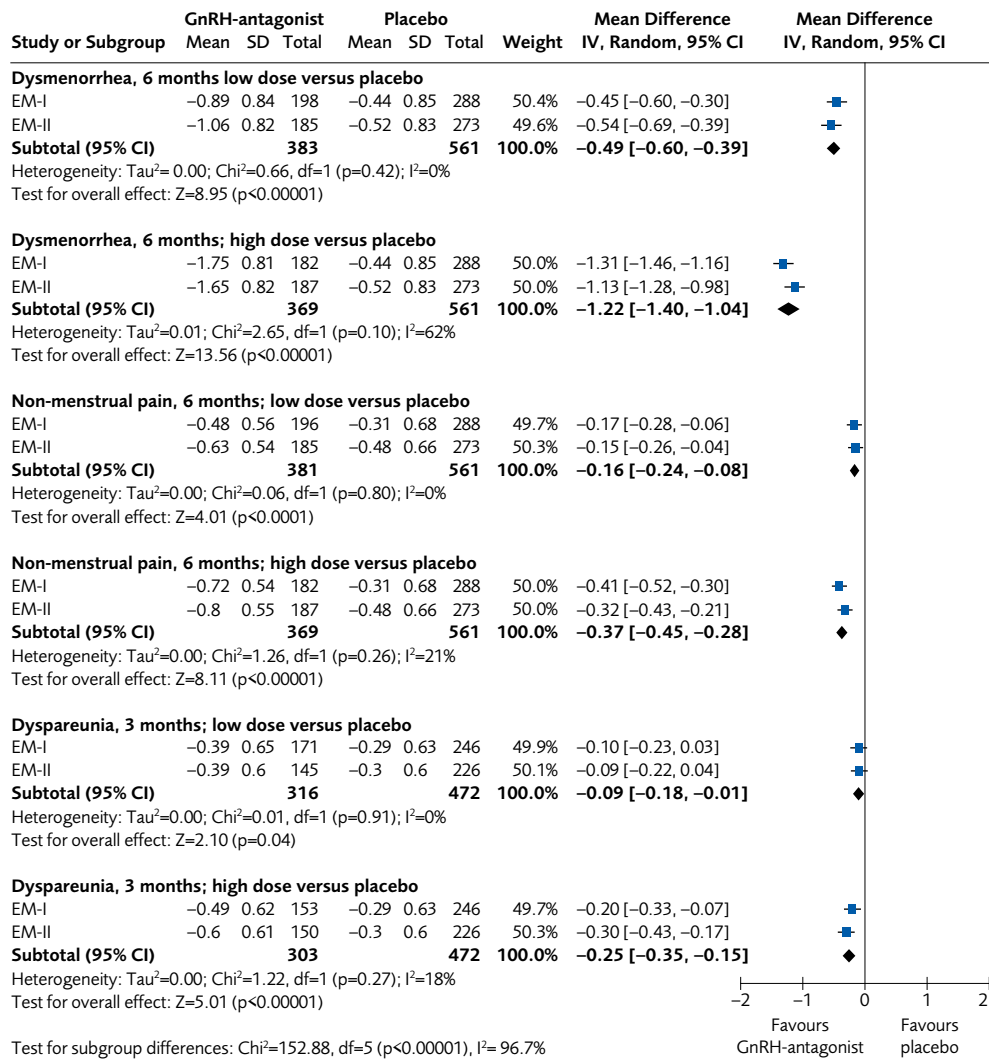
En publikation identifierades som innehåller resultatet från två randomiserade fas III dubbelblindade multicenterstudier [189]. Den ena multicenterstudien var från 151 center i USA och Canada (EM-I). I den andra deltog fem kontinenter med 1 587 center (EM-II). Antalet deltagare var totalt 1 689 (872+817) med ett bortfall på 24 procent (405). Deltagarna var mellan 18 och 49 år gamla och hade måttliga till svåra endometriossmärter och kirurgiskt verifierad endometriosis. I studierna ingick tre armar: låg dos av GnRH-antagonisten Elagolix (150 mg/dag), hög dos Elagolix (200 mg två gånger dagligen) eller placebo.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Smärta

I båda studierna (EM-I och EM-II) undersöktes effekten på smärta som mättes efter sex månaders behandling med NRS (numeric rating scale) från 0–10 vad gäller mens- och bäckensmärta, och på en skala 0–3 när det gällde djup samlagssmärta vid 0 och 3 månader. Efter sex månaders behandling (1 313 deltagare) hade deltagarna som fått GnRH-antagonist, oavsett dos, statistiskt signifikant minskad mens- och bäckensmärta jämfört med dem som fått placebo (Figur 6.6). Bedömningen är att behandling med GnRH-antagonist (oavsett dos) minskar mens- och bäckensmärta jämfört med placebo. Det vetenskapliga underlaget för detta är måttligt starkt. Då studien är sponsrad av ett läkemedelsföretag så blev det avdrag i studiekvalitet. Måttligt starkt vetenskapligt underlag betyder att vi bedömer resultaten som ganska tillförlitliga. Det är inte troligt att ytterligare forskning kan förändra bilden, även om detta är möjligt.

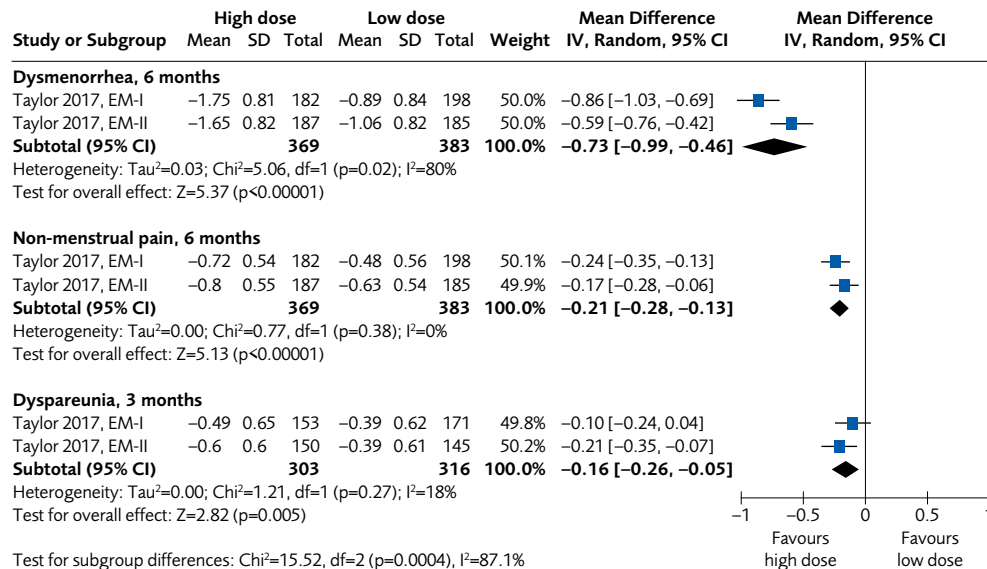
Vid tre månaders behandling hade gruppen som fick högdos behandling med Elagolix statistiskt säkerställd och kliniskt relevant lägre nivå av djup samlagssmärta än gruppen som fick placebo (Figur 6.6). Bedömningen är att högdos GnRH-antagonistbehandling minskar djup samlagssmärta. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt. Måttligt starkt vetenskapligt underlag betyder att vi bedömer resultaten som ganska tillförlitliga. Det är inte troligt att ytterligare forskning kan förändra bilden, även om detta är möjligt.



Figur 6.6
Effekt på mens-,
bäcken- och djup
samlagssmärta vid tre
och sex månader. Lågdos
eller högdos GnRH-
antagonistbehandling
(Elagolix) jämfört
med placebo.

Vid jämförelse mellan låg- och högdos GnRH-antagonistbehandling, så var smärtminskningen statistiskt signifikant större för dem som fick den högre dosen jämfört med lägre dosen för alla tre smärtyper (Figur 6.7). GnRH-antagonistbehandlingen hade störst effekt på menssmärta, och skillnaden mellan låg- och högdos var MD -0,73 (95 % KI, -0,99 till -0,46). Minst effekt och minst skillnad mellan högdos och lågdos var det på djup samlagssmärta, MD -0,16 (95 % KI -0,26 till -0,05). Bedömningen är att den högre dosen har bättre smärtlindrande effekt för alla tre smärtyperna. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt. Måttligt starkt vetenskapligt underlag betyder att vi bedömer resultaten som ganska tillförlitliga. Det är inte troligt att ytterligare forskning kan förändra bilden, även om detta är möjligt.

Figur 6.7
Skillnaden mellan lågdos och högdos GnRH-antagonist i effekt på menssmärta (dysmenorrhea), bäckensmärta (non-menstrual pain) eller djup samlagssmärta (dyspareunia) vid tre och sex månaders behandling.



CI = Confidence interval; IV = Inverse variance; SD = Standard deviation

Bentäthet

Patienterna som fick GnRH-antagonisten Elagolix (oberoende av dos) hade signifikant lägre bentäthet i höft och ryggkota jämfört med dem som fick placebo vid sex månaders behandling. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt. Måttligt starkt vetenskapligt underlag betyder att vi bedömer resultaten som ganska tillförlitliga. Det är inte troligt att ytterligare forskning kan förändra bilden, även om detta är möjligt.

Biverkningar

Det var tio procent av deltagarna som avbröt behandlingen på grund av biverkningar. Värmevallningar, huvudvärk, illamående och förhöjda blodfetter var de vanligaste biverkningarna hos dem som tog GnRH-antagonisten Elagolix. Inga allvarliga biverkningar relaterade till behandlingen noterades.

Sammanfattning av samtliga utfall

Denna stora placebokontrollerade multicenterstudie visar en signifikant minskad nivå på menssmärta och bäckensmärta efter sex månaders behandling hos dem som tog GnRH-antagonisten Elagolix jämfört med placebo samt minskad djup samlagssmärta efter tre månaders behandling (Tabell 6.28). Den visade också att den högre dosen var mer effektiv i smärtlindring men den högre dosen var också associerad med större påverkan på bentätheten jämfört med lågdos. Det vetenskapliga underlaget bedömdes som måttligt starkt för samtliga utfall (Tabell 6.29).

Utfall	Uppföljning	Antal deltagare (antal studier) Referens	Sammanvägd effekt MD (KI 95 %)	Absolut effekt per 1 000 (95 % KI)	Evidensstyrka
Menssmärta – symptom (NRS-skala)	6 månader	1 313 (2 RCT) ¹ [189]	Lågdos MD -0,49 (-0,60 till -0,39)	Signifikant minskning oavsett dos	Måttligt starkt ² ⊕⊕⊕○
			Högdos MD -1,22 (-1,40 till -1,04)		
Bäckensmärta – symptom (NRS-skala)	6 månader	1 313 (2 RCT) ¹ [189]	Lågdos MD -0,16 (-0,24 till -0,08)	Signifikant minskning oavsett dos	Måttligt starkt ² ⊕⊕⊕○
			Högdos MD -0,37 (-0,45 till -0,28)		
Samlagssmärta – symptom (NRS-skala)	3 månader	1 036 (2 RCT) ¹ [189]	Lågdos MD -0,09 (-0,18 till -0,01)	Signifikant minskning oavsett dos	Måttligt starkt ² ⊕⊕⊕○
			Högdos MD -0,25 (-0,35 till -0,15)		
Bentäthet – ländryggen	3 och 6 månader	Lågdos: 859 Högdos: 918 (2 RCT) ¹ [189]	Signifikant minskad bentäthet oavsett behandlingstid och dos	–	Måttligt starkt ² ⊕⊕⊕○
Bentätheten – lårbenshalsen	3 och 6 månader	Lågdos: 854 Högdos: 915 (2 RCT) ¹ [189]	Signifikant minskad bentäthet oavsett behandlingstid och dos	–	Måttligt starkt ² ⊕⊕⊕○

KI = Konfidensintervall; MD = Medelvärdeskilnad; NRS = Numeric rating scale; RCT = Randomiserad kontrollerad studie

¹ Två randomiserade studier som är rapporterade i samma publikation.

² Avdrag -1 för studiekvalitet.

Tabell 6.28
Sammanställning av effekten av GnRH-antagonistbehandling (lågdos eller högdos) jämfört med placebo.

Tabell 6.29
Sammanställning av
effekten av GnRH-
antagonist; lågdos
jämfört med högdos.

Utfall	Uppföljning	Antal deltagare (antal studier) Referens	Sammanvägd effekt MD /RR (KI 95 %)	Absolut effekt per 1 000 (95 % KI)	Evidensstyrka
Menssmärta – symtom (NRS skala)	6 månader	752 (2 RCT) [189]	RR 1,73 (1,53 till 1,97)	320 fler (260–390 fler)	Måttligt starkt ¹ ⊕⊕⊕○
Bäckensmärta – symtom (NRS skala)	6 månader	752 (2 RCT) [189]	RR 1,29 (1,13 till 1,47)	140 fler (70–210 fler)	Måttligt starkt ¹ ⊕⊕⊕○
Samlags-smärta – symtom (NRS skala)	3 månader	619 (2 RCT) [189]	MD –0,15 (–0,26 till –0,05)	Minskad samlags-smärta	Måttligt starkt ¹ ⊕⊕⊕○
Bentäthet – ländryggen	3 och 6 månader	852 (2 RCT) [189]	Signifikant minskad bentäthet oavsett behandlingstid	Större påverkan på bentätheten av hög dos	Måttligt starkt ¹ ⊕⊕⊕○
Bentäthet – lårbens-halsen	3 och 6 månader	752 (2 RCT) [189]	Signifikant minskad bentäthet oavsett behandlingstid	Större påverkan på bentätheten av hög dos	Måttligt starkt ¹ ⊕⊕⊕○

KI = Konfidensintervall; **MD**= Medelvärdesskillnad; **NRS** = Numeric rating scale; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Relativ risk

¹ Avdrag –1 för studiekvalitet.

Gestrinon

Beskrivning av ingående studier

Totalt identifierade fyra randomiserade studier på totalt 118 patienter [128, 149,176,194], varav en multicenterstudie [176]. Studierna var från USA [128, 149,176,194], Storbritannien [194] och Italien [176]. I en studie jämfördes gestrinon med placebo [194], i två studier jämfördes olika doser av gestrinon [128,149], och i den fjärde jämfördes gestrinon med GnRH-agonist [176]. I alla studierna var behandlingstiden sex månader och effekten mättes vid avslutad behandling.

Medelåldern var runt 30 år i samtliga studier, och deltagarna hade endometriosis i stadium II och III i två studier [128,149], medan de två andra studierna inkluderade alla stadier [176,194], varav 29 procent hade stadium III eller IV [176]. I en studie hade deltagarna fått sin endometriosisdiagnos då de genomgick laparoskopi för infertilitet [194]. Inklusionkraven i en studie var att deltagarna skulle ha måttlig till svår bäckensmärta [176], symtombilden var oklar i de övriga studierna. Generellt var alla studier små (11–55 deltagare) och publicerade i slutet av 1980-talet till slutet av 1990-talet. Bortfallet varierade från 0 [128] till 25 procent [176].

Endast två studier hade samma intervention och kontroll och kan därmed sammanvägas [128,149], medan de andra två studierna var för olika [176,194].

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Smärta

Tre av studierna rapporterar utfallet smärta [128,149,176]. De två studier som jämförde två olika doser (1,25 mg jämfört med 2,5 mg 2 ggr per vecka) rapporterar utfallet på olika sätt [128,149]. Den ena studien rapporterar allmän förbättring i båda grupperna [128]. Hornstein och medarbetare rapporterade ”lindring” av menssmärta eller bäckensmärta hos nio av de tio patienterna, ingen statistisk skillnad mellan grupperna [149]. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om doserna är likvärdiga avseende effekt på smärta, eftersom de två studierna inte rapporterar utfallet på sådant sätt att de kan sammanvägas.

I multicenterstudien från Italien utvärderades effekten på mens-, djup samlags- och bäckensmärta på en 10-gradig VAS-skala och en verbal analogskala, där man jämförde effekten av gestrinon med den av GnRH-agonist [176]. Gestrinon var minst lika effektivt avseende smärtlindring som GnRH-agonisten [176]. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om gestrinon och GnRH är likvärdiga eller om en är bättre än den andra avseende smärtlindring.

Förändring i utbredning och stadium av endometriosis

Förändring i utbredning och stadium av endometriosis studerades laparoskopiskt före och efter interventionen med endometriospoäng enligt r-ASRM i tre av de fyra studierna. Resultaten från de två studier som jämförde olika doser av gestrinon kunde vägas samman. Metaanalysen på 20 personer visar på ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan grupperna, MD 2,34 (95 % KI, -1,46 till 6,15) efter sex månaders behandling. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt då det fanns stora brister i precision på grund av få deltagare och stor spridning (-3). Dessutom skilde sig stadierna enligt r-ASRM vid inklusion mellan deltagarna i de två studierna.

I den tredje studien (totalt 40 personer) hade fyra individer (24 %) i placebo-gruppen och 16 (60 %) i behandlingsgruppen (2,5 mg) ingen synlig endometriosis vid utvärdering [194]. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om gestrinon minskar risken för recidiv jämfört med placebo då det endast fanns en liten studie.

Bentäthet

Utfallet bentäthet bedömdes i två av de fyra studierna. Multicenterstudien (49 personer) som jämförde gestrinon med GnRH-agonist visade att gestrinon-behandlade kvinnor ökade sin bentäthet (densitet), medan bentätheten minskade i GnRH-gruppen [176]. I den andra studien av Dawood och medarbetare (10 personer) kunde man påvisa en ökning i densitet med 2,5 mg-dosen och en minskning med 1,25 mg-dosen [128]. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten på bentätheten på grund av för få studier.

Biverkningar

Biverkningar noterades i tre studier. Få patienter avbröt medverkan i studierna med anledning av biverkningar [128,149,176]. Några biverkningar som rapporterades var värmevallningar, viktuppgång, akne och huvudvärk.

Sammanfattning av resultaten

Det vetenskapliga underlaget blir otillräckligt för samtliga utfall (Tabell 6.30). Detta då det fanns få studier, antalet deltagare i studierna var lågt och kontrollbehandlingarna skilde sig. Det är i nuläget oklart vilken påverkan gestrinon har på kvinnor med endometriosis.

Tabell 6.30
Sammanställning av effekten av gestrinon 2,5 mg två gånger i veckan jämfört med olika kontrollbehandlingar.

Utfall	Jämförelse	Antal deltagare (antal studier) Referens	Resultat MD (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag
Smärta (olika skalor)	Gestrinon 1,25 mg	10 (1 RCT) [128]	Ingen statistisk skillnad (symtom)	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
		10 (1 RCT) [149]	Ingen statistisk skillnad (andel med smärta)	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
	GnRH-agonist	49 (1 RCT) [176]	Ingen statistisk skillnad i symtom	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Förändring i utbredning/stadium (r-ASRM-poäng)	1,25 mg gestrinon	20 (2 RCT) [128,149]	MD 2,34 (-1,46 till 6,15)	Otillräckligt ⊕○○○	-3 precision
	Placebo	40 (1 RCT) [194]	Ingen synlig endometriosis vid uppföljning; 60 % jämfört med 24 %	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Bentäthet	GnRH-agonist	49 (1 RCT) [176]	Ökad bentäthet, fördel gestrinon	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
	1,25 mg gestrinon	10 (1 RCT) [128]	Ökad bentäthet, fördel högre dosen gestrinon	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*

r-ASRM = revised American Society for Reproductive Medicine; GnRH-agonist = Gonadotropin Releasing Hormone-agonist; KI = Konfidensintervall; MD = Medelvärdeskilnad; RCT = Randomiserad kontrollerad studie

* SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

7 Kirurgisk behandling

Sammanfattning av resultaten

- Vid endometriom ger total cystektomi jämfört med inkomplett cystektomi minskad risk för recidiv av endometriom i äggstockarna både på kort och lång sikt. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt.
- Total och inkomplett cystektomi verkar lika bra avseende fertilitet vid långtidsuppföljning (2 år eller mera). Det vetenskapliga underlaget är begränsat. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt vid korttidsuppföljning (1 år). För utfallet smärtrecidiv var det vetenskapliga underlaget otillräckligt.
- För övriga tekniker vid kirurgiskt ingrepp vid endometriom som dissektions-teknik, suspension av ovarier i samband med cystektomi och användning av annan adherensprofylaktisk åtgärd, är det vetenskapliga underlaget otillräckligt på grund av för få studier.
- Endast en studie har undersökt effekten av kirurgiskt ingrepp jämfört med ingen kirurgi, hos kvinnor med endometriom. Resultat från kirurgiska kohortstudier (före och efter studier) på patienter med djup endometriom indikerar att deltagarna har minskad smärta efter kirurgi. De flesta komplikationer förekom efter låg tarmanastomos, risk för fistel förekom vid samtidig tarm- och vaginalkirurgi, och urinvägsproblem var vanligt förekommande vid tarmkirurgi. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om nervsparande kirurgi jämfört med konventionell kirurgi är bättre, sämre eller

lika bra när det gäller att minska smärta, förbättra sexuell funktion eller öka patientens nöjdhet med behandlingen.

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att laparoskopisk uterosakral nervablation (LUNA) inte minskar smärtan mer än vanlig kirurgi vid ett-årsuppföljningen. För övriga uppföljningstidpunkter och utfallsmått är det vetenskapliga underlaget otillräckligt på grund av för få studier.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på grund av för få studier för att bedöma effekten av följande behandlingar: stripping, stripping i kombination med excision, laser eller bipolar elektrokoagulering vid endometriom och upprepad kirurgi jämfört med primär kirurgi för alla typer av endometrios.
- Inga studier identifierades som jämförde effekten av hysterektomi (borttagning av livmodern) med hysterektomi med samtidig borttagning av äggstockarna för kvinnor med endometrios.

Tabell 7.1
Sammanställning av huvudresultaten.

Jämförelse	Total jämfört med delvis cystektomi vid endometriom	Olika dissektions-tekniker	Ablation jämfört med excision	LUNA jämfört med excision av endometrios	Nerv-sparande kirurgi	Upprepad kirurgi
Mens-smärta	–	–	Otillräckligt ⊕○○○	1 år: LUNA inte bättre Begränsat ⊕⊕○○	Otillräckligt ⊕○○○	–
Samlags-smärta	–	–	Otillräckligt ⊕○○○	1 år: LUNA inte bättre Begränsat ⊕⊕○○	Otillräckligt ⊕○○○	–
Bäcken-smärta	–	–	Otillräckligt ⊕○○○	1 år: LUNA inte bättre Begränsat ⊕⊕○○	–	–
Smärta¹	Otillräckligt ⊕○○○	–	Otillräckligt ⊕○○○	1 år: LUNA inte bättre Begränsat ⊕⊕○○	Otillräckligt ⊕○○○	–
Livskvalitet (SF-36)	–	–	–	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	–
Recidiv endometriom	Färre, fördel total cystektomi. Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–	–	–	–	–

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.1
fortsättning

Jämförelse	Total jämfört med delvis cystektomi vid endometriom	Olika dissektions-tekniker	Ablation jämfört med excision	LUNA jämfört med excision av endometrios	Nerv-sparande kirurgi	Upprepad kirurgi
Fertilitet	1 år: Otillräckligt ⊕○○○ ≥2 år: likvärdiga Begränsat ⊕⊕○○	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	–	–	Otillräckligt ⊕○○○
Påverkan på arbetslivet	–	–	–	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	–
Patientens nöjdhet	–	–	–	Otillräckligt ⊕○○○	Otillräckligt ⊕○○○	–

LUNA = Laparoscopic Uterosacral Nerve Ablation; SF-36 = The Short Form (36) Health Survey

¹ Sammanvägt resultat för de tre smärtyperna; mens-, djup samlags- och bäckensmärta.

Inkluderade studier

Totalt identifierades 72 publikationer, varav 13 kohortstudier, som uppfyllde urvalskriterierna. Nitton av de kontrollerade studierna (21 publikationer) hade hög risk för systematisk snedvridning och ingår därmed inte i analysen (Bilaga 5, www.sbu.se/277). Totalt ingår 51 publikationer i underlaget och de redovisas i detta kapitel [114,212–261]. Studierna avser kirurgiska åtgärder som borttagande av endometriom, djup endometrios, laparoskopisk uterosakral nerv-ablation (LUNA), behandling av peritoneal yttlig endometrios och nervsparande behandling vid operation av djup endometrios. I Bilaga 6, www.sbu.se/277, finns tabellverk över inkluderade studier.

För vissa kirurgiska behandlingar och dess jämförelsealternativ identifierades endast en studie. Dessa studier är sammanställda i Tabell 7.2. Då de ingående studierna var små (39–159 deltagare) kan vi inte bedöma dessa interventioners effekt, och det vetenskapliga underlaget är därmed otillräckligt.

Inga studier identifierades som jämförde effekten av hysterektomi (borttagning av livmodern) med hysterektomi med samtidig borttagning av äggstockarna för kvinnor med endometrios.

Tabell 7.2
Sammanställning
över de kirurgiska
behandlingar där endast
en studie fanns som
underlag och där det
vetenskapliga underlaget
är otillräckligt.

Författare År Referens	Population (antal deltagare) Studiedesign	Behandling	Jämförelse/ kontrollbetingelse
Abbott 2004 [212]	Endometrios med r-ASRM stadium I–IV (39 personer) RCT	Excision med laparoskopi	Endast diagnostisk laparoskopi
Angioni 2014 [114]	Djup endometrios (159 personer) RCT	Komplett eller inkomplett kirurgi	Komplett eller inkomplett kirurgi efterföljt av GnRH- agonistbehandling i 6 månader
Mereu 2010 [249]	Endometrios, med moderat till svår ureterdilatation (56 personer) CCT	Laparoskopisk excision + laparoskopisk ureterolys	Laparoskopisk excision + ureteroureterostomi
Zullo 2004 En studie två publikationer [230,231]	Svåra menssmärtor på grund av endometrios (141 personer) RCT	Laparoskopi med presakral neurektomi	Konservativ laparoskopisk kirurgi utan neurektomi

CCT = Klinisk kontrollerad studie; **GnRH** = Gonadotropinfrisättande hormon; **r-ASRM** = revised American Society for Reproductive Medicine; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie

Total jämfört med inkomplett cystektomi av endometriom

Beskrivning av ingående studier

Vid total cystektomi avlägsnas hela cystkapseln makroskopiskt med noggrann dissektion. Inkomplett cystektomi innebär att kvarvarande cystkapsel förstörs med elektrokoagulation eller laser.

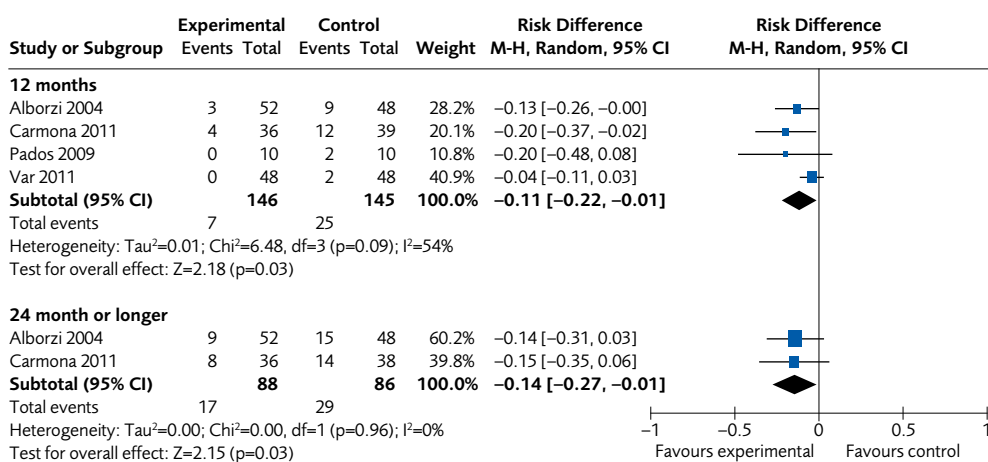
I granskningen ingår fyra randomiserade studier [213,215,228,235]. Studierna var från Iran [213], Spanien [215], Grekland [235] och Turkiet [228]. Deltagarna hade en medelålder på 27–33 år. Alla fyra studierna använder r-ASRM-klassificering (tre studier med stadium III–IV, den fjärde med stadium II–IV), och cystan var större än 3 cm i alla studier. Uppföljningstiden var minst ett år. I tre av studierna var det en och samma kirurg som genomförde alla ingrepp [213,228,235], medan i den fjärde ett och samma team [215]. I en av studierna var inklusionskriteriet kvinnor med fertilitetsproblematik [228], medan andelen med fertilitetsproblematik varierade mellan 20 och 60 procent i de tre andra studierna [213,215,235]. Deltagarna var utan hormonbehandling de sista sex månaderna innan kirurgisk behandling utfördes [213,215,228,235].

Trots skillnader i många parametrar (såsom bortfall, uppföljningstid, behandling och hur man mätte utfall) bedömde vi att studierna var tillräckligt lika i sitt innehåll för att kunna vägas samman.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Recidiv av endometriom

Alla fyra studierna, med totalt 291 deltagare, redovisar utfallet recidiv, bedömt med ultraljud [213,215,228,235]. Sammanvägning visar på kliniskt relevant och statistiskt säkerställd skillnad till fördel för gruppen som genomgick total cystektomi jämfört med inkomplett cystektomi vid ett års uppföljning, RD $-0,11$ (95 % KI, $-0,22$ till $-0,01$) (Figur 7.1). Det innebär att 110 färre personer per 1 000 fick recidiv jämfört med gruppen som genomgick inkomplett cystektomi (med en spridning på 10 till 220 färre personer med recidiv per 1 000). Två studier rapporterade resultat för långtidsuppföljning (2 år eller längre) [213,215]. Metaanalysen på totalt 174 deltagare visar på kliniskt relevant och statistiskt säkerställd skillnad vid långtidsuppföljningen till fördel för gruppen som genomgick total cystektomi, RD $-0,14$ (95 % KI, $-0,27$ till $-0,01$) (Figur 7.1). Det innebär att 140 färre per 1 000 individer fick recidiv efter komplett jämfört med inkomplett cystektomi (med en spridning på 10 till 270 färre personer per 1 000). Bedömningen är att frekvensen av recidiv är lägre både på kort och lång sikt med total jämfört med inkomplett cystektomi. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt för båda tidpunkterna (avdrag med -1 för precision på grund av brett konfidensintervall vid båda tidpunkterna).



Figur 7.1
Andelen deltagare med recidiv efter total eller inkomplett cystektomi av endometriom vid ett års uppföljning och långtidsuppföljning (2 år eller längre).

Test for subgroup differences: Chi²=0.10, df=1 (p=0.75), I²=0%

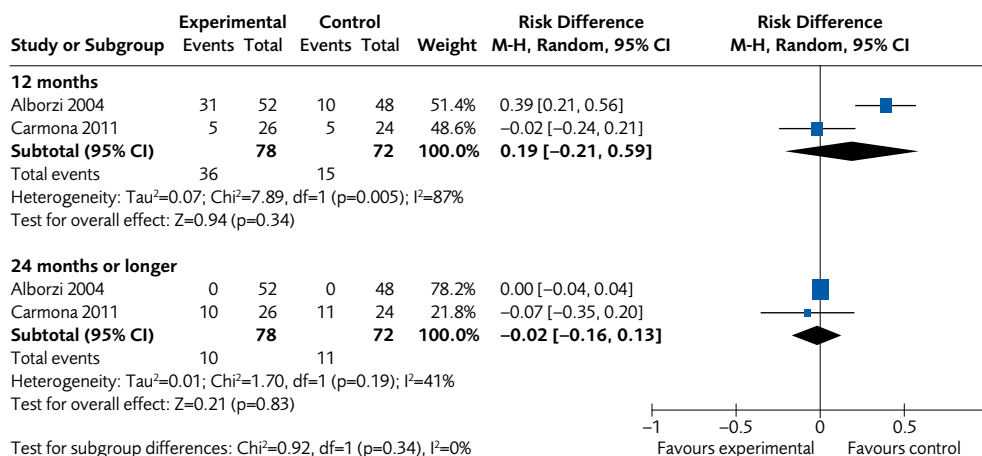
CI = Confidence interval; M-H = Mantel-Haenszel

Graviditet

Två av fyra studier redovisar utfallet graviditet och kunde vägas samman i en metaanalys (150 kvinnor) [213,215]. I studien av Carmona och medarbetare har författarna inte definierat graviditet, medan författarna av studien av Alborzi och medarbetare definierar graviditet som graviditet i livmoderhålan vid ultraljudsundersökning. Den sammanvägda analysen visar ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan grupperna varken efter ett år, RD $0,19$ (95 % KI, $-0,21$ till $0,59$), eller efter två år eller längre, RD $-0,02$ (95 % KI, $-0,16$ till $0,13$) (Figur 7.2). Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för tidpunkten

ett år efter operation. Avdrag både för precision på grund av deltagarantalet och för det breda konfidensintervallet (–2). Resultaten var även heterogena (–1), sammantaget blev det tre avdrag. Däremot är bedömningen för långtidsuppföljningen (2 år eller längre) att metoderna verkar vara likvärdiga. Det vetenskapliga underlaget för detta är begränsat. Avdrag gjordes för precision beroende på det låga deltagarantalet och det breda konfidensintervallet (–2).

Figur 7.2
Andelen gravida jämfört mellan total och inkomplett cystektomi vid ett års- och långtidsuppföljning (2 år eller längre).



CI = Confidence interval; M-H = Mantel-Haenszel

Smärtrecidiv efter borttagande av endometriom

Endast en studie rapporterar utfallet recidiv av smärtsymtom (68 deltagare) [213]. Vid långtidsuppföljningen (2 år eller längre) var andelen med smärtsymtom färre i gruppen som genomgått total cystektomi jämfört med inkomplett cystektomi, RD –0,41 (95 % KI, –0,62 till –0,20). Det innebär 410 färre individer med smärtrecidiv per 1 000, fördel total cystektomi (spridning 200–620 färre per 1 000). Samma tendens syntes redan vid ettårsuppföljningen men utan statistiskt signifikant skillnad. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om total cystektomi är bättre än eller lika bra som inkomplett kirurgi, då underlaget endast utgjordes av en randomiserad studie på totalt 68 deltagare.

Biverkningar efter behandling av endometriom

Endast en studie (n=48) redovisar utfallet biverkningar (reducerat antal folliklar och storlek av äggstockar) efter kirurgisk behandling. Inga sådana rapporterades vid ettårsuppföljningen [228]. Det är oklart om övriga studier systematiskt har undersökt förekomst av biverkningar.

Sammanfattning

Total cystektomi jämfört med inkomplett ger färre recidiv av endometriom både vid ett års uppföljning och vid långtidsuppföljning (2 år eller längre). Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt för båda tidpunkterna (Tabell 7.3). Däremot verkar det inte finnas någon skillnad i graviditetsfrekvensen mellan de två ingreppen vid långtidsuppföljningen (2 år eller längre), begränsat vetenskapligt underlag (Tabell 7.3). För övriga utfall är det vetenskapliga underlaget otillräckligt, det vill säga vi kan inte bedöma om den ena tekniken är bättre eller om teknikerna är likvärdiga (Tabell 7.3).

Utfall	Uppföljning	Antal deltagare (antal studier) Referens	Sammanvägd effekt RD (95 % KI)	Absolut effekt per 1 000	Evidensstyrka	Avdrag
Smärtrecidiv	1 år	68 (1 RCT) [213]	RD -0,15 (-0,31 till 0,01)	–	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
	2 år	68 (1 RCT) [213]	RD -0,41 (-0,62 till -0,20)	–	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Recidiv endometriom	1 års uppföljning	291 (4 RCT) [213,215,228,235]	RD -0,11 (-0,22 till -0,01)	110 färre med recidiv (10 till 220 färre), fördel total cystektomi	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	-1 precision ¹
	2 år eller längre uppföljning	174 (2 RCT) [213,215]	RD -0,14 (-0,27 till -0,01)	140 färre med recidiv (10 till 270 färre), fördel total cystektomi	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	-1 precision ¹
Fertilitet/ graviditet	1 års uppföljning	150 (2 RCT) [213,215]	RD 0,19 (-0,21 till 0,59)	Oklart	Otillräckligt ⊕○○○	-1 samstämmighet ² -2 precision ³
	2 år eller längre uppföljning	150 (2 RCT) [213,215]	RD 0,02 (-0,16 till 0,13)	20 färre graviditeter (160 färre till 130 fler), dvs. likvärdiga	Begränsat ⊕⊕○○	-2 precision ³

KI = Konfidensintervall; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RD = Riskskillnad

* SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

¹ Brett KI och populationsstorlek.

² Heterogena resultat.

³ Mycket brett KI.

Tabell 7.3
Sammanställning över effekten av total jämfört med inkomplett cystektomi vid endometriom.

Kombinationsbehandling vid borttagande av endometriom

Beskrivning av ingående studier

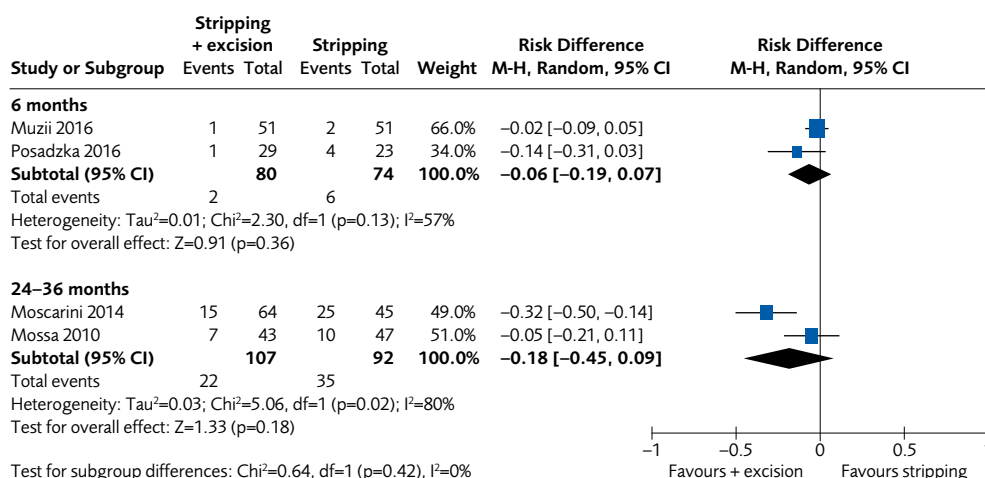
Totalt identifierades fem studier; fyra randomiserade studier [219,225,242, 250] och en kontrollerad studie [241]. Studierna var från Italien [219,225,241, 242] och Polen [250]. Två studier använder r-ASRM-klassificeringen [219, 250], oklar klassificering i tre av studierna [225,241,242]. Samtliga studier hade inklusionskravet att endometriomen måste vara 3 cm eller större och att deltagarna inte hade genomgått kirurgisk åtgärd för sin endometriosis tidigare. Observationstiden var 6–36 månader och antalet patienter varierade mellan 45 och 109, med medelålder 30–34 år. Operationsteknikerna som undersökts var enbart stripping och stripping i kombination med excision, laser eller bipolär elektrokoagulering.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Recidiv av endometriom

De studier som hade jämfört enbart stripping med stripping och excision redovisar utfallet recidiv av endometriom efter sex månader (154 deltagare) [242,250] och efter 12–24 månader (207 deltagare) [225,241]. Trots att studierna har olika studiedesign bedömde vi att det var relevant att väga samman studierna. Sammanvägningen påvisar ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna vid någon av tidpunkterna (Figur 7.3). Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt. Vid båda tidpunkterna fanns det brister i precision på grund av brett konfidensintervall och begränsat deltagarantal (–2). Vi drog även av för heterogenitet då studierna skilde sig något åt i behandlingsstrategi (–1). Otillräckligt vetenskapligt underlag innebär att vi inte kan bedöma om behandling-arna är lika bra eller om den ena är bättre.

Figur 7.3
Recidivfrekvensen i gruppen som fick stripping med excision och den som fick enbart stripping vid sex månaders och 24–36 månaders uppföljning.



CI = Confidence interval; M-H = Mantel-Haenszel

Studien som jämförde excision med sutur eller excision med koagulation påvisade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna, RD $-0,04$ (95 % KI, $-0,12$ till $0,04$) [219]. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt då det endast finns en studie med totalt 100 deltagare.

Smärtrecidiv

En randomiserad studie [225] och en kontrollerad studie [241] jämförde frekvensen av smärtrecidiv för kvinnor som genomgick total stripping jämfört med total stripping i kombination med cirkulär excision av endometriomet. Den kontrollerade studien (109 deltagare) redovisar utfallet som symtomatiskt recidiv (sammanvägd smärta) och visar en statistiskt signifikant minskad frekvens av smärtrecidiv för dem som fick kombinationsingreppet, RD $-0,31$ (95 % KI, $-0,49$ till $-0,14$). Det innebär 310 färre per 1 000 med smärtrecidiv för de som fick det mer radikala ingreppet [241]. I den randomiserade studien (90 deltagare) redovisas resultat för de tre smärtyperna separat; mens-, djup samlags- och bäckensmärta [225]. För alla tre smärtyperna redovisades inga statistiskt signifikanta skillnader. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt då studierna inte kunde sammanvägas, och det finns därmed endast en studie per smärtutfall. Vi kan därmed inte bedöma om det mer radikala ingreppet är bättre eller har samma effekt som enbart stripping.

Graviditet

Två studier redovisade utfallet graviditet efter total stripping av endometriom respektive total stripping i kombination med cirkulär excision av tillhäftningsställe till bäckenvägg; en randomiserad studie [225] och en kontrollerad studie [241]. Redovisningen i den randomiserade studien var dock otydlig, då siffrorna i text och tabell i artikeln inte stämde överens. Därför valde vi att inte ta med den i analysen. I den kontrollerade studien (109 deltagare) påvisades en statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna, fördel stripping med excision RD $0,28$ (95 % KI, $0,15$ till $0,41$) [241]. Det innebär 280 fler graviditeter per 1 000, med en spridning på 150–410 fler per 1 000.

I studien (52 deltagare) som jämförde partiell excision av endometriomet med antingen elektrokoagulation eller laserbehandling av kvarvarande cystvävnad [250] blev ingen spontant gravid i lasergruppen jämfört med 15,2 procent i elektrokoagulationsgruppen (6 månaders uppföljning). I studien av Ferrero och medarbetare med totalt 100 deltagare, påvisades ingen statistiskt signifikant skillnad i graviditetsfrekvens på kvinnor som i samband med borttagande av cystan fick gjort antingen sutur eller koagulation av ovariet [219]. Då inga studier kunde sammanvägas blir det vetenskapliga underlaget otillräckligt.

Sammanfattning

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för samtliga utfall på grund av få studier med få patienter och stor heterogenitet (Tabell 7.4).

Tabell 7.4
Sammanställning
över effekten av
stripping respektive
stripping i kombination
med excision,
laser eller bipolär
elektrokoagulering.

Utfall	Jämförelse	Antal deltagare (antal studier) Referens	Effekt (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag
Recidiv av endometriom	Excision, 6 mån	154 (2 RCT) [242,250]	RD -0,06 (-0,19 till 0,07)	Otillräckligt ⊕○○○	-1 samstämmighet -2 precision
	Excision, 24-36 mån	207 (1 RCT + 1 CCT) [225,241]	RD -0,18 (-0,45 till 0,09)	Otillräckligt ⊕○○○	-1 samstämmighet -2 precision
Smärtrecidiv	Excision	109 (1 CCT) [241]	RD -0,31 (-0,49 till -0,14)	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Recidiv av menssmärta	Excision	90 (1 RCT) [225]	6 respektive 5 %	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Recidiv av djup samlagssmärta	Excision	90 (1 RCT) [225]	2 % i båda grupperna	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Recidiv av bäckensmärta	Excision	90 (1 RCT) [225]	0 respektive 2 %	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Graviditet	Excision	109 (1 CCT) [241]	RD 0,28 (0,15 till 0,41)	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
	Excision kombinerat med sutur jämfört med koagulering	100 (1 RCT) [219]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
	Partiell excision kombinerat med antingen elektrokoagulation eller laserbehandling	52 (1 CCT) [250]	0 jämfört med 15,2 %	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*

CCT = Klinisk kontrollerad studie; **KI** = Konfidensintervall; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RD** = Riskskillnad

* SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

Andra förhållanden att överväga vid borttagning av endometriom

Dissektionsteknik

En vanlig kirurgisk teknik är separation av endometriomkapseln från äggstocksvävnaden. Två randomiserade studier identifierades som uppfyllde våra urvalskriterier och hade acceptabel risk för bias [214,233]. Studierna var från Italien (n=44) [214] och Kina (n=78) [233]. Deltagarna hade inte tidigare genomgått kirurgisk behandling för sin endometriosis och hade inte tagit någon

hormonbehandling sex eller nio månader före studiestart. I studien av Qiong-Zhen och medarbetare jämfördes användningen av vasopressin vid dissektionen med konventionell dissektion eller dissektion med saltlösning. I den andra studien jämfördes dissektion med injektionsvätskan Mesna (sulfhydrylförening) med dissektion med saltlösning [214]. Studierna var inte tillräckligt lika för att sammanvägas.

Båda studierna rapporterade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, då studierna var för olika för att sammanvägas.

Suspension av ovarier i samband med cystektomi

Två randomiserade studier, en från Storbritannien (n=52) [222] och en från Italien (n=80) [226] studerade utfallet av suspension av ovarierna (lyft av ovariet med sutur till bäckenväggen) i samband med cystektomi. Medelåldern var 33 år i båda studierna. Andelen som tidigare hade genomgått kirurgisk åtgärd för sin endometrios var 48 procent i studien av Hoo och medarbetare [222]. I den ena studien undersöktes effekten av ovarial suspension i 36–48 timmar jämfört med ingen suspension, och effekten utvärderades efter tre månader [222]. Här var kvinnorna sin egen kontroll. I den andra studien undersöktes ovarial suspension med självupplösande sutur jämfört med ingen suspension, och effekten utvärderades efter sex månader [226]. Studierna var för olika för att sammanvägas.

I studien där kvinnorna var sin egen kontroll sågs statistiskt signifikanta skillnader i smärtminskning (mens-, djup samlags- och bäckensmärta) efter operation jämfört med före operation. De fann ingen skillnad i sammanväxningar kring äggstockarna 99 dagar efter kirurgi utvärderat med ultraljud [222]. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

I den andra studien rapporterades att ovarial suspension jämfört med ingen suspension gav signifikant lägre grad av sammanväxningar mellan äggstock och tarm och mellan äggstock och livmoder utvärderat med ultraljud (n=80) [226]. Däremot fanns ingen skillnad i postoperativ smärta. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för båda utfallen.

Användning av annan adherensprofylaktisk åtgärd

En randomiserad dubbelblindad multicenterstudie redovisade effekten på adherensbildning av att tillföra 4 % icodextrinlösning i buken i slutet av operationen vid laparoskopisk bukkirurgi (inte specifikt resektion av cystor) [245]. Totalt 402 patienter randomiserades till antingen icodextrin- eller saltlösning i bukhålan vid kirurgins avslutning. Av dessa hade 187 endometrios, och det är endast data på dessa som ingår i denna rapport. Det totala bortfallet i studien var 6,3 procent men det är oklart hur många patienter med endometrios som föll bort. Effekten undersöktes en och två månader efter operationen.

Vid en kontroll-laparoskopi 4–8 veckor efter den primära operationen rapporterades signifikant lägre frekvens av adherenser i icodextringruppen jämfört

med kontrollgruppen (55 respektive 33 %) och minskat antal individer med moderat till svår r-ASRM-poäng (43 respektive 14 %). Däremot var det ingen skillnad i bäckensmärta mellan grupperna. Biverkningar såsom huvudvärk, illamående och förstoppning skilde sig inte mellan grupperna. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för samtliga utfall då det vetenskapliga underlaget utgörs av endast en studie med totalt 187 kvinnor.

Sammanfattning

Det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för samtliga operationstekniker och utfall då inga studier kunde sammanvägas (Tabell 7.5).

Tabell 7.5
Sammanställning över
resultaten av olika
dissektionstekniker.

Utfall	Antal deltagare (antal studier Referens)	Resultat	Evidensstyrka
Dissektionsteknik: vasopressin jämfört med saltlösning eller konventionell dissektion			
Graviditetsfrekvens	78 (1 RCT) [233]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt* ⊕○○○
Dissektionsteknik: sulfhydrylförening jämfört med saltlösning			
Graviditet	44 (1 RCT) [214]	Ingen statistiskt signifikant skillnad vid någon tidpunkt (6–18 mån)	Otillräckligt* ⊕○○○
Menssmärta – andel (skala oklart)	44 (1 RCT) [214]	Ingen statistiskt signifikant skillnad vid någon tidpunkt (6–18 mån)	Otillräckligt* ⊕○○○
Suspension av ovarier i samband med cystektomi			
Suspension i 36–48 timmar jämfört med ingen suspension, adherensbildning	80 (1 RCT) [226]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt* ⊕○○○
Suspension jämfört med ingen suspension, adherensbildning	52 (1 RCT) [222]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt* ⊕○○○
Annan adherensprofylax: 4 % icodextrinlösning jämfört med Ringers laktatlösning			
Bäckensmärta – andel (VAS)	187 (1 RCT) [245]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt* ⊕○○○
Adherensbildning	187 (1 RCT) [245]	Signifikant lägre (55 % jämfört med 33 %) för icodextrin	Otillräckligt* ⊕○○○
r-ASRM-poäng	187 (1 RCT) [245]	Signifikant lägre (43 % jämfört med 14 %) för icodextrinlösning	Otillräckligt* ⊕○○○

r-ASRM-poäng = revised American Society for Reproductive Medicine-poäng;
RCT = Randomiserad kontrollerad studie; **VAS** = Visuell analog skala

* En studie. SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

Ablation (laser/elektrokirurgi) jämfört med excision (kirurgisk borttagande) av endometriosis i bukhinnan

Beskrivning av ingående studier

TVå randomiserade studier (totalt tre publikationer) med totalt 202 kvinnor ingår [220,221,229]. Studierna var från Storbritannien [229] och Australien [220,221]. Majoriteten av kvinnorna hade endometriosis stadium I–II (72,6 %) enligt r-ASRM-klassificering (peritoneal endometriosis). I den ena studien [220] hade 29 procent av patienterna tidigare genomgått kirurgisk behandling för sin endometriosis, medan inga patienter hade gjort detta i den andra studien [229]. Uppföljning gjordes 6 månader [229], 12 månader [220] och 5 år [221] efter ingreppet. Vid femårsuppföljningen var bortfallet högt (49 %) men vi valde trots detta att ta med data från femårsuppföljningen, eftersom det finns ett värde med så lång uppföljningstid. Antalet deltagare i studierna var 24 [229] respektive 109 (ettårs)/90 (femårsuppföljning). De två studierna var tillräckligt lika för att kunna vägas samman i metaanalyserna nedan.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Smärta

Båda studierna rapporterar utfallet smärta (202 kvinnor) men mätt med olika skalor; VAS-skala [220,221] och en ordinalskala [229]. Båda studierna har rapporterat resultat för sammanvägd smärta men också specificerat för de tre smärtyperna mens-, djup samlags- och bäckensmärta. Då studierna har använt olika skalor kunde de inte sammanvägas för utfallet sammanvägd smärta. Båda studierna rapporterar ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de olika kirurgiska metoderna. För sammanvägd smärta och bäckensmärta redovisar båda studierna ingen statistiskt signifikant skillnad mellan ablation och excision. För effekt på samlagssmärta redovisas en statistiskt signifikant minskning för de som genomgick excision i studien av Healey och medarbetare [220,221]. Endast en studie redovisar utfallsmättet menssmärta (24 kvinnor) och här förelåg inte någon statistisk skillnad mellan grupperna [229]. Däremot redovisade båda studierna statistiskt signifikant minskad smärta efter operationen jämfört med före operationen oberoende av om kirurgin utfördes med excision eller ablation. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt då studierna inte kunde sammanvägas på grund av olika smärtskalor.

Endast en studie redovisar resultat för långtidsuppföljning (5 år) [221], och efter fem år var det statistiskt signifikant fler kvinnor i ablationsgruppen som fortsatte med medicinsk behandling (både hormoner och analgetika) jämfört med kvinnor i excisionsgruppen. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt då endast en studie på totalt 90 kvinnor utgör underlaget.

Graviditet

Endast en studie redovisar utfallet graviditet och det var vid femårsuppföljningen (n=90) [221]. Ingen statistiskt signifikant skillnad förelåg mellan grupperna. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Sammanfattning

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för samtliga utfall, vilket innebär att vi inte kan bedöma om det finns en skillnad mellan ablation och excision av peritoneal endometrios för de olika utfallen (Tabell 7.6).

Tabell 7.6
Sammanställning av jämförelse mellan ablation och excision för peritoneal endometrios.

Utfall	Tidpunkt	Antal deltagare (antal studier) Referens	Resultat	Evidensstyrka
Sammanvägd smärta¹/djup samlagssmärta/ bäckensmärta	6 mån	24 (1 RCT) [229]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Ottillräckligt* ⊕○○○
	12 mån	103 (1 RCT) [220]		
Menssmärta	6 mån	24 (1 RCT) [229]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Ottillräckligt* ⊕○○○
Graviditet	5 år	90 (1 RCT) [221]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Ottillräckligt* ⊕○○○

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

* En studie. SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

¹ Sammanvägt resultat för de tre smärtyperna; mens-, djup samlags- och bäckensmärta.

Laparoskopisk uterosakral nervablation, "LUNA"

Beskrivning av ingående studier

Vid LUNA är intentionen att reducera smärta genom att skära igenom de sakrouterina ligamenten och därmed bryta sensoriska nervfibrer i bäckenet. I kontrollgruppen företogs konventionell kirurgi för endometrios utan LUNA.

Totalt identifierades fyra randomiserade studier på totalt 444 kvinnor med endometrios av vilka 341 var i r-ASRM stadium I–II (76,8 %) [217,223,227, 236]. Studierna var från Storbritannien [217,227], Italien [236] och Nya Zeeland [223]. En var en multicenterstudie [217]. Kvinnornas medelålder varierade mellan 28 och 31 år. En studie inkluderade endast kvinnor med minimal eller mild endometrios (stadium I och II) [217]. I två av studierna hade majoriteten endometrios stadium I eller II (75–100 %) klassificerad

enligt r-ASRM [223,227]. I alla studierna hade kvinnorna kronisk smärta i underlivet.

I tre av studierna hade kvinnorna inte genomgått någon kirurgisk behandling för sin endometrios före studiestart [217,227,236], medan 87 procent av kvinnorna hade gjort detta i den fjärde studien [223]. I två av studierna fick deltagarna ingen hormonbehandling för sin endometrios minst tre eller sex månader innan studien startade [227,236], medan deltagarna i studien av Daniels och medarbetare aldrig tidigare fått någon hormonbehandling [217].

Olika laparoskopiska tekniker användes i studierna; laparoskopi med laser [227], laparoskopi med elektrokirurgi [223,236] eller laparoskopi antingen med laser eller elektrokirurgi [217]. Tre av studierna inkluderade uteslutande patienter med endometrios [223,227,236], medan den fjärde studien inkluderade patienter med kroniska underlivssmärter med eller utan endometrios [217].

Uppföljningstiden varierade mellan 3 månader [223,227], 6 månader [227], 12 månader [217,223,236] och 3 år [236]. Daniels och medarbetare hade även data på upp till 69 månader (medelvärde) efter operation [217]. Studierna bedömdes vara tillräckligt lika för att kunna sammanvägas i analyserna nedan.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Smärta

Alla fyra studierna rapporterar utfallet smärta (mens-, djup samlags- och bäckensmärta) bedömt med VAS-skalan. Uppföljningstiden varierade mellan 3 och 12 månader samt 3 år. Då studierna redovisade data på olika sätt kunde resultaten inte sammanvägas i en metaanalys. Resultaten från studierna finns sammanställda i Tabell 7.7. Alla tre studierna redovisar effekten på menssmärta. Vid tre månaders uppföljning (två studier, n=113) skilde sig resultaten mellan de två studier där effekten utvärderats vid tre månader: statistiskt signifikant skillnad till fördel kontrollgruppen [227] respektive ingen statistiskt signifikant skillnad [223]. Vid sex månader kvarstod den positiva effekten i kontrollgruppen i studien av Sutton och medarbetare [227]. Tre studier (n=358) rapporterar effekten vid 12 månader och alla tre studier påvisar ingen statistiskt signifikant skillnad i menssmärta mellan LUNA och kontrollgruppen. Vid treårsuppföljningen rapporterades inte heller någon statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna [236]. För djup samlagssmärta och bäckensmärta redovisade ingen av studierna någon statistiskt signifikant skillnad mellan LUNA och kontrollgruppen vid någon tidpunkt (Tabell 7.7). Bedömningen är att LUNA inte har signifikant smärtsänkande effekt jämfört med konventionell kirurgi (excision eller koagulation av endometriosvävnad) på någon typ av underlivssmärta (menssmärta, djup samlagssmärta, kronisk bäckensmärta) hos patienter med endometrios. Det vetenskapliga underlaget är begränsat för ettårsuppföljningen och otillräckligt för övriga tidpunkter. Vid ettårsuppföljningen finns det brister i samstämmighet, då populationerna skiljer sig något åt när det gäller tidigare behandling för endometrios (-1). Vi gjorde även avdrag för precision då det är en narrativ analys i kombination med ingen skillnad i behandling (-1), vilket

gör att det finns risk för att en sammanvägning i en metaanalys kan visa andra resultat. Begränsat vetenskapligt underlag innebär att det finns en osäkerhet kring resultat, och det är möjligt att nya studier kan visa andra resultat. För tremånadersuppföljningen gjorde vi ytterligare avdrag för precision (totalt -2), på grund av färre deltagare (n=107). För utfallet menssmärta blev det ytterligare avdrag för samstämmighet, då resultaten skiljde sig mellan studierna (-2 totalt). För tidpunkterna sex månader och tre år fanns endast en studie och därför blev det vetenskapliga underlaget otillräckligt.

Tabell 7.7
Effekten på smärta jämfört mellan LUNA och kontrollgrupp.

Utfall	Författare, År, Antal (n), Referens			
	Sutton 2001 n=46 [227]	Johnson 2004 n=67 [223]	Daniels 2009 n=146* [217]	Vercellini 2003 n=156 (1 år), n=113 (3 år) [236]
Menssmärta (VAS skala), symptom				
3 månader	p=0,003 Fördel kontrollgrupp	Förändring median (IQR) LUNA: 0 (-3,5 till 0) Kontroll: -2 (-5 till 0), ns	-	-
6 månader	p=0,022 Fördel kontrollgrupp	-	-	-
12 månader	ND	Förändring median (IQR) LUNA: 0 (-7 till 1) Kontroll: -3 (-5,5 till 0), ns	MD: -0,10 (-0,7 till 0,50)	Minskning, Median (IQR) LUNA: 52 (24 till 70) Kontroll: 58 (40 till 74), ns
3 år	-	-	-	Minskning, median (IQR) LUNA: 37 (20 till 56) Kontroll: 43 (26 till 64), ns
Bäckensmärta (VAS skala, symptom)				
3 månader	p=0,975	Förändring, median (IQR) LUNA: -1,3 (-3,1 till 1) Kontroll: -3,5 (-5 till -2), ns	-	-
6 månader	p=0,32	-	-	-
12 månader	-	VAS förändring, median (IQR) LUNA: 3,2 (-6 till -2) Kontroll: -3,5 (-5,8 till -1), ns	MD: 0,17 (-0,40 till 0,74)	Minskning, median (IQR) LUNA: 32 (14 till 58) Kontroll: 31 (22 till 42), ns
3 år	-	-	-	Minskning, median (IQR) LUNA: 28 (14 till 40) Kontroll: 22 (0 till 37), ns

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.7
fortsättning

Utfall	Författare, År, Antal (n), Referens			
	Sutton 2001 n=46 [227]	Johnson 2004 n=67 [223]	Daniels 2009 n=146* [217]	Vercellini 2003 n=156 (1 år), n=113 (3 år) [236]
Djupa samlagssmärter (VAS skala), symtom				
3 månader	p=0,396	Förändring, median (IQR) LUNA: 0 (-3 till 0) Kontroll: -3,5 (-7 till -1), ns	–	–
12 månader	–	Förändring, median (IQR) LUNA: 0 (-5 till 0) Kontroll: -2 (-6 till 0,5), ns	MD: 0,34 (-0,34 till 1,02)	Minskning, median (IQR) LUNA: 43 (30 till 61) Kontroll: 33 (20 till 55), ns
3 år	–	–	–	Minskning, median (IQR) LUNA: 24 (16 till 36) Kontroll: 20 (17 till 38), ns

IQR = Interquartile range; MD = Medelvärdeskillnad; ND = Inga data; ns = Ingen signifikant skillnad; VAS = Visuellt analog skala

* Antal oklart då studien endast redovisar det totala bortfallet och inte specifikt för populationen med endometrios.

Livskvalitet, depression, påverkan på sexualiteten och förlorad arbetstid

Multicenterstudien (146 kvinnor med endometrios) redovisar utfallet livskvalitet och förlorad arbetstid [217]. Livskvalitet var mätt med formulären EuroQoL, EQ-5D och EQ-VAS. Ingen statistiskt signifikant skillnad påvisades mellan behandlingsgrupperna 12 månader efter operationen (gäller alla formulären). Den italienska studien redovisar effekten på livskvalitet mätt med Short Form-36 [236]. Denna studie mätte även påverkan på sexualiteten och depressiva symtom, med skalorna revised Sabbatsberg Sexual Rating Scale respektive Hospital Anxiety and Depression Scale [236]. Inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna förelåg för något av formulären. Då olika formulär har använts kunde studierna inte sammanvägas. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna bedöma om det föreligger skillnader i effekt på livskvaliteten mellan de som får LUNA jämfört med konventionell laparoskopisk kirurgi utan LUNA [236].

För utfallet förlorad arbetstid (eng. days off work) redovisade 27 procent (LUNA grupp) respektive 22 procent (non-LUNA grupp) av deltagarna att de hade varit borta minst en dag (p=0,2) mellan 9–12 månader efter operationen [217]. Det vetenskapliga underlaget blir otillräckligt då det endast består av en studie på totalt 148 deltagare.

Patientens nöjdhet med behandlingen

En studie (156 deltagare) rapporterar utfallet patientnöjdhet [236]. Det förelåg ingen statistiskt signifikant skillnad i andelen mycket nöjda eller nöjda, 61 procent jämfört med 65 procent. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt då det utgörs av endast en studie. Vi kan alltså inte avgöra om det finns någon skillnad, eller om de två behandlingsvarianterna är likvärdiga när det gäller utfallet patientens nöjdhet med behandlingen.

Biverkningar/komplikationer

Endast en studie rapporterar komplikationer under kirurgin [217]. Daniels och medarbetare beskriver sju fall med mindre blödning. Ett fall med större blödning krävde öppen kirurgi (LUNA grupp), och ett fall med skada på uretären rapporterades efter kirurgi utan LUNA. Det är oklart om övriga studier har undersökt komplikationer systematiskt.

Sammanfattning

Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att LUNA inte minskar smärtan mer än vanlig kirurgi vid ett års uppföljning (Tabell 7.8). För övriga tidpunkter och utfallsmått är det vetenskapliga underlaget otillräckligt på grund av få studier (Tabell 7.8). Otillräckligt vetenskapligt underlag innebär att vi inte kan bedöma om den ena behandlingen är bättre eller om de två behandlingarna är likvärdiga.

Tabell 7.8
Sammanställning över effekten av LUNA jämfört med endometriiskirurgi utan LUNA hos kvinnor med endometrios.

Utfall	Uppföljningstid	Antal deltagare (antal studier) Referens	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag
Menssmärta (VAS skala)	3 månader	113 (2 RCT) [223,227]	Oklart	Otillräckligt ⊕○○○	-2 samstämmighet -2 precision
	6 månader	51 (1 RCT) [227]	Fördel kontrollgruppen	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
	12 månader	369 (3 RCT) ¹ [217,223,236]	Alla tre studier påvisar ingen statistiskt signifikant skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	-1 samstämmighet -1 precision
	3 år	113 (1 RCT) [236]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.8
fortsättning

Utfall	Uppföljningstid	Antal deltagare (antal studier) Referens	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag
Bäckensmärta (VAS skala)	3 månader	107 (2 RCT) [223,227]	Båda studier visar ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	-1 samstämmighet -2 precision
	6 månader	51 (1 RCT) [227]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
	12 månader	320 (3 RCT) ¹ [217,223,236]	Alla tre studier visar ingen statistiskt signifikant skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	-1 samstämmighet -1 precision
	3 år	113 (1 RCT) [236]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Djup samlagsmärta (VAS skala)	3 månader	107 (2 RCT) [223,227]	Båda studierna påvisar ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	-1 samstämmighet -2 precision
	12 månader	296 (3 RCT) ¹ [217,223,236]	Alla 3 studier visar ingen statistiskt signifikant skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	-1 samstämmighet -1 precision
	3 år	113 (1 RCT) [236]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Livskvalitet EuroQoL, EQ-5D och EQ-VAS	12 månader	146 (1 RCT) ² [217]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Livskvalitet SH-36	12 månader	156 (1 RCT) [236]	-	-	-
Depression	12 månader	156 (1 RCT) [236]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Sexualfunktion	12 månader	156 (1 RCT) [236]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Patientens nöjdhet	12 månader	156 (1 RCT) [236]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Förlorad arbetstid (eng. days off work)	9-12 månader	146 (1 RCT) ² [217]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*

RCT = Randomiserad kontrollerad studie; VAS = Visuell analog skala

* SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

¹ Det framgår inte klart i studien av Daniels och medarbetare antalet deltagare med endometriosis per smärtytp. Vi har använt det totala patientantalet, vilket kan vara lite högt räknat.

² Studien redovisar endast det totala bortfallet för studien det vill säga inte specifikt för endometriosispopulationen. Det totala bortfallet var 20 procent. Detta innebär att deltagarantalet kan vara något lägre.

Behandling av endometriosis med nervsparande kirurgi

Beskrivning av ingående studier

Totalt identifierades tre kontrollerade studier (299 kvinnor) [216,224,239]. Studierna var från Italien [216,224] och Kina [239]. Che och medarbetare gjorde laparoskopi eller laparotomi, medan de två andra studierna uteslutande opererade via laparoskopi och exkluderade patienter med konvertering till laparotomi. Pre-operativ utredning omfattade ultraljud och MR [216,239] eller ultraljud och dubbelkontrast kolonröntgen [224]. Alla patienterna hade djup endometriosis med påverkan på tarmen. Enbart studien av Che och medarbetare har beskrivit r-ASRM stadier och fann att 84–91 procent var i stadium III–IV [239]. Alla patienter genomgick resektion av tarmen. Observationstiderna var 3,5–15 månader [224], minst 12 månader [216] och 22 månader [239].

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Smärta

Två av studierna redovisar utfallet smärta (173 kvinnor) [224,239]. Studierna kunde inte sammanvägas då de hade olika uppföljningstider och redovisar utfallet olika.

I den ena studien rapporteras utfallen mens- och djup samlagssmärta, samt smärta vid vattenkastning och avföring. Det fanns stor skillnad i uppföljningstid (9–23 månader för nervsparande gruppen respektive 0,3–5,2 månader för kontrollgruppen) [224]. I båda grupperna förbättrades symtomen för mens- och djup samlagssmärta och smärta vid avföring (dyschezi) efter operation, men ingen statistiskt signifikant skillnad förelåg mellan grupperna. För gruppen som fick nervsparande kirurgi var behandlingen signifikant mer effektiv angående smärta vid vattenkastning (dysuri). Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt då det endast finns en studie med begränsat antal deltagare.

Che och medarbetare rapporterar sammanvägd smärta (mens-, bäcken-, djup samlagssmärta samt smärta vid tarmrörelser och avföring) (n=108) [239]. Uppföljningstider var 6, 12 och 24 månader. Både i gruppen med konventionell kirurgi och nervsparande kirurgi rapporterades signifikant ($p < 0,001$) lägre VAS-poäng efter operationen än före, men det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna. VAS-poängen var högre vid 24 månaders kontroll än vid sex månaders kontroll. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt då det endast fanns en studie med begränsat antal deltagare.

Återfall

En studie på 126 kvinnor rapporterar återfallsfrekvensen (relapse) vilken var jämförbar mellan grupperna inom 12 månader postoperativt (7,7 % konventionell teknik respektive 4,9 % nervsparande teknik) [216]. Återfall definierades

som klinisk diagnos med eller utan histologisk verifikation. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt då det endast fanns en studie med begränsat antal deltagare.

Sexuell funktion

Två studier på totalt 234 kvinnor rapporterar påverkan på sexuell funktion [216,239]. Resultaten kunde inte vägas samman i en metaanalys på grund av olika sätt att bedöma sexualfunktionen. Ceccaroni och medarbetare fann efter 12 månader att patienter behandlade med nervsparande kirurgi hade signifikant bättre sexualfunktion jämfört med gruppen som genomgått konventionell kirurgi ($p < 0,001$) [216]. Che och medarbetare har använt en validerad skala för sexualfunktionen (FSFI) ($n=108$) [239]. Sexualfunktionen var bättre efter än före kirurgi i båda grupperna, men det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de som genomgick konventionell jämfört med nervsparande kirurgi. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt då studierna inte kunde sammanvägas.

Livskvalitet

En studie på 126 kvinnor rapporterar påverkan på livskvalitet mätt med formuläret WHOQoL (The World Health Organization Quality of Life) 12 månader eller längre efter operation [216]. Studien påvisade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt då det endast fanns en studie med begränsat antal deltagare.

Patientens nöjdhet

Endast en studie på 65 kvinnor redovisar patientens nöjdhet med behandlingen [224]. Signifikant fler patienter var nöjda bland dem som fick operation med nervsparande kirurgi jämfört med dem som genomgick konventionell kirurgi (86 respektive 59 %, $p < 0,015$). Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt då det endast fanns en studie av begränsad omfattning.

Komplikationer

Två studier redovisar komplikationer [216,224]. En studie hade inga peroperativa komplikationer men redovisar tre reoperationer i den konventionellt opererade gruppen och två i den nervsparande gruppen [224]. Totalt rapporterades tre patienter med anastomosläckage efter tarmresektion, men det var ingen skillnad mellan de två grupperna. I den andra studien rapporteras peroperativa skador på kärl (3 respektive 2), urinledare/blåsa (4 respektive 3) och tarm (4 respektive 3) [216]. De beskriver också fistelbildning efter kirurgin involverande tarm (5 respektive 2), urinledare (1 respektive 2) och urinblåsa (2 respektive 1).

Sammanfattning av resultat efter nervsparande kirurgi

Resultaten från de tre studierna kunde inte sammanvägas då de antingen inte rapporterar samma utfall eller rapporterar utfallen på olika sätt eller använder olika mätmetoder. Det vetenskapliga underlaget blev därför otillräckligt för samtliga utfall. Det innebär att vi inte kan bedöma om nervsparande kirurgi

jämfört med konventionell kirurgi är bättre eller sämre när det gäller att minska smärta, förbättra sexuell funktion eller påverka patientens nöjdhet med behandlingen (Tabell 7.9).

Tabell 7.9
Sammanställning av effekten av nervsparande kirurgi jämfört med konventionell kirurgi.

Utfall	Antal deltagare (antal studier) Referens	Effekt	Evidensstyrka
Sammanvägd smärta¹	108 (1 CCT) [239]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ² ⊕○○○
Menssmärta	65 (1 CCT) [224]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ² ⊕○○○
Djup samlagssmärta	65 (1 CCT) [224]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ² ⊕○○○
Smärta vid vattenkastning	65 (1 CCT) [224]	Signifikant minskning. Fördel nervsparande teknik	Otillräckligt ² ⊕○○○
Smärta vid avföring/ tarmrörelse	65 (1 CCT) [224]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ² ⊕○○○
Återfall	126 (1 CCT) [216]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ² ⊕○○○
Livskvalitet (WHOQoL)	126 (1 CCT) [216]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ² ⊕○○○
Sexuell funktion	108 (1 CCT) [239]	p<0,001 Fördel nervsparande operation	Otillräckligt ² ⊕○○○
	126 (1 CCT) [216]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	
Patientens nöjdhet	65 (1 CCT) [224]	Fler nöjda p<0,015 Fördel nervsparande teknik	Otillräckligt ² ⊕○○○

CCT = Kontrollerad klinisk studie; **WHOQoL** = The World Health Organization Quality of Life

¹ Sammanvägt resultat för de tre smärtyperna mens-, djup samlags- och bäckenssmärta.

² Underlag bestod av en studie. SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

Upprepad kirurgi för endometriosis jämfört med primär kirurgi

Beskrivning av ingående studier

En prospektiv kohortstudie identifierades. Studien var från Italien och omfattade 438 kvinnor med totalt 500 ingrepp [251]. Den jämförde kvinnor som hade genomgått primär (411 ingrepp) respektive upprepad kirurgi (89 ingrepp)

för endometriosis. Hälften så många graviditeter rapporterades efter upprepad kirurgi som efter primär operation (22 respektive 40 %). I gruppen med primär kirurgi var 66 procent i r-ASRM stadium III–IV jämfört med 87 procent i gruppen med upprepad kirurgi. I gruppen av patienter med infertilitet vid operationstidpunkten var siffrorna 19 respektive 34 procent. Totalt 349 kvinnor ingick i gruppen med primär kirurgi, 27 kvinnor ingick enbart i gruppen med upprepad kirurgi och 62 kvinnor ingick i båda grupperna. Typ av tidigare kirurgi är inte beskrivet. Medelåldern var 32 år och majoriteten (77 %) hade endometriosis stadium II–IV, enligt r-ASRM-klassificering. Uppföljningstiden var 24 månader.

Bedömning av effekt och det vetenskapliga underlaget

De personer som genomgick IVF efter kirurgi exkluderades från studien. Enbart spontan graviditet, graviditet efter inseminering och graviditet efter ovarial hyperstimulation och intrauterin inseminering inkluderades. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt avseende effekten av upprepad jämfört med primär kirurgi på möjligheten att bli gravid, eftersom bara en prospektiv kontrollerad studie ingår.

Kirurgisk behandling av djup endometriosis

Beskrivning av ingående studier – kontrollerade kliniska studier

Totalt identifierades fem studier (6 publikationer) på totalt 958 deltagare [218, 232,234,238,240,248], varav en randomiserad studie [218,232]. Studierna var från Frankrike [218], Belgien [234], Italien [240], Brasilien [238] och Sydkorea [248]. Medelåldern i studierna låg runt 30 år. I två studier rapporteras antalet deltagare som tidigare genomgått operation för sin endometriosis (67 % [218] och 15 % [240]). Två studier (tre publikationer) var relativt små (42 respektive 52 deltagare) [218,232,234], medan de andra tre studierna hade över 100 deltagare vardera (136 till 390) [234,240,248]. Alla utom Hong och medarbetare [248] fokuserar på extensiv kirurgi hos patienter med tarmendometriosis (avlägsnande av tarmendometriosis och i tillägg cystektomi, ooforektomi, hysterektomi om indicerat). I studierna jämförs laparoskopisk kirurgi med öppen kirurgi [218,232], resultat av IVF mellan extensiv laparoskopisk kirurgi jämförs med ingen kirurgi alls [238], utfall efter tarmresektion (ett avsnitt av tarmen tas bort) jämförs med diskoid resektion (en mindre bit av tarmväggen tas bort men inte ett helt avsnitt) av tarmendometriosis [234,240]. Hong och medarbetare beskriver radikal excision av djup endometriosis i fossa Douglasi med eller utan avlägsnande av livmodern beroende på utbredningen av endometriosen [248].

Uppföljningstiden skiljde sig åt mellan studierna: 9 månader [248], 19–20 månader [218,232,234] eller 30 månader eller mer [232,240]. Studierna var för olika avseende typ av kirurgi och uppföljningstid för att kunna sammanvägas.

Bedömning av effekt och det vetenskapliga underlaget av kontrollerade studier

Då inga studier kunde sammanvägas redovisas resultaten från dessa studier i Tabell 7.10. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för samtliga jämförelser och utfall.

Tabell 7.10
Sammanställning av resultaten från de kontrollerade studierna som jämför olika typer av kirurgi för djup endometrios.

Utfall	Författare, År, Referens				
	Darai [218,232] RCT	Bianchi [238] CCT	Fanfani [240] CCT	Hong [248] CCT	Meuleman [234] CCT
Behandling	Laparoskopi jämfört med laparotomi för behandling av kolorektal endometrios	IVF utan kirurgi jämfört med IVF efter laparoskopisk kirurgi för djup endometrios	Kirurgi för kolorektal endometrios med borttagande av bit av tarm eller borttagande av en bit av tarmväggen	Borttagning av djup endometrios med eller utan hysterektomi	Excision av moderat/svår endometrios med eller utan resektion av tarm och tarmanastomos
Återfall (anamnes, ultraljud, MR)	–	–	Ingen statistiskt signifikant skillnad. 13,8 % (segmentresektion) jämfört med 11,5 % (discoid resektion)	–	–
Smärta	–	–	–	Ingen statistiskt signifikant skillnad	–
Menssmärta	Ingen statistiskt signifikant skillnad (19 mån, 51 mån)	–	–	–	Ingen statistiskt signifikant skillnad (6 mån)
Djup samlags-smärta	Ingen statistiskt signifikant skillnad (19 mån, 51 mån)	–	Signifikant förbättring vid discoid resektion (33 mån)	–	Ingen statistiskt signifikant skillnad (6 mån)
Bäcken-smärta	–	–	–	–	Ingen statistiskt signifikant skillnad (6 mån)
Livs-kvalitet	Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna (19 mån, 51 mån), men lika stor förbättring i båda	–	–	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Ingen statistiskt signifikant skillnad (6 mån)
Graviditet	p=0,006 Fördel laparoskopisk kolorektal kirurgi	Graviditet: OR 2,45 för IVF efter kirurgi Levande fött barn: ingen statistiskt signifikant skillnad	–	–	Cumulative live birth rate: 1, 2 och 3 år. Ingen statistiskt signifikant skillnad

CCT = Kliniskt kontrollerad studie; **IVF** = In vitro fertilisering; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie

Kohortstudier utan kontrollgrupp – Beskrivning av ingående studier

För kirurgi på patienter med djup endometriosis accepterades prospektiva studier utan kontrollgrupp (kohortstudier). Detta då patientgruppen är karakteriserad av moderat till svårt smärttillstånd utan incitament till att ingå vare sig i randomiserade studier eller studier med kontrollgrupp. För dessa studier hade vi krav på minst 20 deltagare och en uppföljning på två år eller längre.

Totalt identifierades 13 prospektiva kohortstudier avseende kirurgisk behandling av djup endometriosis (1 386 deltagare) [237,243,244,247,252–259]. Antalet deltagare i studierna varierade mellan 24 och 500, men merparten av studierna hade färre än 100 deltagare [237,243,247,252–254,257,259,260]. Det fanns sju studier från Italien [237,243,244,247,252,253], två från Frankrike [254,258], och en vardera från Schweiz [260], Belgien [255], Japan [256], Brasilien [257] och Österrike [259]. Deltagarna hade alla djup endometriosis men olika lokalisation; sju studier med tarmendometriosis [237,244,254,255,257–259], två studier med endometriosis i urinvägarna [243,247], en studie med endometriosis i och kring ischiadicusnerven [260] och tre med djup endometriosis utan närmare specifikation [252,253,256]. Alla studier är publicerade mellan åren 2006 till 2017. Behandlingen i samtliga studier var fokuserad på extensiv kirurgi med borttagande av all endometriosisförändrad vävnad och risker associerade med åtgärden (t.ex. låg tarmanastomos, avlastande tarmstomi och samtidig öppning till vagina på grund av endometriosis i övre delen av vagina). Deltagarna i majoriteten av studierna var i stadium III–IV (r-ASRM-klassificering) det vill säga de hade måttlig till svår endometriosis.

I fyra av studierna finns ingen beskrivning av kirurgens endometriosiskirurgiska kompetens [253,254,256,258]. Tre studier har samma kirurg vid alla operationer [252,257,260], och sex studier beskriver att ingreppet gjordes av samma team ("referral center") [237,243,244,247,255,259].

Bedömning av effekt och det vetenskapliga underlaget av kohortstudierna

Smärta

I nio studier (927 deltagare) redovisas effekten på olika typer av smärta (mens-, bäcken- djup samlagssmärta eller smärta generellt) mätt med VAS-skala eller B&B-skala [237,243,252,253,255–257,260]. Alla studier rapporterar minskad smärta efter operation (≥ 2 års uppföljning) (Tabell 7.11).

Komplikationer

Tolv studier (1 392 deltagare) [237,243,244,247,252–256,258–260] beskriver komplikationer, av vilka sex [237,243,252–254,260] inte rapporterar några allvarliga komplikationer alls (Tabell 7.11). I studien av Belghiti och medarbetare beskrivs utförligt att låg tarmanastomos (cirka 4 cm från anus) och tarmresektion tillsammans med resektion av övre, bakre delarna av vagina ger hög risk för fistelbildning [258]. De vanligaste komplikationerna är fistelbildning

och läckage vid tarmsutureringen. Ballester och medarbetare beskriver risk för ny (de novo) dysfunktion av urinvägar efter kolorektal resektion [254].

Livskvalitet

En majoritet av studierna rapporterade att patienterna mätte bättre efter kirurgisk behandling, men endast en studie (40 deltagare) hade utvärderat detta med formulär (SF-36) [257]. I denna studie rapporterades statistiskt signifikant förbättring av såväl fysisk som social funktion efter kolorektal resektion av djup endometriosis [257].

Recidiv av djup endometriosis

Tio studier (1 209 deltagare) rapporterar utfallet smärtrecidiv vid djup endometriosis [237,243,247,252–258]. Recidivfrekvens varierade mellan 0 och 14 procent, och i sex av tio studier rapporterades inga recidiv vid uppföljningen [252–254,256–258].

Graviditet

Fem studier (596 deltagare) rapporterar utfallet graviditet (Tabell 7.11) [244, 252,255,257,259]. Studierna är icke väldefinierade med hänsyn till att beskriva detaljer om hur patienten blivit gravid (spontan eller med assisterad befruktning) eller hennes graviditetsönskan. En studie visar positiv effekt på fertilitet av tarmkirurgisk ingrep [244]. I denna studie jämförs graviditetschansen i tre olika grupper (efter kolorektal resektion, efter kirurgi för tarmendometriosis utan resektion, och efter kirurgi för endometriom och djup endometriosis utan involvering av tarmen).

Sammanfattning – kirurgiska kohortstudier

Kirurgiska kohortstudier hos patienter med djup endometriosis tyder på minskad smärta efter det operativa ingreppet och redovisar komplikationer vid denna typ av ingrepp. Flest komplikationer sågs vid låg tarmanastomos, risk för fistelbildning förelåg vid samtidig tarm- och vaginalkirurgi, och det var vanligt med urinvägsproblem efter tarmkirurgi. Avlastande stomi kan ha profylaktisk effekt på fistelbildning. En sammanställning över effekten på samtliga utfall per studie redovisas i Tabell 7.11. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för samtliga utfall.

Tabell 7.11 Resultat från kohortstudierna som jämför resultat före och efter extensiv kirurgi hos patienter med djup endometrios.

Författare År Antal deltagare Referens	Recidiv djup endometrios (uppfölj- ningstid)	Smärta efter operation	Recidiv smärta (skala B&B)	Livskvalitet	Fertilitet	Anatomisk lokalisering	Komplikationer
Angioli 2014 n=34 [252]	0 (24 månader)	Minskad menssmärta, bäckensmärta/djup samlagsmärta (VAS), p<0,05	–	–	Födslar: 6/15 (40 %) Gravida: 7/15 (46 %)	Rektovaginal och vagina	0
Angioni 2006 n=31 [253]	0 (60 månader)	Remission eller förbättrad (B&B) Menssmärta: 60 % Bäckensmärta: 60 % Djup samlagsmärta: 70 %	–	–	–	Djup endometrios med vaginal involvering, vagina öppnades vid operation	0
Ballester 2014 n=50 [254]	0	0	0	–	–	Djup endometrios	Ökad risk för nervskada vid samtidig kolorektal kirurgi
Belghiti 2014 n=198 [258]	0	–	–	–	–	Kolorektal kirurgi +/- avlastande stomi	Tarmläckage Fistlar Avlastande stomi reducerar fistlar från 27 % till 15 %
Camanni 2009 n=80 [247]	8,7 % (24 månader)	–	–	–	–	Urinledare	Fistelläckage 7,5 % vid låg anastomos

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.11 fortsättning

Författare År Antal deltagare Referens	Recidiv djup endometrios (uppfölj- ningstid)	Smärta efter operation	Recidiv smärta (skala B&B)	Livskvalitet	Fertilitet	Anatomisk lokalisering	Komplikationer
Donnez 2010 n=500 [255]	2,4 % (median 37 månader)	Slående effekt av excision av djup endometrios (inga smärtrecidiv 89 %)	<p>Patienter med graviditets- önskemål: 24/388 (6 %)</p> <p>Patienter utan graviditets- önskemål: 15/112 (13 %)</p> <p>Totalt: 8 % (39/500)</p>	–	Gravida 221/288 varav 107/167 vid IVF	Kolorektal kirurgi med shaving	Tarmperforation Skada på urinledare
Hidaka 2012 n=198 [256]	0 kliniska recidiv av tarm- endometrios (36 månader)	<p>Recidiv menssmärta som kräver hormonbehandling</p> <p>Djup endometrios lämnas (nonDEL) 23 (49 %)</p> <p>Borttagande av djup endometrios (DEL): 28 (19 %)</p> <p>Smärta generellt Non DEL: 1,7±0,7; p<0,001 DEL grupp: 0,6±0,7; p<0,001</p>	50 % hos patienter utan excision av djup endometrios	–	–	Djup endometrios i rektovaginal området och endometrios i ovarier, peritoneum	Tarmskada i DEL gruppen (1,3 %)
Possover 2017 n=46 [260]	–	Signifikant minskad smärta vid alla uppföljningar (1–5 år) VAS 9,3 pre-operativt till 1,25 efter kirurgi	–	–	–	Djup endometrios vid nervus ischiadicus	0
Klugsberger 2015 n=22 [259]	–	Signifikant minskad kronisk bäckensmärta, menssmärta, samlagssmärta efter kirurgi	–	–	7 (32 %)	Kolorektal resektion	Tarmläckage (4,5 %)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.11 fortsättning

Författare År Antal deltagare Referens	Recidiv djup endometriosis (uppfölj- ningstid)	Smärta efter operation	Recidiv smärta (skala B&B)	Livskvalitet	Fertilitet	Anatomisk lokalisering	Komplikationer
Seracchioli 2010 n=56 [243]	8 (14 %)	–	–	–	–	Urinvägar	0
Seracchioli 2007 n=22 [237]	0	Minskad mens-, bäcken- och djup samlagssmärta (VAS-poäng) p<0,05	–	–	5 graviditeter (22,7 %)	Kolorektal resektion	0
Silveira da Cunha Araujo 2014 n=40 [257]	0	Menssmärtor n (%): 1 (31 %) Djup samlagssmärta n (%): 7 (19 %)	–	Förbättrad p<0,001	6 (17 %)	Tarm	–
Stepniewska 2009 n=155, 3 grupper: A (tarmresektion), B (ingen tarmresektion), C (endometriom utan tarminvolvering) [244]	Grupp A: 7 % Grupp B: 15 % Grupp C: 0 %	–	–	–	Grupp A: 17 (35 %) Grupp B: 8 (21 %) Grupp C: 32 (70 %) (p<0,03) (27 månader)	Tarm	Fistlar (mycket låg anastomos) Skada på urinledare och urinblåsa

 – = Data saknas; **B&B** = Biberoglu & Behrman-skala; **VAS** = Visuell analogskala

8 Kirurgi jämfört med hormonbehandling

Sammanfattning av resultaten

- Det saknas studier som har jämfört kirurgisk behandling med hormonbehandling för djup endometriosis och för endometriom.
- Det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för att kunna bedöma om det förelåg någon skillnad mellan kombinationsbehandling (laparoskopisk kirurgi och därefter GnRH-agonistbehandling), enbart GnRH-agonistbehandling eller enbart laparoskopisk kirurgi för utfallen smärtrecidiv (mens-, djup samlags- och bäckensmärta) samt möjligheten att bli gravid hos kvinnor med endometriosis.
- Det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för att bedöma om det förelåg någon skillnad i utfallet menssmärta mellan transcervikal resektion av adenomyos innan insättning av hormonspiral jämfört med insättning av hormonspiral utan förbehandling.
- Det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för att bedöma om det förelåg någon skillnad mellan kvinnor med adenomyos som fick hormonspiral och dem som opererades med hysterektomi (borttagning av livmodern) avseende effekt på livskvalitet.

Inkluderade studier

Totalt identifierades åtta publikationer, som uppfyllde urvalskriterierna. Fyra studier (5 publikationer) hade hög risk för systematisk snedvridning och ingår därmed inte i analysen (Bilaga 5, www.sbu.se/277) [262–266]. I analysen ingår tre studier; en randomiserad studie [113] och två kontrollerade prospektiva kliniska studier [209,267]. I Bilaga 6, www.sbu.se/277, finns tabellverk över de ingående studierna.

För populationen med djup endometriosis identifierades inga studier som uppfyllde urvalskriterierna. För populationen med endometriom identifierades tre studier, men alla hade hög risk för bias och ingår inte i rapporten [262,263,266].

Beskrivning av ingående studier

Deltagarna hade adenomyos (114 kvinnor) [209,267] eller endometriosis (410 kvinnor) [113]. Kvinnornas ålder varierade från 18 till 46 år. I de två studier där kvinnorna hade adenomyos så var ett av urvalskriterierna att deltagarna skulle ha menssmärta eller djup samlagssmärta. De hade varit utan hormonbehandling i tre [267] eller sex månader [209] före studiestart. I den tredje studien (population genital endometriosis) hade deltagarna ingen tidigare behandling för sin endometriosis [113].

Studierna skiljde sig åt i behandlingsstrategi (Tabell 8.1). I den ena studien jämfördes hormonspiral med hysterektomi (borttagning av livmodern) [267]. I den andra studien fick alla deltagarna insättning av hormonspiral, men en grupp genomgick först transcervikal resektion av livmoderslemhinnan [209]. I den tredje studien randomiserades deltagarna till tre grupper; endast diagnostisk laparoskopi efterföljt av GnRH-agonistbehandling, enbart laparoskopisk kirurgi, eller både laparoskopisk kirurgi efterföljt av tre månaders behandling med GnRH-agonist [113]. Behandlingstiden med hormonspiral var 12 månader [209,267]. I alla tre studierna utvärderades behandlingseffekten efter ett år, vilket innebär att effekten av tre månaders GnRH-agonistbehandling utvärderades nio månader efter avslutad hormonbehandling. Studierna var för olika för att kunna sammanvägas.

Författare År Referens	Alkatout 2013 [113]	Ozdegirmenci 2010 [267]	Zheng 2013 [209]
Population	Genital endometrios	Adenomyos	Adenomyos
Antal deltagare Design	410 RCT	75 CCT	39 CCT
Kirurgi	Laparoskopisk kirurgi	Hysterektomi	–
Kirurgi + hormon	Laparoskopisk kirurgi + GnRH-agonist	–	Transcervikal resektion av livmoderslemhinna, därefter hormonspiral
Hormon	GnRH-agonist efter diagnostisk laparoskopi	Hormonspiral	Hormonspiral
Behandlingstid	3 månader	12 månader	12 månader
Uppföljningstid	12 månader från laparoskopin	12 månader	12 månader

Tabell 8.1
Sammanställning över
studierna som ingår.

CCT = Kliniskt kontrollerad studie; **GnRH** = Gonadotropinfrisättande hormon;
RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Bedömning av effekt och det vetenskapliga underlaget

Smärta

Två studier redovisar utfallet smärta [113, 209]. I den randomiserade studien av Alkatout och medarbetare avseende endometrios rapporteras andelen med smärtrecidiv uppdelat på de tre smärtyperna; mens-, djup samlags- och bäckensmärta (abdominal pain) för de tre grupperna; kombinationsbehandling (n=148), GnRH-agonist (n=125) och kirurgi (n=137). Resultaten visar att kombinationen kirurgi efterföljt av tre månaders GnRH-agonistbehandling ger minst risk för recidiv av menssmärta och djup samlagssmärta. En statistiskt säkerställd skillnad förelåg mellan gruppen som fick kombinationsbehandling jämfört med enbart GnRH-agonist för menssmärta och djup samlagssmärta RD -0,12 (95 % KI, -0,22 till -0,02) respektive RD -0,14 (95 % KI, -0,23 till -0,06). Det innebär 120 färre kvinnor per 1 000 med recidiv av menssmärta (spridning 20–220 färre) samt 140 färre med recidiv av djup samlagssmärta (spridning 60–230 färre per 1 000), fördel kombinationsbehandlingen. Samma trend visas för bäckensmärta men det var ingen statistiskt signifikant skillnad, RD -0,10 (95 % KI, -0,19 till 0,00). Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt då det endast var en studie som låg till grund för bedömningen. Otillräckligt vetenskapligt underlag innebär att vi inte kan bedöma om någon behandling är bättre, sämre eller om de är lika bra avseende mens-, bäcken- och djup samlagssmärta.

Det var ingen statistiskt signifikant skillnad mellan kombinationsbehandling och enbart kirurgi för alla tre smärtyper, även om frekvensen av smärtrecidiv var lägre för gruppen som fick kombinationsbehandlingen. För recidiv av djup samlagssmärta var RD -0,07 (95 % KI, -0,15 till 0,00), vilket innebär 70 färre kvinnor per 1 000 med recidiv med en spridning på 0 till 150 färre. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

För samtliga smärtyper var det färre smärtrecidiv för gruppen som fick kirurgisk behandling, men skillnaden mellan grupperna som fick GnRH-agonist eller kirurgisk behandling var inte statistiskt signifikant för någon av de tre smärtyperna (n=262). Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i menssmärta mellan de kvinnor med adenomyos som genomgått transcervikal resektion före insättningen av hormonspiral jämfört med de som endast fick hormonspiral [209]. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt då det utgjordes av en liten (39 kvinnor) observationsstudie. Det innebär att vi inte kan bedöma om de två behandlingsstrategierna är likvärdiga eller om den ena är bättre än den andra avseende påverkan på menssmärta.

Livskvalitet

En studie med 75 deltagare med adenomyos jämförde hormonspiral med hysterektomi (borttagning av livmodern) avseende effekt på livskvalitet (mätt med World Health Organization Quality of Life-Short Form, turkisk version) [267]. Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de två behandlingarna sågs vid 12 månaders uppföljning [267]. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt då det endast fanns en mindre studie som underlag, det vill säga vi kan inte bedöma om behandlingarna är lika effektiva eller om den ena är bättre än den andra rörande påverkan på livskvalitet.

Fertilitet

Påverkan på fertilitet redovisas i den randomiserade studie som hade tre armar; laparoskopisk kirurgi efterföljt av tre månaders GnRH-agonistbehandling, enbart laparoskopisk kirurgi och enbart GnRH-agonistbehandling [113]. Studien redovisar både graviditetsfrekvens och antalet levande födda barn. De grupper som fick GnRH-agonistbehandling (med eller utan kirurgi) hade högre graviditetsfrekvens och högre antal levande födda barn. Dock var det ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de tre grupperna. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för samtliga jämförelser och utfall (graviditet och levande fött barn). Otillräckligt vetenskapligt underlag innebär att vi inte kan bedöma om någon behandlingsstrategi är bättre eller om de är likvärdiga.

Biverkningar

Biverkningar redovisas i två studier [209,267]. I studien som jämförde hormonspiral med borttagning av livmodern rapporterades i den grupp som fick hormonspiral huvudvärk, bröstspänningar, akne och depression i ett fåtal fall [267]. I den andra studien där kvinnorna behandlades med hormonspiral (med eller utan transcervikal resektion av endometriet) så rapporterades sömnlöshet, depression och oregelbundna blödningar (1 fall per utfall) [209].

Sammanfattning

Det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för att bedöma om påverkan på mens-, djup samlags- och bäckensmärta, livskvalitet och möjligheten att bli gravid och få barn skiljde sig mellan kirurgisk behandling, hormonbehandling, eller kombinationsbehandling eller om de var lika bra för kvinnor med endometrios eller adenomyos (Tabell 8.2). För kvinnor med djup endometrios eller endometriom identifierades inga studier som uppfyllde våra urvalskriterier.

Utfall	Antal deltagare (antal studier) Referens	Resultat RR (95 % KI)	Absolut effekt per 1 000	Evidensstyrka
Kombinationsbehandling jämfört med enbart GnRH-agonist, population genital endometrios				
Menssmärta – recidiv andel	273 (1 RCT) [113]	RR 0,58 (0,37 till 0,92)	120 färre (20–220 färre). Fördel kombinationsbehandling	Otillräckligt* ⊕○○○
Djup samlags-smärta – recidiv andel	273 (1 RCT) [113]	RR 0,36 (0,19 till 0,68)	140 färre (60–230 färre). Fördel kombinationsbehandling	Otillräckligt* ⊕○○○
Bäckensmärta – recidiv andel	273 (1 RCT) [113]	RR 0,64 (0,40 till 1,02)	100 färre (0–190 färre). Kombinationsbehandling lika bra eller bättre	Otillräckligt* ⊕○○○
Graviditets-frekvens	273 (1 RCT) [113]	RR 0,92 (0,77 till 1,11)	50 färre (60 fler till 170 färre) i gruppen med kombinationsbehandling	Otillräckligt* ⊕○○○
Levande fött barn	273 (1 RCT) [113]	RR 0,91 (0,72 till 1,14)	50 färre (70 fler till 50 färre) i gruppen med kombinationsbehandling	Otillräckligt* ⊕○○○
Kombinationsbehandling jämfört med laparoskopisk kirurgi, population genital endometrios				
Menssmärta – recidiv andel	285 (1 RCT) [113]	RR 0,82 (0,50 till 1,35)	30 färre (50 fler till 120 färre). Fördel kombinationsbehandling	Otillräckligt* ⊕○○○
Djup samlags-smärta – recidiv andel	285 (1 RCT) [113]	RR 0,53 (0,27 till 1,03)	70 färre (0–150 färre). Kombinationsbehandling lika bra eller bättre	Otillräckligt* ⊕○○○
Bäckensmärta – recidiv andel	285 (1 RCT) [113]	RR 0,70 (0,44 till 1,12)	70 färre (20 fler till 170 färre). Fördel kombinationsbehandling	Otillräckligt* ⊕○○○
Graviditets-frekvens	285 (1 RCT) [113]	RR 1,09 (0,89 till 1,33)	50 fler (70 fler till 16 färre) i gruppen med kombinationsbehandling	Otillräckligt* ⊕○○○
Levande fött barn	285 (1 RCT) [113]	RR 1,11 (0,87 till 1,42)	50 fler (60 färre till 170 fler) i gruppen med kombinationsbehandling	Otillräckligt* ⊕○○○

Tabell 8.2
Sammanställning över effekten av kirurgi jämfört med hormonbehandling.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 8.2
fortsättning

Utfall	Antal deltagare (antal studier) Referens	Resultat RR (95 % KI)	Absolut effekt per 1 000	Evidensstyrka
GnRH-agonist jämfört med laparoskopisk kirurgi, population genital endometrios				
Menssmärta – recidiv andel	262 (1 RCT) [113]	RR 1,42 (0,92 till 2,21) RD 0,08 (-0,02 till 0,19)	80 fler (20 färre till 190 fler) i gruppen med GnRH-agonist	Otillräckligt* ⊕○○○
Djup samlags- smärta – recidiv andel	262 (1 RCT) [113]	RR 1,46 (0,88 till 2,44) RD 0,07 (-0,02 till 0,17)	70 fler (20 färre till 170 fler) i gruppen med GnRH-agonist	Otillräckligt* ⊕○○○
Bäckensmärta – recidiv andel	262 (1 RCT) [113]	RR 1,10 (0,72 till 1,66) RD 0,02 (-0,08 till 0,13)	20 fler (80 färre till 130 fler) i gruppen med GnRH-agonist	Otillräckligt* ⊕○○○
Graviditets- frekvens	262 (1 RCT) [113]	RR 1,18 (0,97 till 1,44) RD 0,10 (-0,00 till 0,22)	10 fler (20 färre till 220 fler) i gruppen med GnRH-agonist	Otillräckligt* ⊕○○○
Levande fött barn	262 (1 RCT) [113]	RR 1,23 (0,96 till 1,57) RD 0,10 (-0,02 till 0,22)	10 fler (20 färre till 220 fler) i gruppen med GnRH-agonist	Otillräckligt* ⊕○○○
Hysterektomi jämfört med hormonspiral, population adenomyos				
Livskvalitet	75 (1 CCT) [267]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Oklart	Otillräckligt* ⊕○○○
Hormonspiral och transcervikal resektion av endometriet jämfört med enbart hormonspiral, population adenomyos				
Mensmärta (VAS)	39 (1 CCT) [209]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Oklart	Otillräckligt* ⊕○○○

CCT = Kliniskt kontrollerad studie; **GnRH** = Gonadotropinfrisättande hormon; **KI** = Konfidensintervall; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RD** = Riskskillnad; **RR** = Relativ risk; **VAS** = Visuell analog skala

* En studie. SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier

9 Fertilitetsbehandling

I detta kapitel redovisas studier där fertilitetsbefrämjande åtgärder utvärderas hos kvinnor med endometrios. Det har funnits olika principer för agonistbehandling med GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) avseende optimering av graviditetsutfallet vid efterföljande in vitro fertilisering. Livmoderavslappande läkemedel och genomsköljning av livmoder och äggledare (pertubation) med röntgenkontrast före försök att uppnå graviditet spontant har också använts för att förbättra graviditetsutfallet (Tabell 9.2).

Sammanfattning av resultaten

- Ultralång (3–6 månader) jämfört med kort (två veckor) GnRH-agonistbehandling före fertilitetsbehandling ökar graviditetsfrekvensen. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.
- Ägglossningsstimulerande behandling (ovulationsstimulering) och insemination ökar andelen kvinnor med endometrios som får barn (levande fött barn) jämfört med ingen behandling. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt.
- På grund av för få studier är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma fertilitetseffekten av följande behandlingar: lipiodol (oljebaserad röntgenkontrast) pertubation, medroxyprogesteron, livmoderavslappande läkemedel (atosiban) samt kirurgiskt ingrepp före IVF.

Tabell 9.1
Sammanställning
av huvudresultaten
rörande de behandlingar
där det fanns flera
studier för samma
typ av behandling.

Behandling	Antal deltagare (antal studier) Referens	Absolut effekt per 1 000	Evidensstyrka
Graviditetsfrekvens			
Ultralång jämfört med kort GnRH-agonist före fertilitetsbehandling	225 (2 RCT+1 CCT) [268–270]	Alla stadier av endometriosis: 250 fler graviditeter (130–370), fördel ultralång	Begränsat ⊕⊕○○
Levande fött barn			
Insemination	544 (1 CCT+1 RCT) [271,272]	100 fler barn (40–160 fler), fördel insemination	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○

CCT = Kontrollerad klinisk studie; **GnRH** = Gonadotropinfrisättande hormon;
KI = Konfidensintervall; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie

Inkluderade studier

Totalt identifierades 26 publikationer som uppfyllde urvalskriterierna. Sju studier hade hög risk för systematisk snedvridning och ingår därmed inte i analysen [273–279] (Bilaga 5, www.sbu.se/277). Totalt ingår 19 publikationer; 13 randomiserade studier [210,268,269,272,280–288] och sex kontrollerade prospektiva kliniska studier [238,270,271,289–291]. I Bilaga 6, www.sbu.se/277, finns tabellverket över de ingående studierna.

För vissa behandlingsformer identifierades endast en studie. Dessa studier och de interventioner samt jämförelsealternativ som studerades är sammanställda i Tabell 9.2. Då dessa studier var små (<150 deltagare) kan vi inte bedöma dessa interventioners effekt, det vill säga det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Författare År Referens	Population Antal deltagare Studiedesign	Behandling	Jämförelse/ kontroll- betingelse	Resultat (95 % KI)
Johnson 2004 och 2007 [286,287]	Mild endometrios 62 RCT	Pertubation med Lipiodol (röntgenkontrast)	Ingen behandling	6 mån ITT Klinisk graviditet RR 4,44 (1,61 till 12,21) p=0,001 2 år ITT Klinisk graviditet RR 1,3 (95 % KI, 0,8 till 2,2) p=0,32
He 2016 [285]	68 % med minimal/mild endometrios 120 RCT	Atosiban före frys- embryo återföring	Frys-embryo återföring	Klinisk graviditet OR 2,25 (1,08 till 4,68) p=0,044
Moghissi 1987 [290]	Mild/måttlig endometrios 92 CCT	Medroxyprogesteron acetat före försök till spontan graviditet	Ingen behandling	Ingen signifikant skillnad
Decleer 2016 [281]	Peritoneal endometrios 120 RCT	Ultralång (3 månader) GnRH-agonist före IVF	Standard GnRH- agonist (2 veckor) före IVF	Ingen signifikant skillnad i antal mogna oocyter (MII) vid aspiration

CCT = Kontrollerad klinisk studie; **GnRH** = Gonadotropinfrisättande hormon;
ITT = Intention-to-treat; **IVF** = In vitro fertilisering; **KI** = Konfidensintervall; **MI** = Metafas 2;
p = P-värde; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Relativ risk

Tabell 9.2
Sammanställning över de
behandlingar där endast
en studie fanns som
underlag och där det
vetenskapliga underlaget
därför blir otillräckligt.

Johnson och medarbetare har studerat effekten av lipiodol-pertubation i syfte att förbättra fertiliteten [286,287]. Av 158 patienter med oförklarlig infertilitet hade 62 patienter endometrios. Deltagarna randomiserades till pertubation med lipiodol (en oljebaserad röntgenkontrast) eller ingen pertubation. I gruppen med endometrios erhöles inom sex månader en signifikant ökad klinisk graviditetsfrekvens (48 %) och levande födda barn (Live Birth Rate, LBR, 40 %) jämfört med gruppen utan endometrios (10,8 %). Fortsatt uppföljning under 24 månader påvisade ingen ytterligare positiv effekt för patienter med endometrios.

En randomiserad studie av He och medarbetare omfattade 143 patienter med minimal eller mild endometrios varav 120 randomiserades mellan att erhålla atosiban (ett livmoderavslappnande medel) (n=60) före frys-embryo återföring (frys-ET) eller utgöra kontroll utan tilläggsbehandling (n=60) [285]. Vid endometrios föreligger ökad förekomst av kontraktioner i livmodermuskulaturen och förbehandling med atosiban höjde signifikant den kliniska graviditetsfrekvensen.

I studien av Moghissi och medarbetare randomiserades 140 kvinnor med laparoskopiverifierad peritoneal eller ovarial endometrios till tre olika grupper: behandling med medroxyprogesteronacetat peroralt i tre månader, danazol peroralt i sex månader eller till en kontrollgrupp utan behandling [290]. Gruppen med danazol ingår inte i vår rapport då danazol är avregistrerat i Sverige

på grund av biverkningar. Efter behandlingen följdes patienterna i 30 månader avseende spontan graviditetsfrekvens. Ingen signifikant skillnad förelåg mellan kontrollgruppen och de som fick medroxyprogesteronacetat.

I en randomiserad studie av Decler och medarbetare genomgick 120 kvinnor en laparoskopi inför planerad IVF-behandling varvid laserbehandling gjordes av peritoneal endometrios. Därefter allokerades patienterna till standard (10 dagar nässpray) förbehandling med GnRH-agonist eller förlängd förbehandling med depotinjektion GnRH-agonist i tre månader. Vid aspiration av folliklarna utvärderades antal mogna oocyter (MII) i respektive grupp utan påvisad signifikant skillnad. Däremot behövdes signifikant högre dos FSH och längre stimulering (en dag) efter förlängd nedreglering med GnRH-agonist.

GnRH-agonistbehandling

Beskrivning av ingående studier

Sju studier identifierades som uppfyllde kraven, varav fem var randomiserade studier [210,268,269,280,283] och två var kontrollerade studier [270,289]. Studierna var från Italien [270,283], Egypten [280], Iran [210], Korea [268], Tyskland [269] och Ungern [289]. Kvinnornas medelålder var 30–33 år. De flesta studierna hade som inklusionskrav att deltagarna skulle vara yngre än 40 år. Graden av endometrios varierade mellan studierna; stadium I–II [280,283], II–III [270], II–IV [269], alla stadier I–IV (r-ASRM-poäng) [210,268,289]. Två studier hade som krav att kvinnorna skulle ha varit infertila i minst ett [210] eller två år [283]. I övriga studier var detta inget krav. Vi har delat in dessa sju studier i två grupper baserat på behandling; 1) ultralång jämfört med kort GnRH-agonistbehandling och 2) övrig GnRH-agonistbehandling inför assisterad befruktning.

Ultralång jämfört med kort GnRH-agonistbehandling inför assisterad befruktning

I tre studier, två randomiserade [268,269] och en kontrollerad studie [270], utvärderas ultralång jämfört med kort GnRH-agonistbehandling. Studierna hade lite olika upplägg. Den ena randomiserade studien utvärderade ultralång GnRH-agonistbehandling med goserelin i sex månader (n=55) jämfört med normal nedreglering med daglig decapeptyl (n=55) i två veckor efter kirurgisk behandling innan assisterad befruktning utfördes med IntraUterin Insemination (IUI) eller IVF [269]. Randomiseringen gjordes i block där de som hade fungerande äggledare erhöll IUI och de utan passage erhöll IVF. I den andra randomiserade studien användes ett förenklat ultralångt protokoll; nedreglering med GnRH-agonist triptorelin i två (n=41) respektive sex veckor (n=39) följt av follikel (äggblåse) stimulering med gonadotropiner [268]. I den tredje studien, genomgick kvinnorna fertilitetsbehandling med Gamete Intra Fallopian Transfer (GIFT) [270]. I det korta protokollet med GnRH-agonistbehandling (buserelin) startade patienterna nedregleringen (n=20) på cykeldag tre. Det långa nedregleringsprotokollet påbörjades i lutealfas och patienterna (n=20)

nedreglerades i minst sex månader innan follikelstimuleringen påbörjades. Trots olikheterna mellan studierna så bedömde vi att de var tillräckligt lika för att kunna sammanvägas.

Övriga GnRH-agonistbehandlingar

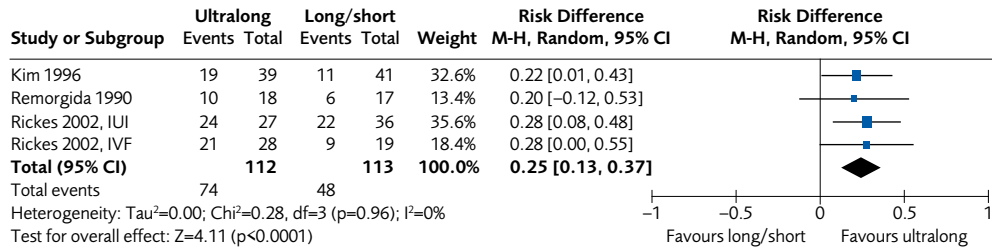
Totalt fyra studier ingick [210,280,283,289]. Fedele och medarbetare (1992) randomiserade 71 patienter med minimal eller mild endometrios till GnRH-agonistbehandling med busirelin intranasalt i sex månader (n=35) eller exspektans (n=36) [283]. Båda grupperna följdes upp i ett år utan behandling avseende spontan graviditet. I studien av Daru och medarbetare (2011) studerades prospektivt under en tioårsperiod 119 kvinnor som erhållit kirurgisk behandling av endometrios följt av sex månaders GnRH-agonist [289]. Om paret inte hade uppnått spontan graviditet inom ett år därefter erbjöds fertilitetsbehandling med FSH-stimulering, induktion av ägglossning och intrauterin insemination (IUI). I två randomiserade studier undersöktes effekten av letrozol inför assisterad befruktning [210,280]. I den ena studien randomiserades 144 kvinnor med laparoskopiverifierad endometrios i alla stadier till att erhålla letrozol (n=47), GnRH-agonistbehandling med triptorelin (n=40) eller ingen behandling (n=57) i två månader [210]. I den andra randomiserade studien av nedreglering inför IVF eller ICSI (IntraCyttoplasmatisk SpermieInjektion) inkluderades 60 patienter med laparoskopiverifierad endometrios [280]. Alla patienter startade nedregleringen på cykeldag 21 och hälften randomiserades därefter till att fem dagar senare erhålla tillägg med letrozol 5 mg dagligen i tio dagar. Tillägget med letrozol innebar en lokal reduktion av estradiolproduktion som komplement till den centrala GnRH-agonisteffekten i hypotalamus. Follikelstimulering gjordes därefter med en kombination av menopausalt gonadotropin och follikelstimulerande hormon (FSH). Dessa fyra studier var för olika för att kunna sammanvägas. Deras resultat är sammanställda i Tabell 9.4.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget – Ultralång jämfört med kort GnRH-agonistbehandling

Graviditet

Trots variationer i stadium av endometrios, behandlingstid och vilken typ av fertilitetsbehandling som utfördes det vill säga IVF, IUI [268,269] eller GIFT [270] så bedömdes studierna var tillräckligt lika för att kunna sammanvägas. I den studien där kvinnorna med fungerande äggledare erhöll IUI och de utan passage erhöll IVF, så redovisas data för de två fertilitetsbehandlingarna separat i metaanalysen. Metaanalysen på totalt 225 kvinnor påvisar en signifikant ökad graviditetsfrekvens RD 0,25 (95 % KI, 0,13 till 0,37) med fördel för ultralång behandling (Figur 9.1). Detta innebär att 250 fler kvinnor per 1 000 blir gravida med ultralång behandling, med en spridning på 130–370, jämfört med kort GnRH-agonistbehandling. Vår bedömning är att ultralång behandling ökar chansen att bli gravid. Det vetenskapliga underlaget är begränsat. Vi gjorde avdrag för samstämmighet då studierna är heterogena i behandling och fertilitetsåtgärd (-2). Begränsat vetenskapligt underlag innebär att det finns en osäkerhet kring resultatet och att nya studier kan visa andra resultat.

Figur 9.1
Andelen som blir gravida efter ultralång jämfört med kort GnRH-agonistbehandling inför IUI/IVF.



CI = Confidence interval; M-H = Mantel-Haenszel

Sammanfattning

Det fanns totalt tre studier som hade jämfört ultralång med kort GnRH-agonistbehandling före fertilitetsbehandling. Dessa studier visar statistiskt signifikant skillnad i graviditetsfrekvens till fördel för ultralång behandling (Tabell 9.3). Det vetenskapliga underlaget är begränsat. För övriga varianter av GnRH-agonistbehandling blev det vetenskapliga underlaget otillräckligt för samtliga behandlingsstrategier och utfall (Tabell 9.4), eftersom inga studier kunde sammanvägas, och de enskilda studierna var relativt små (60–144 deltagare).

Tabell 9.3
Sammanställning av effekten av ultralång jämfört med kort GnRH-agonistbehandling före fertilitetsbehandling.

Utfall	Antal deltagare (antal studier) Referens	Sammanvägd effekt RR (KI 95 %)	Absolut effekt per 1 000	Evidensstyrka	Avdrag
Graviditetsfrekvens	225 (2 RCT + 1 CCT) [268–270]	RR 1,53 (1,23 till 1,92)	250 fler (130–370 fler) med ultralång GnRH-agonistbehandling	Begränsat ⊕⊕○○	–2 samstämmighet

CCT = Kontrollerad klinisk studie; GnRH = Gonadotropinfrisättande hormon; KI = Konfidensintervall; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Relativ risk

Behandling och jämförelse	Antal deltagare (antal studier) Referens	Effekt	Evidensstyrka
GnRH-agonist 6 mån (buserelin) jämfört med exspektans före spontan graviditet	71 (1 RCT) [283]	37 % jämfört med 30 %. Ingen signifikant skillnad	Otillräckligt* ⊕○○○
Letrozol, triptorelin eller ingen behandling 2 mån före spontan graviditet	144 (1 RCT) [210]	23 %, 28 % och 28 %. Ingen signifikant skillnad mellan de 3 behandlingarna	Otillräckligt* ⊕○○○
GnRH-agonist jämfört med GnRH-agonist + letrozol före ICSI	60 (1 RCT) [280]	Ingen signifikant skillnad	Otillräckligt* ⊕○○○
Kirurgisk behandling följt av GnRH-agonist 6 mån; därefter IUI eller exspektans	119 (1 CCT) [289]	52 % jämfört med 42 %, p<0,05. Fördel follikelstimulering & IUI	Otillräckligt* ⊕○○○

Tabell 9.4
Sammanställning av effekten på graviditetsfrekvensen av olika varianter av GnRH-agonistbehandling.

CCT = Kontrollerad klinisk studie; **GnRH** = Gonadotropinfrisättande hormon; **ICSI** = Intracytoplasmatisk spermieinjektion; **IUI** = Intrauterin insemination; **p** = p-värde; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Relativ risk

* En studie. SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

Enbart ovulationsstimulering (follikelstimulering)

Beskrivning av ingående studier

Två randomiserade studier, från Italien [282] och Egypten [284] beskriver effekten av follikelstimulering med gonadotropin respektive letrozol. Båda studierna inkluderade kvinnor med infertilitet och laparoskopiverifierad peritoneal eller ovarial endometriosis men för övrigt normalt resultat av fertilitetsutredningen. Däremot hade de två studierna olika inklusionskrav rörande stadium av endometriosis; stadium I–II [284] respektive II–III [282] enligt r-ASRM-klassificering. Kvinnornas medelålder var 31–32 år.

I studien av Fedele och medarbetare (49 kvinnor) jämfördes exspektans i naturlig cykel med tre cykler GnRH nedreglering med buserelin i två veckor följt av follikelstimulering med gonadotropininjektioner och ovulationsinduktion [282]. I den andra studien (136 kvinnor) jämfördes fyra cykler follikelstimulering med letrozol respektive klomifencitrat följt av ovulationsinduktion, men ingen skillnad erhöles i klinisk graviditetsfrekvens [284].

Bedömning av effekt och det vetenskapliga underlaget

Graviditetsfrekvens och levande fött barn

Studierna var för olika för att kunna sammanvägas. Ingen av studierna redovisade någon statistiskt signifikant skillnad i graviditetsfrekvens. I studien som jämförde kort nedreglering med GnRH-agonist och gonadotropin med expektans i naturlig cykel, redovisades en signifikant ökad fekunditet (levande fött barn) per cykel med behandling [282]. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för samtliga utfall.

Sammanfattning

Kort nedreglering med GnRH-agonist följt av enbart follikelstimulering med gonadotropiner ger inte en signifikant ökad klinisk graviditetsfrekvens jämfört med expektans. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt (Tabell 9.5). Detta innebär att vi inte kan bedöma om det föreligger någon skillnad mellan behandlingarna avseende fertilitet eller om de är likvärdiga.

Tabell 9.5
Sammanställning
av effekten av
ovulationsstimulering.

Utfall	Behandling	Antal deltagare (antal studier) Referens	Effekt	Evidensstyrka
Graviditetsfrekvens (CPR)	GnRH-agonist & gonadotropin Alt. expektans	49 (1 RCT) [282]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Ottillräckligt* ⊕○○○
	Letrozol eller klomifencitrat	136 (1 RCT) [284]		
Levande fött barn per cykel	GnRH-agonist & gonadotropin Alt. expektans	49 (1 RCT) [282]	Fekunditet 0,15 % med behandling och 0,045 % med expektans (p=0,05)	Ottillräckligt* ⊕○○○

CPR = Klinisk graviditetsfrekvens; GnRH = Gonadotropinfrisättande hormon;
RCT = Randomiserad kontrollerad studie

* En studie. SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

Insemination

Beskrivning av ingående studier

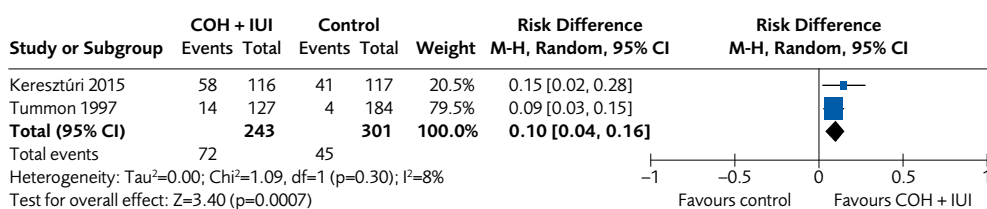
Två studier inkluderades; en prospektiv kontrollerad studie med två jämförbara studiegrupper [271] och en randomiserad kontrollerad studie [272]. Totalt utvärderades 499 patienter med en medelålder på 31–33 år. Studierna var från Ungern [271] respektive en multicenterstudie som var utförd i Storbritannien och Kanada [272]. I båda studierna hade endometriosis diagnostiserats med laparoskopi och i en del fall hade även kirurgisk reduktion av endometriosis utförts. I en studie inkluderades alla stadier av endometriosis, 42 procent stadium I–II

och 58 procent stadium III–IV, [271] medan endast kvinnor med stadium I–II ingick i den andra studien [272]. Ingen annan fertilitetsnedsättande faktor än endometriosis registrerades. De som erhöll behandling fick follikelstimulering med gonadotropiner, ägglossningsinduktion samt intra-uterin insemination (IUI). Kontrollgrupperna utgjordes av motsvarande antal cykler utan fertilitetsbehandling. Bortfallet i studierna i var mycket lågt (0–2 %). Studierna bedömdes tillräckligt lika för att sammanvägas i de fall de redovisade samma utfall.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Graviditetsfrekvens och levande fött barn

Endast en av studierna redovisade kliniska graviditetsfrekvenser som var signifikant högre för interventionsgruppen jämfört med expektans, 53 respektive 39 procent, RD 0,15 (95 % KI, 0,02 till 0,28) [271]. Detta innebär att 150 fler kvinnor blir gravida per 1 000, med en spridning på 20–280 fler. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt då det endast fanns en studie. Däremot redovisade båda studierna utfallet levande fött barn (Live Birth Rate, LBR). Metaanalysen på totalt 544 kvinnor visar på en signifikant ökad LBR efter fertilitetsbehandling jämfört med naturliga cykler utan behandling, RD 0,1 (95 % KI, 0,04 till 0,16) (Figur 9.2). Detta innebär 100 fler levande födda barn per 1 000 kvinnor som erhållit fertilitetsbehandling jämfört med försökt bli gravida i naturlig cykel, med en spridning på 40–160 fler levande födda barn. Konklusionen är således att chansen för att få barn ökar hos kvinnor med infertilitet och laparoskopiverifierad endometriosis efter behandling med follikelstimulering, ägglossningsstimulering och IUI. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt. Underlaget består av en randomiserad och en kontrollerad studie vilka båda var för sig påvisar signifikant skillnad. Studierna skiljer sig något åt i behandlingsvariant. Sammantaget medför detta avdrag –1 för samstämmighet. Det var oklart i båda studierna om utvärderaren var blindad, men då effektmåttet är objektiva och inte känsligt för bedömningsbias gjorde vi inget avdrag för detta. Måttligt starkt vetenskapligt underlag innebär att vi bedömer resultaten som ganska tillförlitliga. Det är inte troligt att ytterligare forskning kan förändra bilden, även om detta är möjligt.



Figur 9.2 Utfallsmåttet levande fött barn efter aktiv fertilitetsbehandling med ägglossningsstimulering och IUI jämfört med expektans i naturlig cykel (control).

CI = Confidence interval; COH = Controlled ovarian hyperstimulation; IUI = Intra-uterin insemination; M-H = Mantel-Haenszel

Sammanfattning

Chansen för att få barn ökar hos kvinnor med infertilitet och laparoskopiverifierad endometrios efter behandling med ovulationsstimulering och IUI (Tabell 9.6). Måttligt starkt vetenskapligt underlag.

Tabell 9.6
Sammanställning av effekten av exspektans i naturlig cykel jämfört med inseminationsbehandling.

Utfall	Antal patienter (antal studier) Referens	Sammanvägd effekt RD (KI 95 %)	Absolut effekt per 1 000	Evidensstyrka	Avdrag
Graviditet	382 (1 RCT) [271]	RD 0,15 (0,02 till 0,28) p=0,026 (PP). Fördel insemination	150 fler (20–280 fler)	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Levande fött barn	544 (1 RCT, 1 CCT) [271,272]	RD 0,10 (0,04 till 0,16). Fördel insemination	100 fler (40–160 fler)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 samstämmighet

CCT = Kontrollerad klinisk studie; **KI** = Konfidensintervall; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RD** = Riskskillnad; **RR** = Relativ risk

* SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

Kirurgisk behandling

Beskrivning av ingående studier

Två prospektiva kontrollerade studier uppfyllde inklusionskraven [238,291]. En brasiliansk studie med 179 kvinnor (28–38 år) utvärderade effekten av kirurgisk reduktion av djup avancerad endometrios före IVF [238]. Efter rådgivning fick patienterna själv välja extensiv laparoskopisk kirurgi före IVF (n=66) eller IVF utan föregående kirurgisk reduktion av endometrios (n=105). IVF-behandlingarna gjordes efter standardnedreglering med GnRH-agonist. Den andra studien med 171 kvinnor, undersökte hur endometriom bör behandlas före IVF [291]. Deltagarna hade endometriom eller tubarfaktor men endast de med endometriom (n=81) ingår här. Studien jämförde effekten av att randomiserat aspirera endometriom före IVF eller lämna endometriomen intakta. Alla patienter behandlades med nedreglering av standardlängd och aspiration av endometriom utfördes tio dagar efter påbörjad nedreglering med GnRH-agonist. Studierna var för olika för att kunna sammanvägas.

Bedömning av effekt och det vetenskapliga underlaget

Graviditetsfrekvens

I studien som utvärderade kirurgisk behandling av djup endometriosis före IVF, var implantationsfrekvensen (graviditetstest via blodprov, det vill säga analys av S-hCG, $p=0,03$) och klinisk graviditetsfrekvensen (det vill säga graviditet verifierad med ultraljud, $p=0,004$) signifikant högre med kirurgisk behandling före IVF, trots att samma antal embryon blev återförda i båda grupperna. Gruppen som genomgått operation behövde signifikant högre dos av gonadotropin och signifikant färre oocyter kunde fås ut vid äggplockning [238]. Det förelåg ingen statistiskt signifikant skillnad i implantations eller graviditetsfrekvens om kvinnor med endometriom genomgått aspiration eller inte av endometriom före IVF-behandling [291]. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna bedöma effekten av kirurgisk behandling av djup endometriosis eller aspiration av endometriom före IVF behandling på grund av för få studier.

Sammanfattning

Kirurgisk behandling av djup endometriosis men inte enbart aspiration av endometriom vid IVF kan öka graviditetsfrekvensen, men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt (Tabell 9.7).

Population	Antal deltagare (antal studier) Referens	Effekt (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag
Djup endometriosis	179 (1 CCT) [238]	Signifikant högre CPR ($p=0,004$) efter kirurgi utförd före IVF, OR 2,45 (1,34 till 4,51)	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*
Endometriom	81 (1 CCT) [291]	Ingen statistiskt signifikant skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	En studie*

Tabell 9.7
Sammanställning av effekten på graviditetsfrekvensen av kirurgiskt ingrepp före IVF jämfört med enbart IVF-behandling.

CCT = Kontrollerad klinisk studie; **KI** = Konfidensintervall; **CPR** = Klinisk graviditetsfrekvens; **OR** = Oddsquot

* SBU:s bedömning är generellt att en enda studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att bedöma evidensen. Undantag görs för stora studier och multicenterstudier.

10 Övriga behandlingar

I det här kapitlet har vi samlat de övriga behandlingstyper som inte tillhör kategorin hormonbehandling eller kirurgisk behandling, såsom läkemedel med så skilda mekanismer som antiinflammatorisk, immunmodulerande, smärtstillande, lokalbedövande, antidepressiv, antiepileptisk och antioxidant effekt. Alla syftar till att lindra smärta och öka livskvalitet vid endometrios. Vi har även inkluderat studier som innefattar behandling med dieter som innehåller substanser med föregiven antiinflammatorisk och antioxidantmedierad smärtlindrande effekt.

Sammanfattning av resultaten

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för samtliga behandlingar då det saknades studier eller fanns för få studier per behandling eller jämförelse.

Inkluderade studier

Totalt identifierades 23 publikationer, som uppfyllde urvalskriterierna. Åtta studier hade hög risk för systematisk snedvridning och ingår därmed inte i analysen (Bilaga 5, www.sbu.se/277). Totalt ingår därför 12 randomiserade studier (14 publikationer) [177,178,292–303]. I Bilaga 6, www.sbu.se/277, finns tabellverket över de ingående studierna.

Då samtliga studier utvärderade olika behandlingsmodeller och substanser som är svåra att jämföra, kan vi inte bedöma dessa interventioners effekt, vilket innebär att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för samtliga. Alla studierna finns sammanställda i Tabell 10.1.

En av studierna gjordes redan år 1985 med COX-hämmaren naproxen (cyklo-oxygenas-hämmare = det som tidigare benämndes NSAID = non steroid anti-inflammatory drug), som finns tillgänglig idag [296]. Det var en dubbelblind placebokontrollerad studie med crossover på 20 kvinnor med smärtsam endometriosis, där naproxen visade sig ge bättre smärtlindring än placebo. Vi kunde inte finna några andra studier med konventionella analgetika som opioider eller paracetamol. Vad gäller läkemedel tillhörande grupperna antidepressiva och anti epileptika, som används för smärtlindring, fanns en studie som konkluderade att sertralin kunde lindra depressiva symtom under behandling med GnRH-agonister, i vilken 18 kvinnor fick sertralin och 15 placebo [301]. Melatonin, ett registrerat insomningsmedel med antiinflammatoriska och antioxidanta effekter, studerades i en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie på totalt 40 (20+20) kvinnor, där kontrollgruppen fick placebo och behandlingsgruppen fick melatonin. Utfallet studerades med avseende på endometriossmärta, sömnkvalitet och nivån av brain derived neurotrophic factor (BDNF) i blodet [298]. BDNF är en tillväxtfaktor som antas hänga ihop med sensitisering och hyperalgesi, vilka båda är mekanismer i utveckling av neurogen smärta. I endometriossammanhang kan tillväxtfaktorer stimulera inväxt av smärtekänsliga nervfibrer i endometrioshärdar. Det finns en hypotes att melatonin kan hämma BDNF. Melatoninbehandling resulterade i bättre sömnkvalitet, smärtlindring, och den reducerade BDNF-nivåer jämfört vad som registrerades i den placebobehandlade gruppen [298].

För antiinflammatorisk effekt gavs infliximab, en anti-TNF-alfa monoklonal antikropp till 14 kvinnor och placebo till sju kvinnor med svår smärta och rektovaginal djup endometriosis tre månader före planerad operation [297]. Bägge grupperna erfor i genomsnitt 30 procents smärtlindring under behandlingstiden men storleken av endometriosisförändringen var oförändrad i bägge grupperna.

I en annan placebokontrollerad studie undersöktes chemokine receptor type 1 (CCR1) antagonists påverkan på smärta hos kvinnor med endometriosis (91 deltagare) [300]. Studien påvisade ingen statistiskt signifikant effekt av CCR1 antagonisten på smärta.

För antiinflammatorisk och immunmodulerande effekt användes rekombinant interleukin-2 (rIL-2) jämfört med placebo i form av glukoslösning insprutat i endometriom till 12+12 kvinnor under tre månaders pågående GnRH-behandling, 24–25 dagar efter första av tre injektioner av GnRH-analog [292]. Studien var randomiserad, placebokontrollerad och dubbelblindad. Utfallsmått var sammanvägd smärta, (mens-, samlags-, och bäckensmärta), minskning av storlek av endometriom och serumnivå av CA-125 (cancerantigen 125, används bland annat som biomarkör för endometriosis), tid till recidiv av endometriom >3 cm, ökning i sammanvägd smärta (VAS >4), och behov av laparotomi. IL-2 har visat sig modifiera immunsvaret vid endometriosis och skulle därmed hypotetiskt

kunna minska risken för symtom och recidiv av endometriom. Studien visade att sammanvägd smärta, endometriomstorlek och halt av CA-125 var signifikant mindre i den aktiva behandlingsgruppen än i placebogruppen, och att tiden till recidiv av endometriom >3 cm var signifikant längre i gruppen som behandlades med IL-2 intracystiskt.

För lokalbedövningsmedel hittades tre randomiserade studier (fyra publikationer) [295,299,302,303]. I en studie användes lidokain, som har smärtlindrande och antiinflammatoriska effekter [302,303]. Lidokainet eller en placebolösning gavs som infusion in i livmoderkaviteten för behandling av endometriossmärta. Resultat redovisas i form av smärtlindring och livskvalitet. Studierna var små (24 respektive 18 kvinnor), men behandlingsgruppen fick signifikant reducerad smärta [302,303]. En studie med bupivakain eller placebolösning, som gavs i livmoderkaviteten med 30 patienter i vardera gruppen, visade signifikant mindre smärta i behandlingsgruppen efter tre månader [299]. I en studie lämnades ropivakain på 47 kvinnor eller placebolösning på 46 kvinnor i buken i slutet av laparoskopisk endometrioperation för postoperativ smärtlindring. Ingen skillnad i smärtlindrande effekt kunde påvisas mellan grupperna [295].

Vad gäller insatser med diet innehållande antioxidanta och antiinflammatoriska substanser för smärtlindring, identifierades fyra studier [177,178,293,294]. En studie studerade N-palmitoylethanolamin, analog till anandamid, som anges ha antiinflammatoriska, smärtlindrande, immunhämmande och antioxidanta effekter och polydatin, ett växtextrakt med antiinflammatoriska egenskaper [293]. En blandning av dessa två substanser eller placebo administrerades oralt i sprayform under tre månader och jämfördes sinsemellan och med en grupp patienter som fick sju dagars behandling med COX-2 hämmaren celecoxib. Substansblandningen var mer effektiv än placebo för att lindra mens-, samlags- och bäckensmärta, men mindre effektiv än sju dagars kur med COX-2 hämmaren. En studie utvärderade både pre-och postoperativ placebokontrollerad behandling med Wobenzym, en blandning av enzym som bedöms påverka cytokinhalt och aktivitet av mastceller – en antiinflammatorisk och antioxidant effekt [294]. Studien kunde inte presentera data som visade relevant skillnad i smärtlindring jämfört med placebo, det vill säga en skillnad i VAS-poäng på >1 enhet. Ytterligare två studier, med delvis överlappande deltagare, utfördes i fyra armar. Deltagarna gavs en blandning av vitaminer, mineraler, laktobakterier och fiskolja under sex månader som jämfördes med placebobehandling [178]. Effekten av hormonbehandling, GnRH eller p-piller jämfört med placebo och diet avseende endometriom redovisas i avsnittet om hormonbehandlingar [177]. Signifikant effekt av dietbehandling noterades jämfört med placebo vad gäller bäckenbottensmärta.

I sju av studierna var antal deltagare mellan 20 och 42, det vill säga studierna var små [292,294,296–298,301–303]. I de övriga fem studierna var det endast en där antalet deltagare översteg 100 (130) [177,178].

Tabell 10.1
Sammanställning över
inkluderade studier
och deras effekt.

Författare År Referens	Population (antal deltagare)	Behandling	Jämförelse/ kontroll- betingelse	Resultat
Antiinflammatoriska läkemedel				
Kaupila 1985 [296]	Endometrios (10+10 kvinnor)	Naproxen sodium	Placebo i crossover	Minskad menssmärta (p=0,008) i aktiv behandlingsgrupp
Koninckx 2008 [297]	Endometrios med svåra smärtor, behandling i väntan på kirurgi (14+7 kvinnor)	Anti-TNF alfa (infiximab)	Placebo	Ingen statistiskt signifikant skillnad i smärta eller storlek på endometriosförändring
Antidepressiva läkemedel				
Warnock 2000 [301] ¹	Endometrios (18+15 kvinnor)	Setralin + GnRH	GnRH + placebo	Färre med depressionssymtom i sertralingroupen
Insomningsmedel och antioxidanter				
Schwertner 2013 [298]	Endometrios (20+20 kvinnor)	Melatonin	Placebo	Statistiskt signifikant minskad smärta, mindre användning av smärt- stillande läkemedel, samt förbättrad sömn i melatoningruppen
Bedövningsläkemedel				
Shokeir 2015 [299]	Endometrios, smärta VAS >5 (30+30 kvinnor)	Bupivacain infusion i livmoderhålan	Placebo	Statistiskt signifikant minskad smärta i behandlingsgruppen
Gordon 2002 [295]	Endometrios (47+46 kvinnor)	Ropivacain i bukhålan i samband med kirurgi	Natrium- kloridlösning	Ingen statistiskt signifikant skillnad i smärta
Wickström 2012 [302,303]	Endometrios, smärta VAS >5 (24+18 kvinnor)	Lidokain i livmoderhålan	Placebo	Statistiskt signifikant minskad smärta i behandlingsgruppen (PP grupp)
Cytokiner, GnRH och kirurgi				
Acién 2003 [292]	Endometriom (12+12 kvinnor)	GnRH-agonist, insprutning av IL-2 i cystan	GnRH- agonist, insprutning av glukos i cysta (placebo)	Statistiskt signifikant lägre sammanvägd smärta, endometriomstorlek

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 10.1
fortsättning

Författare År Referens	Population (antal deltagare)	Behandling	Jämförelse/ kontroll- betingelse	Resultat
Diet				
Giannini 2015 [294]	Stadium enligt r-ASRM I-II (15+15 kvinnor)	Wobenzym vital före och efter endometriosis- kirurgi	Placebo	Ingen statistiskt signifikant skillnad i smärta mellan aktiv och placebobehandling
Sesti 2007/ Sesti 2009 ^{2,3} [177,178]	Endometriom/ endometriosis stadium III-IV rAFS efter cystektomi/ konservativ kirurgi Placebo 110, GnRH 39, p-piller 38 och diet 35 kvinnor	Vitaminer, omega 3 fetter och mineraler	Placebo	Statistiskt signifikant skillnad avseende diet jämfört med hormon/ placebo för lindring av bäckensmärta, men ingen skillnad för övriga smärtyper eller livskvalitet
Cobellis 2011 [293]	Endometriosis stadium I-II (41 kvinnor)	N-palmitoyl- ethanolamin och polydatin	Placebo	Statistik signifikant skillnad avseende smärta för diet jämfört med placebo
Övrigt				
Trummer 2017 [300]	Endometriosis (110 kvinnor)	CCR1 antagonist	Placebo	Ingen statistiskt signifikant skillnad avseende smärta

Anti-TNF = Anti-tumor necrosis factor; **CCR1** = C-C chemokine receptor type 1; **GnRH** = Gonadotropinfrisättande hormon; **VAS** = Visuell analog skala; **PP grupp** = Per protocol; **r-ASRM** = revised American Society for Reproductive Medicine; **rAFS** = revised American Fertility Society classification

¹ Ingick i underlaget till Socialstyrelsens arbete med nationella riktlinjer för endometriosis.

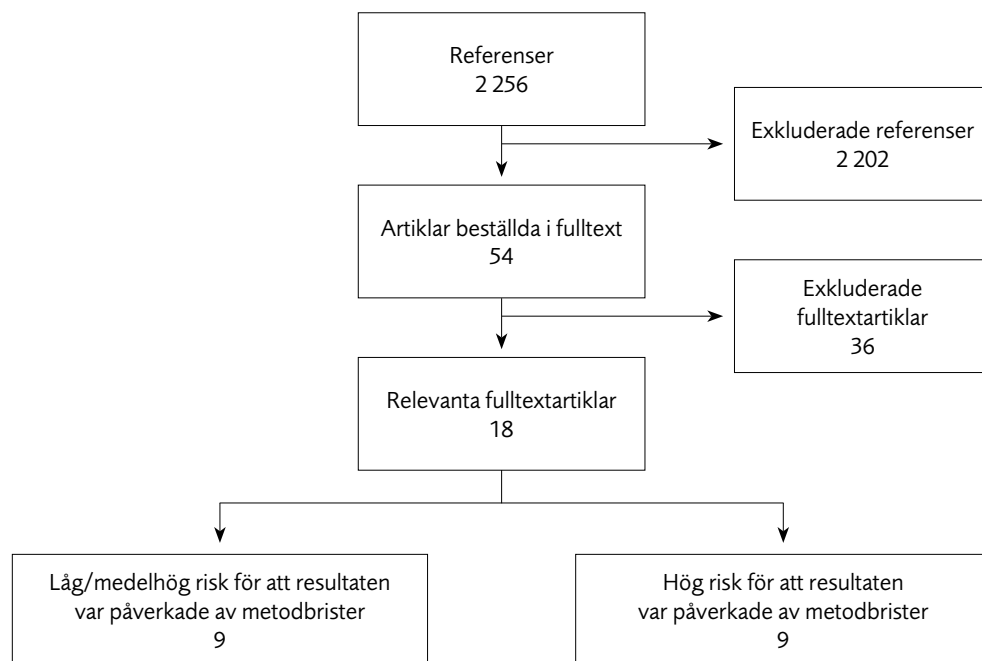
² I dessa två artiklar är det delvis samma patienter som ingår, vi räknar därför som en studie.

³ Det totala antalet studiedeltagare var 259, men studien hade 4 olika armar och de övriga armarna ingår i hormonkapitlet.

11 Kvinnors upplevelser av handläggning av endometrios

Detta avsnitt redovisar resultaten av en metasyntes av kvalitativa studier om hur kvinnor upplever vårdens handläggning av deras endometrios. Här beskrivs först resultaten i form av tre fusioner med sammanlagt sju underliggande teman. Därefter redovisas de överväganden som var underlag för bedömningarna av respektive teman med GRADE-CERQual. Efter bedömningarna användes en enkätstudie för att validera fynden [304]. Valideringen och en sammanfattande resultattabell (Tabell 11.1) avslutar avsnittet.

Figur 11.1
Flödesschema över
litteratursökning och
urval av studier för
kvalitativa studier.



Den sista sökningen av litteratur genomfördes i september år 2017. Sökstrategierna som redovisas i Bilaga 2, www.sbu.se/277, genererade 2 256 referenser (Figur 11.1). Av dem lästes 54 artiklar i fulltext och 18 artiklar uppfyllde urvalskriterierna. Nio artiklar hade låg eller medelhög risk för att resultaten var påverkade av metodbrister och de ingår i metasynthesen [26,27,305–311]. Två artiklar rörde olika aspekter från samma grundstudie [26,310]. Studierna är sammanfattade i Tabell 11.1. Artiklar med hög risk för att resultaten var påverkade av metodbrister ingick inte i syntesen [25,312–319]. De studier som exkluderades vid läsning i fulltext finns sammanställda i Bilaga 3, www.sbu.se/277. Studier som bedömdes ha hög risk för att resultaten påverkats av metodbrister redovisas i Bilaga 5, www.sbu.se/277.

Studierna var genomförda i Australien [311], Italien [308], Nya Zeeland [26, 310], Storbritannien [27,305–307] och Sverige [309]. Kvinnorna delgav sina upplevelser från besök hos läkare i primärvård, smärtkliniker, gynekologiska kliniker och specialiserade kliniker för endometrios, men huvuddelen av upplevelserna var hämtade från primärvården.

Resultat av metasynthesen

En metastudie består av tre komponenter som genererar metasynthesen som ett resultat. Första komponenten är metametod där noggrannhet och metodologiska aspekter granskas. Nästa komponent är metadataanalys, där data analyseras och tolkas. Den sista är metateori där underliggande strukturer och teoretiska perspektiv analyseras. Resultatet blir en metasyntes där data analyserad i de olika komponenterna återigen förs samman genom tolkning till en mer abstrakt presentation av det studerade fenomenet, grundad i metod, data och teori [59].

Metasyntesen genererade två fusioner, Bristande kunskap och Bara ett kvinno-problem, med sammanlagt sju teman, vilka beskrivs nedan. Samtliga teman karakteriseras av de negativa upplevelser kvinnorna haft i mötena med vården. Några kvinnor i studierna hade dock även positiva erfarenheter som kunde syntetiseras som en tredje fusion, Kompetens befrämjar hälsa. Beskrivning av denna fusion avslutar avsnittet.

Fusion 1. Bristande kunskap

Kvinnorna i studierna uttryckte att de hade haft upprepade besvär, att orsaken till besvären tycktes vara okänd och att de inte hade fått någon diagnos. Kvinnorna upplevde att läkarna saknade kunskap om sjukdomen, något som ledde till att diagnosen försenades och att de inte fick adekvat behandling. Den bristande kunskapen kunde ta sig flera uttryck. Läkarna kunde se symtomen som normala menssmärtor utan att undersöka om det fanns andra, bakomliggande orsaker. Läkarna blev irriterade när kvinnorna påtalade att deras symtom liknade de som dem närstående med diagnostiserad endometriosis hade. I andra fall sattes felaktiga diagnoser. Handläggningen, såväl före som efter diagnos, styrdes ofta av medicinska myter.

Under denna fusion identifierades tre teman, Normalisering av menssmärta, Felaktig diagnos, och Handläggningen styrs av medicinska myter.

Tema 1. Normalisering av smärtorna till menssmärta

Kvinnorna i studierna erfor att läkarna avfärdade deras smärtor som menssmärtor och som sådana något som är normalt och något som är en del av att vara kvinna. Kvinnorna kunde få kommentaren att de hade otur som tillhörde den grupp kvinnor som har svåra menssmärtor. Det förekom även att läkarna menade att kvinnorna inte visste vad smärta var och att kvinnorna därför inte tolererade vanlig menssmärta.

”Det var som—alla klagar över smärtsamma menstruationer, men jag menar att jag inte kan gå på toaletten, det gör ont. Jag kan inte genomföra samlag—det smärtar. Det kan inte vara normalt—och läkaren menar att det är normalt.” [307]

”Jag träffade en kvinnlig läkare och jag minns att jag tänkte att nu skulle jag få sympati. Men hon (läkaren) menade att detta är något alla kvinnor får leva med.” [306]

Normaliseringen medförde att läkarna oftast inte sökte efter någon annan, bakomliggande, orsak till smärtan. Istället fokuserade de på lindring av symtomen. Läkarna rekommenderade livsstilsförändringar, till exempel mera motion, och skrev ut p-piller för att minska blödning och smärta, även till mycket unga tonårsflickor. Ibland ordinerade läkaren ett smärtstillande läkemedel och ibland fick kvinnorna själva komma fram till vilken typ av smärtlindring som passade dem.

”Men jag sa till honom (familjeläkaren)—att jag inte vill ha p-piller eftersom jag verkligen vill veta vad som orsakar min smärta” [305]

I förlängningen ledde normaliseringen till att diagnosen försenades.

Tema 2. Felaktig diagnos

Om kvinnornas problem kvarstod trots smärtstillande läkemedel och p-piller letade läkarna efter andra enkla orsaker till kvinnornas problem. Läkarna var dock inte benägna att acceptera att kvinnornas symtom kunde vara orsakade av något gynekologiskt besvär eller sjukdom. Istället ställde läkarna andra, felaktiga diagnoser. Smärtan och problematiken var tillsynes lokaliserad till buken. Kvinnor som berättat att de hade samtidiga problem med buken eller tarmen kunde få diagnoser som IBS (Irritabel kolon, funktionella tarmbesvär), blindtarmsinflammation eller muskelsträckning. Problemen kunde också ses som psykiska. Läkarna menade att problemet fanns i huvudet och inte i kroppen. Kvinnorna kunde få diagnosen depression eller så skyllde läkaren symtomen på möjligt tidigt missbruk av alkohol eller andra droger, på infektion eller tidigare missfall.

”Den första distriktsläkaren jag träffade sa att jag var deprimerad. Han trodde bara att jag var en student som inte skötte mig och drack för mycket.” [307]

Kvinnorna remitterades till specialister som psykiatriker eller gastroenterologer innan de till slut fick träffa en gynekolog.

Tema 3. Handläggningen styrs av medicinska myter

En del läkare lutade sig mot så kallade medicinska myter, som kvinnorna i studierna visste var felaktiga, till exempel att unga kvinnor eller tonårsflickor var för unga för att ha endometrios. Andra myter rörde behandling när kvinnorna väl hade fått diagnosen. Kvinnorna kunde få rådet att ta bort livmodern, även om de bara var i tjugoårsåldern. En annan myt som läkarna hänvisade till var att deras smärtor skulle botas om de födde barn. Några argument var att hormonerna skulle återställa balansen i kroppen eller att endometriosen skulle krympa ihop och inte vilja växa vidare.

”Allt vi kan erbjuda är p-piller, eller så blir du gravid och ammar barnet de nästkommande 20 åren.” [310]

Rekommendationen om barnafödande kunde uppfattas som extra stötande. Några kvinnor mindes att läkarna rekommenderade graviditet som behandling, även om de var infertila. En del andra kvinnor var i en sådan situation att det inte lämpade sig att skaffa barn just då.

Fusion 2. Trivialiseras – bara ett kvinnoproblem

Kvinnorna i studierna kände att ingen tog deras problem på allvar. Deras besvär trivialiserades eller nonchalerades helt. Läkarna menade att symtomen var en del av att vara kvinna. Kvinnoproblemen genererade inget större intresse och ledde inte till fortsatt utredning. Attityden var att ta lite smärtstillande och leva som vanligt. Förhållningsättet beskrevs som kränkande och ibland också skuldbeläggande. Att besvären kunde påverka kvinnornas sociala liv och deras livskvalitet fanns det litet förståelse för.

Under fusionen Trivialisera – bara ett kvinnoproblem kunde tre teman identifieras, Inte bli tagen på allvar, Ointresse för kvinnornas problem och Okänslighet för kvinnornas situation.

Tema 1. Inte bli tagen på allvar

Kvinnorna i studierna upplevde att deras symtom var svårare än smärtsamma menstruationer och hänvisade till sin menstruationshistorik och jämförde med familj och vänner. Den vanligaste orsaken till missnöje eller vrede från kvinnornas sida var känslan av att läkarna inte tog deras symtom på allvar. Därför remitterade läkarna dem inte vidare för utredning och behandling. Kvinnorna kände sig avvisade av att läkarnas förhållningssätt var att kvinnorna överdrev eller inbillade sig sina symtom, eller hade låga smärtrösklar. Kvinnorna uppmanades att lära sig hantera sin smärta. Andra kvinnor upplevde att läkarna ville att kvinnorna skulle känna att de hade misslyckats moraliskt i och med att de inte kunde hantera sina menssmärtor som andra kvinnor. Det var hela tiden en kamp om att bli tagen på allvar.

”När jag kom till mitt läkarbesök så menade läkaren—du måste vara galen, jag tror inte att du har ont. Kanske en form av ”fantomsmärta” eller så kanske det bara är i din fantasi eller nåt sånt.” [27]

De kvinnor som efter år av avvisande och normaliserande av smärtorna remitterades för undersökning och fick en diagnos kände att de äntligen hade fått ”bevis” för att de hade en sjukdom och därmed kunde få diskutera behandlingsalternativ. Diagnosen var en lättnad. Den var en bekräftelse på att de hade en sjukdom och det inte enbart var något i kvinnornas huvud. Men, även när sjukdomen verifierats med till exempel bildbevis kunde läkarna ifrågasätta om smärtorna verkligen stod i proportion till storleken på endometrioshärdarna.

Tema 2. Ointresse för kvinnornas problem

Kvinnorna i studierna kände att deras besvär inte var så intressanta eller spännande för läkarna, eller som det uttrycktes i en studie—”endometriosis är ju ingen sexig sjukdom” [306].

De kände sig osynliggjorda då läkarna inte var intresserade av att förstå dem och deras smärtproblem. Andra kände att de slösade med läkarnas tid eftersom läkaren trodde att besvären ”satt i huvudet”. Läkarna kunde markera ointresse och distans när kvinnorna berättade om sina besvär. De suckade, trummade med fingrarna på bordet, undvek ögonkontakt och svarade monotont eller med facktermer. När inte enkla förklaringar eller jargong fungerade övergick läkarna till att normalisera eller trivialisera problemen. Svårast blev det när läkaren flyttade över bördan till dem genom att fråga hur de ville bli hjälpta.

”När någon som din läkare nedvärderar dig genom att säga att det är bara menssmärta. Skaffa dig barn så kommer allt att bli bra sen.” [27]

Det fanns också läkare som på ett mer brutalt sätt visade sitt ointresse. Läkarna kunde påtala att det inte finns en diagnos som heter menssmärta, och att det endast var dumma kvinnor som uttryckte sig på det sättet.

Tema 3. Okänslighet för kvinnornas situation

Läkarna kunde visa en okänslighet för kvinnornas situation, som yttrade sig i kränkningar verbalt, psykologiskt och fysiskt. Läkaren kunde till exempel förmedla informationen om kvinnans endometriosis och infertilitet på ett okänsligt sätt. Det kunde vara positivt att få all denna viktiga information om endometriosis, men om läkaren i samma andetag nämnde infertilitet blev det för tungt. När kvinnorna lyfte frågan om barn fick de abrupt besked att det fick nog bli adoption. Läkarna hade inte bemödat sig om i vilken livssituation kvinnorna befann sig i. Det fanns kvinnor som alltid längtat efter att skapa sig en familj och att då få beskedet om infertilitet givet på ett oempatiskt sätt satte sina spår hos dem för en lång tid framåt.

”Jag övervägde suicid eftersom jag alltid ha velat ha en familj... De (läkarna) behöver vara mer varsamma i hur de talar med kvinnor... De förstår inte vilken påverkan det har, en kvarvarande inverkan... Det är inget som du bara lägger bakom dig.” [311]

Kvinnorna beskrev att de befann sig i en svår och utsatt situation fylld av oro och frustration, som var mentalt tärande. Det var då tungt att bli kallade dumma, galna och psykiskt sjuka.

Kvinnorna kände sig också fysiskt utsatta och sårbara. Smärtsamma gynekologiska undersökningar kunde kännas som ett övergrepp även om det var en rutinundersökning.

”Att vara utsatt är inget som man vill vara, så varje gång är det en mental procedur—känslan av utsatthet. Ja det är nästan som ett övergrepp, det är inget du vill vara med om, men du måste.” [309]

Fusion 3. Kompetens befrämjar hälsa

Den tredje fusionen beskriver positiva erfarenheter av mötena med läkare. Även om kvinnor mestadels upplevde okunskap och ointresse i primärvården fanns det läkare som intresserade sig för deras problem. Den bristande kunskapen blev ett mindre bekymmer om kvinnorna hade en stödjande relation med sin läkare. Sådana läkare kunde hjälpa genom att lyssna och inte dra ut på tiden för remittering till en specialist. En kvinna beskrev också att läkaren inte kände till endometriosis vid det första besöket men hade läst på inför nästa möte.

Att överföras från allmän till specialiserad vård kunde erbjuda en positiv förändring. Kvinnorna kände sig lugnade av att veta att de skulle behandlas av läkare med specialkompetens. Kvinnorna kände sig omhändertagna och litade på att de skulle få adekvat hjälp även när tidigare behandlingar inte lett till önskad smärtlindring. En kvinna som redan genomgått flera laparoskopier uttryckte:

”Jag vet att jag så småningom kommer att behöva gå igenom en ytterligare laparoskopisk men jag bryr mig inte så mycket om det [...] för jag litar på honom och det betyder väldigt mycket.” [306]

Kvinnorna kände också lättnad över att få en diagnos och en förklaring till varför de hade besvären efter flera års lidande. Det betydde också mycket att gynekologen förflyttade fokus från enbart sjukdomen till hur det påverkade kvinnans liv och situation. Detta stärkte och befrämjade kvinnornas hälsa, vilket hjälpte dem att orka fortsätta sina liv.

Bedömning av vetenskapligt underlag med CERQual

Det visade sig att övervägandena om tillförlitlighet inte skilde sig mellan teman och diskussionen blir därmed gemensam för samtliga. De slutliga bedömningarna för domänen Tillräckliga data skilde sig mellan teman, beroende på hur många studier och deltagare som temat byggde på. Bedömningarna sammanfattas i Tabell 11.1.

Metodbrister som kan påverka resultatet

Tre studier [308,309,311] bedömdes ha liten risk för att deras resultat var påverkade av metodbrister. För de övriga studierna bedömdes risken vara medelhög.

Bristerna i underlaget gällde främst urval och analys. Tre studier rekryterade deltagare via annonser eller möten med stödgrupper, det vill säga kvinnor med endometriosis som stöttar andra i samma situation [308,310,311]. För två av studierna var förutsättningarna sådana att självselekteringen kan ha inneburit att negativa upplevelser övervägde [310,311]. Men eftersom de två studierna inte rapporterade fynd som avvek från de övriga, spelar självselekteringen troligen ingen nämnvärd roll för något tema.

Samtliga studier hade mer eller mindre allvarliga brister i hur analysprocessen genomfördes eller rapporterades. Vissa brister diskuteras under domänen Koherens. Ungefär hälften av studierna beskrev procedurer för analytikernas förförståelse [27,308–310] eller för att främja reflexivitet [308–311]. Studierna var oftast genomförda av externa personer som till exempel psykologer och socialarbetare, men en del var genomförda av vårdpersonal som kunde ha ett intresse i frågan. Det innebär att det blir mindre väsentligt att ha information om förförståelse.

Fyra studier hade validerat sina resultat genom att deltagarna hade fått läsa analysen eller att resultaten presenterats för andra kvinnor med endometriosis, i till exempel stödgrupper [306–308,310]. Tre andra studier nämnde uttryckligen att de inte hade validerat resultaten [27,305,311].

Det finns alltså smärre svagheter i design eller genomförande men bedömningen blev att bristerna inte var tillräckligt allvarliga för att motivera avdrag i CERQual.

Relevans för svenska förhållanden

Relevansdomänen avser om kontext överensstämmer med forskningsfrågan. Forskningsfrågan avser Sverige där kvinnorna ofta konsulterar primärvården, ungdomsmottagningar eller barnmorskemottagningar för sina problem relaterade till endometriosis.

Studierna avsåg upplevelser från såväl primärvård som specialistvård och var genomförda i ett stort antal länder från början av 1990-talet och fram till idag. En av studierna var svensk och publicerad år 2017. Studiernas kontext är därmed relevant för forskningsfrågan.

Koherens

Med koherens avses i vilken utsträckning det mönster som framträder i teman representerar underliggande data.

En aspekt är att få av de inkluderade studierna syftade till att undersöka hur kvinnor med endometriosis upplever sjukvårdens handläggning av deras problem [307,309,311]. Övriga studier fokuserade på smärtproblem och hur sjukdomen påverkade kvinnornas dagliga liv där upplevelser av vården inte stod i fokus [27, 305,306,308,310,311]. Det medför att endast sådant som kvinnorna spontant tog upp under intervjuerna fanns med i analysen. Svagheter är att kvinnorna kan ha berättat sådant som inte passade författarnas syften och som därmed inte kom med i analysen eller att det inte ens framkom. Det finns därför en risk för att vissa aspekter inte har framkommit i studierna och därmed inte heller i metasynthesen. Detta motiverar ett avdrag med ett steg för samtliga teman.

En annan aspekt är hur avvikande data har hanterats i studierna och i metasynthesen. Ingen av studierna redovisade i vilken utsträckning data hade inrymts i resultaten och endast en studie [308] tog upp hur avvikande data hanterats i analysen. I metasynthesen är avvikande data sådana där ett fåtal kvinnor i några studier redovisar positiva erfarenheter av sina besök hos läkare, närmare bestämt när de fått träffa specialiserade gynekologer. Vi har valt att låta dessa upplevelser bilda en egen fusion för att tydligare visa vilken skillnad kompetenta och engagerade läkare kan göra för kvinnornas liv. Det medför samtidigt att samtliga teman blir inbördes koherenta.

Resultatet i metasynthesen påvisar komplexiteten och variationen i de inkluderade studierna och är väl underbyggd med information från dessa studier. En fusion, Kompetens befrämjar hälsa, identifierar och beskriver deltagarnas positiva erfarenheter, vilka förekom i fyra studier [306,308,309,311]. I dessa fyra studier, som motsvarar ett stort antal deltagare (139), var det endast ett fåtal kvinnor som lyfte dessa positiva erfarenheter. Därmed kunde inte heller underliggande teman skapas. Men det fanns trots allt information och data som underbyggde denna fusion. Det finns därmed en liten svaghet gällande Koherens.

Tillräckliga data

Totalt ingick 261 kvinnor i åldrarna 16 till 55 år i studierna med en studiestorlek som varierade mellan 9 och 74 kvinnor. Vid läsning av de enskilda studierna föreföll det som om samtliga hade inkluderat tillräckligt många deltagare för att få ett rikt material. Data hade samlats in genom metoder som ”story telling” eller semistrukturerade intervjuer som lämnade gott utrymme för deltagarna att uttrycka sig fritt om det studerade fenomenet. Kvinnorna var också angelägna om att bidra till studierna även om de ibland upplevde det som jobbigt att prata om vad de gått igenom.

Det som skiljer mellan teman är hur många studier och studiedeltagare som bidrar till dem. För sex teman, Normalisering av smärta; Felaktig diagnos; Handläggningen styrs av medicinska myter, Inte bli tagna på allvar; Ointresse för kvinnornas problematik respektive Okänslighet för kvinnornas situation, utgjordes underlaget av minst fyra studier. Antalet deltagare i teman var lägst 98 och högst 217. Bedömningen var att mängden data för dessa teman var tillräcklig.

Data bedömdes vara otillräckliga för temat om att Kunskap befrämjar hälsa. Några studier hade som uttalat syfte att undersöka vilka problem kvinnorna upplevt och sökte därför inte efter positiva upplevelser. Andra var neutrala i sin hållning och valde att beskriva positiva upplevelser men noterade att det gällde ett fåtal kvinnor. Även om temat byggdes upp av fyra studier med 139 deltagare är variationerna i upplevelser små och inte detaljerade. Risken för att data inte är tillräckliga var allvarig, det vill säga avdrag -1.

Validering

Då en metasyntes består av text som tolkas från andra studier kan inte deltagarna i de enskilda studierna validera metasyntesens resultat, det vill säga metasyntesen. Vi har därför använt oss av en enkätstudie med 135 deltagare som hade endometriosis för validering [304]. Studien syftade till att utvärdera träningsprogram med hjälp av enkäter, inklusive öppna frågor där kvinnorna kunde svara fritt. Eftersom studien är gjord med andra studiedeltagare, från ett annat land kan svaren på de öppna frågorna jämföras med resultaten från metasyntesen (trianguleras).

Studien fann att kunskap och kompetens var de mest stödjande faktorerna så att kvinnorna kände sig väl omhändertagna och trygga. Den andra faktorn som ansågs vara stödjande var att läkarna hade tilltro till kvinnornas symtombeskrivning och att de togs på allvar. Vårdmötena genomsyrades av förståelse och empati. Den tredje faktorn som ansågs vara stödjande var en öppen och tydlig kommunikation som byggde på intresse och lyhördhet. Okunskap och bristande empati och lyhördhet var å andra sidan det som ansågs vara mest hindrande för att kvinnorna skulle kunna hantera sin sjukdom på ett bra sätt. Studiens resultat överensstämmer i hög grad med dem vi fått fram i metasyntesen vilket stärker tilltron till dem.

Sammanfattning av resultaten

Tabell 11.1
Sammanfattande
resultattabell och
det vetenskapliga
underlaget.

Fusion	Tema Studier som bidrar till temat i syntesen Antal deltagare	Vetenskapligt stöd för temat
Bristande kompetens	Kvinnor med endometrios upplever att deras smärtor normaliseras till, och behandlas som, menssmärtor av icke-specialiserade läkare [27,305–310] n=217	Måttligt ¹ ⊕⊕⊕○
	Kvinnor med endometrios upplever att icke-specialiserade läkare sätter andra, felaktiga diagnoser utan att utreda om det finns en gynekologisk orsak [27,307–310] n=155	Måttligt ¹ ⊕⊕⊕○
	Kvinnor med endometrios upplever att handläggningen styrs av medicinska myter [27,307,310,311] n=137	Måttligt ¹ ⊕⊕⊕○
Bara ett kvinnoproblem	Kvinnor med endometrios upplever att läkarna inte tar dem på allvar förrän de fått en diagnos [27,306–309] n=167	Måttligt ¹ ⊕⊕⊕○
	Kvinnor med endometrios upplever att läkarna är ointresserade av deras problem innan de fått en diagnos [305–310] n=193	Måttligt ¹ ⊕⊕⊕○
	Kvinnor med endometrios upplever att läkarna är okänsliga för deras individuella livssituation [305–307,309,311] n=127	Måttligt ¹ ⊕⊕⊕○
Kompetens befrämjar hälsa	Kvinnor med endometrios upplever att läkare med kompetens och engagemang ger dem styrka att hantera sin livssituation [306,308,309,311] n=139	Begränsat ² ⊕⊕○○

¹ Avdrag, -1, för bristande koherens.

² Avdrag, -1 för bristande koherens, och -1 för tillräckliga data.

12 Hälsoekonomiska aspekter

Sammanfattning av resultaten

Det saknas studier av tillräcklig kvalitet och överförbarhet som undersöker kostnadseffektiviteten av valda interventionsbehandlingar vid endometrios. Det går därmed inte att bedöma kostnadseffektiviteten.

Beslutsproblem och frågeställning

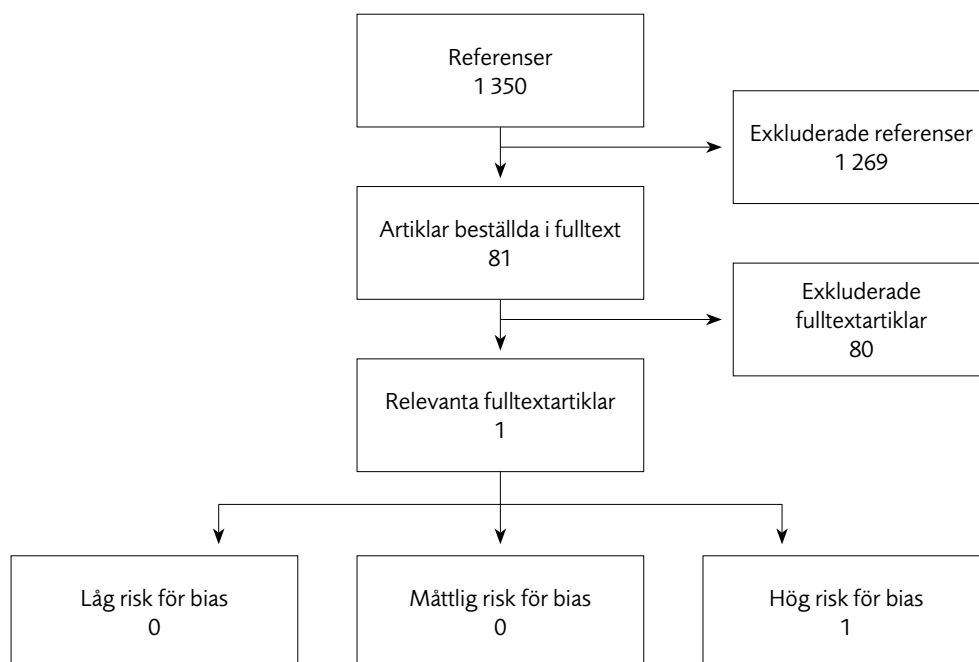
Eftersom hälso- och sjukvårdens resurser är begränsade och bör användas där de gör störst nytta är det ur ett beslutsfattarperspektiv väsentligt att utvärdera behandlingars kostnadseffektivitet, det vill säga relationen mellan kostnad och nytta. Syftet med det hälsoekonomiska avsnittet var att belysa kostnadseffektiviteten av olika behandlingsalternativ för endometrios. Behandlingarnas effekt på hälsa sätts då i relation till vad de kostar. Kostnadseffektiviteten undersöktes genom en systematisk litteraturoversikt över hälsoekonomiska studier. Vi har inte undersökt hälsoekonomiska aspekter för samtliga behandlingar, utan endast de som var aktuella för underlaget till Socialstyrelsen.

Frågeställning:

- Hur ser relationen mellan kostnad och nytta ut för patienter som inte längre når effektiv smärtbehandling med gestagener och därför provar GnRH-agonister under 3–6 månader och därefter återgår till gestagener?
- Hur ser relationen mellan kostnad och nytta ut för patienter som inte längre når effektiv smärtbehandling med monofasiska p-piller och därför provar GnRH-agonister under 3–6 månader och därefter återgår till monofasiska p-piller?
- Hur ser relationen mellan kostnad och nytta ut för patienter som kirurgiskt får endometriom avlägsnat jämfört med de som inte får det?
- Hur ser relationen mellan kostnad och nytta ut för patienter som kirurgiskt får endometriom delvis avlägsnat jämfört med de som får det helt borttaget?
- Hur ser relationen mellan kostnad och nytta ut för patienter som genomgår hysterektomi jämfört med om de skulle stå kvar på sin nuvarande behandling?
- Hur ser relationen mellan kostnad och nytta ut för patienter som får livmodern och äggstockarna borttagna jämfört med om de skulle stå kvar på sin nuvarande behandling eller få endast livmodern borttagen?
- Hur ser relationen mellan kostnad och nytta ut för patienter som genomgår kirurgisk borttagning av äggstockarna jämfört med om de skulle stå kvar på sin nuvarande behandling eller genomgå hysterektomi med eller utan borttagande av äggstockarna?

Systematisk litteraturöversikt av hälsoekonomiska studier

Metodiken för den systematiska översikten finns redovisad i Kapitel 3. Totalt identifierades 1 350 referenser i databassökningarna och 81 av dessa lästes i fulltext (Figur 12.1). En artikel uppfyllde urvalskriterierna och kvalitetsgranskades men bedömdes ha hög risk för bias (låg studiekvalitet) då den bland annat saknade kontrollgrupp, samt att populationen och interventionen var otillräckligt beskrivna [320]. Det saknas därmed vetenskapligt underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten. Artiklar som inte uppfyllde urvalskriterierna finns redovisade i Bilaga 3, www.sbu.se/277. Vi gjorde även kompletterande sökningar i följande register, utan att relevant information hittades: CEA registry, CRD Database, Paediatric Economic Database Evaluation, TLV:s hemsida för relevanta beslut.



Figur 12.1
Flödesschema över
litteratursökningen
och urval av studier.

13 Etiska aspekter

I detta kapitel har vi gjort en inventering av etiska aspekter för de frågeställningar som har utvärderats i vår rapport; diagnostik, behandling och patientens erfarenhet och upplevelse av vården. SBU:s vägledning för etiska frågor har använts som utgångspunkt.

Endometriosis är en kronisk sjukdom utan effektivt botemedel, som drabbar kvinnor från tidiga tonår upp till femtioårsåldern. Denna period är de formativa och aktiva åren för studier och etablering i yrkes- och familjeliv. Tillståndet är inte livshotande men påverkar både livskvalitet och funktion. Det är viktigt att väga in detta, då det drabbar förhållandevis unga personer under en lång period i livet.

Det finns risk för att det tar lång tid innan kvinnor med endometriosis får sin diagnos och adekvat behandling. En orsak till detta kan vara att svår menssmärta anses vara ”normalt” och något som kvinnan ska acceptera och stå ut med. Det är viktigt att man på ett tidigt stadium ställer frågan om mensvärk, infertilitet och samlagssmärta när kvinnan söker för buksmärta för att inte fördröja tid till diagnos och behandling.

Vår översikt visar att många kvinnor upplever att de ignoreras och får ett dåligt bemötande trots tillgång till hormonell och smärtlindrande behandling. Det kan sammanhånga med att kunskapen om endometriosis och andra orsaker till svår menssmärta varierar bland aktörer inom skola, sjuk-och hälsovård inklusive specialiserad gynekologi. Det finns en uppfattning om att patienter med endometriosis är en utmaning att möta då de är svåra att bedöma och behandla.

Rutiner för bemötande och behandling finns inte på alla enheter. Detta väcker frustration både hos patienten och vårdgivare och leder inte till god vård på lika villkor.

Enligt § 2 hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), ska vård erbjudas på lika villkor och de som har störst behov ska ha företräde. Socialstyrelsen (2009) har definierat att en jämlik vård innebär att bemötande, vård och behandling ska erbjudas på lika villkor till alla, oavsett personliga egenskaper, ålder, kön, funktionshinder, utbildning, social ställning, boendeort, etnisk eller religiös tillhörighet eller sexuell läggning. Att bemöta kvinnor med att deras besvär och symtom är bara ett ”kvinnoproblem” som därmed normaliseras och även förminskas är inte förenligt med vård på lika villkor. En god vård ska karakteriseras av att den är personcentrerad, jämlik och säker. En av de viktigaste faktorerna som befrämjar delaktighet, patientinflytande och patientsäkerhet är ett gott bemötande. Varje vårdmöte är unikt där två personer med expertis möts på lika villkor, vårdpersonalen är expert på det kliniska och patienten är expert på sig själv. Det som är centralt i varje vårdmöte är att patientens unika berättelse ges utrymme, blir lyssnad på och att vårdpersonalen agerar utifrån den (Socialstyrelsen 2017).

Hormonbehandling ger ofta en väsentlig symtombildning, men som de flesta läkemedel, har de biverkningar och risker. Allvarliga risker är blodpropp, som kan vara livshotande, och depressiva besvär som väsentligt kan påverka funktion och livskvalitet och ibland omöjliggöra effektiv behandling. En del patienter har svårt att tolerera hormonbehandling på grund av svåra psykiska biverkningar, viktuppgång och minskad sexuell funktion. Många biverkningar är övergående, men det krävs en god uppföljning för att motivera patienten att fortsätta behandlingen. Denna uppföljning kräver resurser, kontinuitet och engagemang från vårdgivaren.

En del patienter väljer att avstå från hormonbehandling, som skulle kunna lindra symtomen. Orsaken kan vara rädsla för biverkningar eller rent ideologisk utifrån annan övertygelse än vetenskap och beprövad erfarenhet. Ansvarig läkare har då att ta ställning till sjukskrivning och avancerad smärtbehandling inklusive behandling med starka opioider. Både sjukskrivning och behandling med opioider anses vara skadliga på sikt, då de påverkar individens arbetsförmåga och dagliga liv samt riskerar att ytterligare försämra smärttillståndet.

Hormonbehandling kan dock avbrytas till skillnad mot kirurgiska ingrepp, som är irreversibla. All kirurgi och anestesi är förenade med risker. Det kirurgiska ingreppet, även skonsamt sådant, kan orsaka infektion, inflammation, skada på nerver och organ, som i sin tur leder till en sensiteringsprocess och ärrbildning, som kan förvärra smärttillståndet. Indikationer för all kirurgi men särskilt när det gäller laparoskopi på tonåringar och upprepade kirurgi senare i livet, kräver etiska förutom relevanta medicinska överväganden. Här spelar även fertilitetsaspekten en betydande roll.

Många patienter med endometriosis utvecklar svåra och svårbehandlade smärttillstånd som även kan omfatta muskelanspänning, oro, ångest och sömnproblem. Det är inte självklart vilka behandlingar som är effektiva för dem.

Behandling med beroendeframkallande läkemedel, vilket innefattar morfinläkemedel, ångstdämpande läkemedel i form av bensodiazepiner och insomningsmedel, kräver kunskap, omdöme och en god patientrelation för att inte göra mer skada än nytta. Förskrivning av dessa typer av läkemedel kan ses som ett lättillgängligt sätt att lindra patientens besvär, men god evidens visar att det riskerar att leda till ett beroende som ger ytterligare ett problem för patienten och inte någon symtomlindring på sikt. Dessutom står smärtans intensitet ibland inte i relation till sjukdomens anatomiska utbredning, vilket försvårar behandlingsbeslut.

14 Diskussion

I detta avsnitt diskuterar vi de viktigaste resultaten från granskningen. En slutsats som kan dras är att arbetet när det gäller diagnostik och behandling försvårats av att studierna använt mycket olika definitioner och utfallsmått. Det innebär, när det gäller behandling, att det i många fall inte har gått att göra metaanalyser. I bästa fall har det varit möjligt att sammanväga resultaten i narrativa analyser, vilket medför att det inte går att uttala sig om effektstorlekar, enbart riktning på effekt. För många av de diagnostiska metoderna och behandlingarna har det inte ens gått att sammanväga resultaten. Det har resulterat i en lång rad så kallade forskningsluckor, där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt. Viktiga forskningsluckor diskuteras i Kapitel 15.

Diagnostik

Konsekvenserna av att inte upptäcka endometriosis (låg sensitivitet) kan eventuellt leda till att patienten inte får adekvat behandling. Konsekvenserna av överdiagnostik (låg specificitet) kan innebära att patienten, förutom att hon får en felaktig diagnos också kan få felaktig behandling, till exempel ett onödigt kirurgiskt ingrepp. Dock baseras valet av behandling inte enbart på bilddiagnostik utan också på sjukdomshistoria och kliniska undersökningsfynd. Det betyder att konsekvenserna av bildgivande metoders under- och överdiagnostik inte behöver bli allvarliga, om feldiagnostiken ligger inom rimliga gränser.

För diagnos av endometriom har vaginalt ultraljud god diagnostisk tillförlitlighet medan det inte går att bedöma tillförlitligheten för MR.

Att korrekt diagnostisera djup endometriosis i rektosigmoideum och sammanvuxen (oblitererad) fossa Douglasi har mycket stor klinisk betydelse inför ett operativt ingrepp, för att man ska kunna planera för rätt kirurgisk kompetens och uppskatta tidsåtgången för ingreppet. Här visar litteraturöversikten att det finns metoder med god diagnostisk tillförlitlighet. Såväl vaginalt ultraljud, som MR med lavemang och DT med lavemang ger en i princip konklusiv diagnos avseende djup endometriosis i rektosigmoideum. Det betyder att risken för såväl under- som överdiagnostik är mycket liten och att resultaten inte behöver konfirmeras med någon ytterligare metod. Av dessa tre metoder är vaginalt ultraljud den enklaste, billigaste och mest tillgängliga metoden. Den kräver inga förberedelser och den saknar kontraindikationer. Vaginalt ultraljud har också god tillförlitlighet för att diagnostisera oblitererad fossa Douglasi. Det är också viktigt att avgöra om urinledarna är påverkade inför ett operativt ingrepp för djup endometriosis. Det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för att avgöra olika diagnostiska metoders förmåga att diagnostisera påverkan av endometriosis på urinledarna.

Att upptäcka djup endometriosis i andra lokalisationer än de ovan angivna inför ett operativt ingrepp är också viktigt men har inte lika avgörande betydelse. Det beror på att det kirurgiska ingreppet är något mindre komplicerat vid andra lokalisationer. För andra lokalisationer av djup endometriosis än rektosigmoideum och fossa Douglasi är det vetenskapliga underlaget med enstaka undantag otillräckligt. En observation är att sensitiviteten varierade kraftigt mellan studierna medan specificiteten var mindre varierande och för vissa lokalisationer tillfredsställande hög. En hög specificitet innebär att risken att överdiagnostisera är liten.

Det är olyckligt att det vetenskapliga underlaget avseende bildiagnostik av adenomyos är otillräckligt. Det innebär att den enda säkra metod som idag finns tillgänglig är att operera bort livmodern och fastställa diagnosen med histologisk undersökning. Det i sin tur leder till att det blir svårt att avgöra vad sjukdomen kan ha för betydelse när det gäller symtom, infertilitet, samsjuklighet, risk för cancer och liknande, samt att ge riktlinjer kring behandling av adenomyos. I översiktsartikeln av Farquhar [321] har man inkluderat studier med hög risk för bias, vilket skiljer sig från vår rapport, men man kommer till samma slutsats att adenomyos är en svår diagnos att ställa och att behandling som kan erbjudas står mellan hormonspiral eller att operera bort livmodern [321].

Våra resultat är likartade med dem som presenterades i den systematiska översikten av Nisenblat och medarbetare [45] trots olikheter i urvalskriterier och analysmetod. En annan systematisk översikt, av Guerriero och medarbetare, jämförde vaginalt ultraljud och MR i metaanalyser av sex studier [322]. Metaanalyserna visade att metoderna hade likartad förmåga att diagnostisera djup endometriosis i rektosigmoideum, rektovaginalseptum och sakrouterinligament. Resultaten är dock osäkra, eftersom översikten inkluderade studier med hög risk för bias.

Behandling med hormoner

Endometriosisbehandlingar kan ha två syften, att minska smärta och att öka fertiliteten. Läkemedelsbehandling, i huvudsak med hormoner, och operation är de möjligheter som står till buds, antingen som enda behandling eller i kombination.

För smärtlindring skiljer sig det vetenskapliga underlaget för olika typer av hormonpreparat beroende på om behandlingen ges före ett operativt ingrepp eller efter, för att minska risken för smärtrecidiv. När hormoner ges som enda behandling i placebokontrollerade studier ger gestagener i tablettform minskad bäckensmärta medan effekterna av övriga preparat inte går att bedöma. För behandlingsformerna monofasiska p-piller, gestagen och GnRH-agonist visar enskilda studier statistiskt säkerställd effekt på menssmärta jämfört med placebo men studierna kunde inte vägas samman. När två preparat jämfördes med varandra hade GnRH-agonister och hormonspiral likvärdig lindrande effekt på endometriosisrelaterad smärta. GnRH-agonist och gestagen i tablett- eller injektionsform hade likvärdig lindrande effekt på mensvärk och djup samlagssmärta och förbättrade livskvaliteten i likvärdig utsträckning. Det nya läkemedlet Elagolix, en GnRH-antagonist i tablettform, visar mycket god effekt på smärta av typerna mensvärk, bäckensmärta och djup samlagssmärta i två stora placebo-kontrollerade multicenterstudier. Läkemedlet finns inte ännu i Sverige.

En viktig fråga när det gäller behandling av endometriosis är huruvida man ska ge hormonbehandling efter kirurgisk behandling för att motverka recidiv av sjukdomen. Vår rapport visar att när hormonbehandlingen ges efter kirurgisk behandling minskar hormonspiralen menssmärta vid uppföljningstid upp till ett år. För övriga preparat gick det inte att sammanväga effekter från enskilda studier vilket medför att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt. Här visade dock de enskilda studierna att monofasiska p-piller och gestagen hade en statistiskt säkerställd effekt på menssmärta jämfört med placebo efter kirurgisk behandling. I studier som jämför två behandlingar hade gestagen i tablett- eller injektionsform samma positiva effekt på bäckensmärta, djup samlagssmärta och patientens nöjdhet som monofasiska p-piller. Våra resultat skiljer sig från dem som redovisades i en systematisk översikt av Zheng och medarbetare [52]. Översikten kom fram till att behandling med GnRH-agonist under minst sex månader efter kirurgi minskade risken för återfall av endometriosismärta. Författarna hade dock sammanvägt studier med olika behandlingstid och med olika definitioner på återfall, vilket gör att resultaten är osäkra.

Inför fertilitetsbehandling finns olika kliniska strategier. En är förbehandling med GnRH-agonister. Ultralång (3–6 månader) jämfört med kort (två veckor) GnRH-agonistbehandling före fertilitetsbehandling förefaller kunna ge ökad graviditetsfrekvens, men det vetenskapliga underlaget är begränsat. När fertilitetsbehandlingar görs på grund av endometriosis utan andra riskfaktorer ökar andelen kvinnor som föder barn efter ovalutionsstimulering (ägglossning) och insemination jämfört med ingen behandling. Här behövs dock ytterligare studier för att utvärdera värdet av exspektans i naturlig cykel för att uppnå spontan graviditet.

En komplikation vid behandling med GnRH-agonist och GnRH-antagonist är att den leder till en försvagning av skelettet, som ökar med behandlingstid och dos. De enskilda studierna visade att biverkningarna minskade med bibehållen smärtlindring om GnRH-agonisten kombinerades med gestagen enbart eller en kombination av östrogen och gestagen. Studierna var dock för olika för att sammanvägas varför resultatet redovisas som otillräcklig evidens.

Kirurgisk behandling

Den kirurgiska behandlingen syftar huvudsakligen till att minska smärtorna hos patienter som inte kan behandlas medicinskt eller till att förbättra kvinnans fertilitet. Det är viktigt att ha kunskap om patienten har en graviditetsönskan eller inte, då det påverkar kirurgins omfattning. I vissa fall är operation nödvändig oberoende av smärtor och infertilitet. Om endometriosis i septum rektovaginale sprider sig åt sidorna och omsluter eller trycker på urinledaren måste man kirurgiskt korrigera tillståndet för att rädda njuren. Likaså är kirurgi nödvändig när förträngningen i tarmen blir så allvarlig att det kan få konsekvenser. Vid omfattande avancerad endometriosiskirurgi måste man acceptera en viss risk för kirurgiska komplikationer. Svårigheten är balansen mellan risken för komplikation kontra nyttan [323].

Vår översikt visar att det vetenskapliga underlaget för kirurgisk behandling med få undantag är otillräckligt. Våra resultat är likartade med dem som presenterades i den systematiska översikten av Duffy och medarbetare [324]. Det finns endast två studier som har jämfört effekten av kirurgisk behandling med ingen kirurgisk behandling av endometriosis. Flera studier jämförde olika operationstekniker, men studierna hade olika jämförelsealternativ eller andra skillnader som gjorde att de inte kunde sammanvägas. Ett undantag är cystektomi, där det finns stöd för att risken för recidiv av endometriosis är lägre med total cystektomi än med inkomplett cystektomi av endometriosis.

Ett fåtal studier har jämfört den smärtlindrande effekten av kirurgi och hormonbehandling. Tre studier inkluderades, men de var för heterogena för att kunna vägas samman, vilket medför att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt. En systematisk översikt av Chaichian och medarbetare med mindre strikta inklusionskriterier än vi haft såg ingen statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingarna (gällde alla stadier av endometriosis), men i början av uppföljningstiden fanns en liten fördel för kirurgisk behandling som jämnades ut med tiden [325].

Patientens upplevelse av vården

De kvalitativa studierna om kvinnor med endometriosis rörde oftast upplevelser av besök i primärvården eller på gynekologmottagningar. Resultaten kan tyckas nedslående, de två övergripande fynden var att kvinnorna mötte en bristande kunskap om endometriosis samt upplevde att deras problem trivialiserades till att

”bara” vara ett kvinnoproblem. Det tredje fyndet visar dock att det är möjligt att göra en positiv skillnad för kvinnorna och att ett empatiskt och kunnigt förhållningssätt spelade en stor roll.

Den bristande kunskapen kunde ta sig flera uttryck. Läkarna kunde se symtomen som normala menssmärtor eller bedöma att kvinnan hade en annan diagnos, oftast en psykiatrisk eller psykosomatisk. Även då diagnosen fastställd kunde kvinnorna möta medicinska myter som till exempel att barnafödande skulle bota endometriosen. Bristande kunskap är också ett fynd i andra metasynteser [326–329]. Dessa översikter fokuserar dock på försenad eller felaktig diagnostik och vilka konsekvenser det får för kvinnorna, samt bristfällig information. Temat om att medicinska myter, till exempel att barnafödande botar endometriosen (besvären kan bli både lindrade eller förvärrade under graviditet), styr handläggningen är ett fynd som är nytt i vår syntes medan normalisering som menssmärta återfinns i en annan syntes [326].

I fyndet ”Trivialisera – bara ett kvinnoproblem” låg att, framför allt läkarna, var ointresserade av kvinnornas problem. Kvinnorna upplevde att de inte blev trodda eller tagna på allvar då läkarna ansåg att symtomen var inbillade eller överdrivna. Bemötandet beskrevs som kränkande och ibland skuldbeläggande. Detta fynd finns inte med i de nämnda översikterna även om aspekter som bristande respekt för kvinnorna och deras trovärdighet skymtar i texterna. En möjlig orsak till att fusionen inte finns med i andra synteser kan vara att de haft ett mer medicinskt perspektiv och fokus på behandlingar. En annan orsak är att övriga synteser använt deskriptiva syntesmetoder, eller gjort en tolkning utifrån en blandning av kvantitativ och kvalitativa studier.

Enstaka studier redovisade även positiva upplevelser där några kvinnor hade mött läkare som intresserade sig för dem. Även om inte alla hade goda kunskaper om endometriosis kunde läkaren hjälpa kvinnan genom en stödjande relation och att förstå att kvinnorna behövde remitteras vidare till specialistvård. Citat som inkluderas i fusionen nämns i förbifarten i andra metasynteser [327,329].

De negativa upplevelserna relaterar oftast till tiden innan kvinnorna har fått någon diagnos och kvinnorna besöker läkare utan specialistkompetens för endometriosis. Två studier har undersökt hur läkarna ser på vårdmöten med kvinnor som söker för kronisk bäckensmärta eller symtom som är förenliga med endometriosis [330,331]. En äldre studie från Storbritannien bekräftar våra fynd att läkarna kan ha en negativ, kränkande inställning: *”de är magra och ängsliga, noga med sitt utseende, de har konflikter i sina relationer [...] ibland tror jag de använder problemen som ett sätt att undvika sex”* [330].

En annan bild, med en mer positiv attityd till kvinnor med endometriosis, ges i en studie som genomfördes i Sverige under år 2015 [331]. Studien belägger andra aspekter som tagits upp i vår metasyntes. Läkarna såg kvinnor med symtom som kunde tyda på endometriosis som en utmanande grupp att handlägga. Det var viktigt att kvinnorna kände sig lyssnade på och att det blev ett bra samtal vid mötet. Ofta kunde det räcka med information för att lugna oroliga patienter. Läkarna uppfattade att om kvinnorna kände sig bekräftade kunde det hjälpa dem även om smärtorna kvarstod. Men i praktiken innebar korta

konsultationstider att mötena ofta inte blev så bekräftande som de hade önskat utan slutade med förskrivning av smärtstillande läkemedel, vilket frustrerade läkarna. Om patienterna redan hade gått igenom olika läkemedelsbehandlingar utan tillräcklig smärtlindring kände läkarna att det kunde behövas en ”annan approach”. Hit hörde att kvinnorna behövde lära sig copingstrategier (eng: coping strategy) för att hantera smärtan, psykologisk hjälp eller avslappnings-
träning. Allmänläkarna bedömde att de hade begränsad kunskap om endometrios och remitterade kvinnorna vidare om deras menstruationer bedömdes som onormala.

En aspekt som ofta diskuteras är om kommunikation och bemötande skiljer sig mellan manliga och kvinnliga läkare. Detta kan vi inte säga något om. Studier tyder visserligen på att kvinnor föredrar att kvinnliga läkare genomför undersökningen. Men, det är inte säkert att kvinnliga läkare känner större förståelse och empati för kvinnorna. I vårt underlag finns ett enda citat som belyser frågan. Här berättar en kvinna om besvikelsen över att när hon äntligen fick en kvinnlig läkare så fick hon inte bättre bemötande än av de tidigare manliga läkarna. Det var ett kvinnoproblem som alla kvinnor får lära sig hantera [306].

Metodfrågor

Diagnostik

Diagnostiska metoders förmåga att korrekt diagnostisera endometrios bedöms genom att man jämför diagnosen baserat på den bilddiagnostiska metoden med ”sanningen”, det vill säga referensstandard. Referensstandard när det gäller endometrios anses vara vävnadsprov (biopsi) från misstänkta endometrioshärdar, som analyseras i mikroskop. Är de misstänkta endometrioshärdarna belägna i lilla bäckenet eller bukhålan, kräver detta ett kirurgiskt ingrepp såsom laparoskopi (titthålsoperation) eller ibland laparotomi (öppen bukoperation). Eventuellt, menar man, skulle diagnosen vid kirurgi också kunna ställas enbart genom inspektion, det vill säga genom att man känner igen det typiska utseendet av endometrios vid laparoskopi eller laparotomi [39,45]. Ett problem är att biopsier från ”typiska” endometrioshärdar vid till exempel laparoskopi inte alltid visar sig innehålla endometrios, medan biopsier från till synes frisk bukhinna överraskande kan visa sig göra det [39–43]. Det kan också finnas härdar av djup endometrios dolda under sammanväxningar. Helt sammanlödd fossa Douglasi (området mellan livmoder och ändtarm) är vanligt vid allvarlig endometrios. Det kan innebära att diagnosen endometrios inte ställs vid laparoskopi, därför att förändringarna inte syns, såvida man inte löser upp sammanväxningarna (adherenslösning) och avlägsnar de endometriosförändringar som döljer sig därunder och skickar dem för vävnadsanalys. Vid sammanlödd fossa Douglasi kan detta vara svårt och förenat med komplikationer. Om adherenslösning inte görs, antingen för att kirurgen saknar kompetens eller för att ingreppet anses alltför riskfyllt, så kan referensstandard bli felaktig, vilket innebär att man får felaktig uppfattning om testens sensitivitet och specificitet. Diagnosen adenomyos (endometrios i livmodermuskeln, myometriet) kan aldrig ställas enbart genom yttre inspektion av livmodern, utan kräver att hela

livmodern opereras bort och undersöks i mikroskop. Små vävnadsprover från livmodern kan inte säkerställa diagnosen adenomyos. Svårigheterna med att säkerställa diagnosen endometriosis och adenomyos är ett problem, när bildgivande metoders förmåga att korrekt identifiera dessa tillstånd ska undersökas. Sanningen kan, som framgår ovan, vara svår att säkerställa.

Ytterligare ett problem när bildgivande metoders förmåga att diagnostisera endometriosis ska undersökas är att patienten måste genomgå ett kirurgiskt ingrepp. För detta krävs en stark operationsindikation. Det förklarar varför nästan alla studier avseende bilddiagnostiska metoders förmåga att diagnostisera endometriosis är gjorda i populationer med hög risk för avancerad endometriosis (undantag är studier avseende adenomyos), och varför det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma bildgivande metoders förmåga att diagnostisera lindrig endometriosis.

Ett tredje problem är förvirringen i terminologin när det gäller lokaliseringen av djup endometriosis. Kirurgernas terminologi måste stämma överens med bilddiagnostikernas terminologi. Förvirringen gäller framför allt termerna ”rektovaginal”, ”rektovaginalseptum”, ”retrocervikal”, och ”posterior compartment”. Vilka strukturer som ingår i dessa begrepp kan variera mellan studier och är oftast inte definierat i studierna. Vilka strukturer som ingår kan också skilja sig mellan bilddiagnostikerna och kirurgerna, även om detta inte beskrivs i publikationerna. Förvirringen leder till att det kan vara omöjligt att sammanväga resultat av olika studier. Detta förklarar i sin tur varför det vetenskapliga underlaget avseende vissa lokaliseringar av djup endometriosis blir otillräckligt. År 2016 publicerades ett konsensusdokument avseende vilken terminologi som ska användas både av bilddiagnostiker och kirurger [332]. Den överenskomna terminologin är så ny att den inte har använts i de studier som ingår i denna SBU-rapport.

Interventionsstudierna

Trots att totalt 181 artiklar ansågs vara relevanta och hade acceptabel risk för bias, så blev det vetenskapliga underlaget otillräckligt för merparten av behandlingsstrategierna. Detta beror på att studierna är så olika gjorda när det gäller preparat, behandlingstid, uppföljningstid, kontrollgrupp, metod för att mäta utfall och hur utfallet redovisas. Det betyder att nya studier mycket väl kan tillföra ny kunskap och stärka evidensen för någon eller några behandlingsmetoder.

Utfallet smärta är också svårt att mäta. Smärta är en subjektiv upplevelse som kan påverkas av många olika faktorer både kroppsliga, psykiska och sociala. I våra genomgångna studier har man också mätt smärta på olika sätt, använt olika skalor, mätt vid olika tidpunkter och redovisat resultaten på olika sätt. Dessutom finns tre olika smärtyper; menssmärta, djup samlagssmärta och bäckensmärta, vilka antingen redovisas var för sig eller som ett utfall; sammanvägd smärta. Vissa studier redovisar till exempel bara en smärtyyp. Utöver detta så kan smärta redovisas som symtomförändring (poäng) eller som andelen kvinnor som har smärta eller ingen smärta. Sammantaget bidrar detta till att många av resultaten blir otillräckliga.

Endometriosis kan delas in i fyra stadier (stadium I–IV enligt r-ASRM, Figur 1, Bilaga 1, www.sbu.se/277) som speglar utbredningen av endometriosis. Det finns ingen tydlig korrelation mellan stadium av endometriosis och symtom [333–335]. Man har inte heller kunnat koppla stadium av sjukdomen till svårighet att bli gravid [336]. De studier vi har inkluderat i denna genomgång innehåller ibland ett eller två specifika stadier och ibland en blandning av alla fyra stadier. Viktigt är dock att kontroll- och interventionsgrupp har samma fördelning av stadium för att undvika snedvridning av resultaten. Att olika stadier av endometriosis sammanvägs borde därför inte ha någon större betydelse för tolkningen av resultaten, då den enskilda patientens smärtupplevelse kan variera stort, oberoende av stadium av sjukdom.

Vi har i denna rapport valt att dela in deltagarna i två populationer baserat på om de före medicinsk behandlingen genomgått enbart bilddiagnostik eller diagnostisk kirurgi eller om de genomgått kirurgisk åtgärd för sin endometriosis. Här måste man vara medveten om att uppföljningstiden har stor betydelse. Kirurgisk behandling kan i sig ge smärtlindring, vilket borde medföra att skillnaden mellan två hormonbehandlingar kort tid efter operationen inte kan vara så stor.

Metasyntesen

Syftet med metasyntesen var att beskriva upplevelser och erfarenheter av handläggningen av endometriosis inom sjukvården. De kvalitativa studierna avser emellertid oftast frågor om hur det är att leva med endometriosis. Aspekter på vården blir då sekundära fynd som inte nödvändigtvis blir självständiga teman i studierna, något som är en förutsättning för den mer beskrivande syntesmetod som beskrivs i SBU:s Metodbok [57]. Ett sätt att hantera problemet är att välja en metasyntes som innebär ett större mått av tolkning, i det här fallet en syntes baserad på hermeneutiska teorier [59]. Fördelen var att innehållet i studierna kunde utnyttjas i högre grad, det vill säga vi fick ett rikare underlag. Metasyntesens resultat är fusioner, som närmast motsvarar nivå 3 i Metodboken. Enligt Metodboken är det syntes på nivå 2 som ska bedömas med GRADE-CERQual. Därför konstruerades underliggande teman för fusionerna. Detta strider alltså mot syntesmetoden i sig, men har ingen betydelse för resultatet.

En brist i underlaget var att några studier uttryckligen fokuserade på problem. I andra studier ombads kvinnorna berätta fritt om det studerade fenomenet, det vill säga sitt liv med endometriosis. Det finns därför en risk för att deltagarna mest tog upp problem som de hade mött. Konsekvensen blir att vi har ett fylligt material om negativa upplevelser och ett tunnare om positiva.

Vi valde också att lägga in en validering mot en studie som sammanställt enkät-svar om upplevelser av vården. Studien kom fram till resultat som är i linje med våra, vilket stärker tillförlitligheten [59,337,338].

Överförbarhet till svenska förhållanden

Vår översikt baseras på en stor mängd studier, som är genomförda i många länder och med olika uppbyggnad av sjukvården. Det kan därför finnas anledning att fundera över i vilken utsträckning resultaten är överförbara till svenska förhållanden.

En viktig aspekt gäller kompetensen hos dem som diagnostiserade och behandlade kvinnorna i studierna. När det gäller diagnostiken finns det fog att misstänka att de ultraljudsundersökare och radiologer som deltog i studierna hade hög kompetens, även om kompetensen inte alltid beskrivits. Därför kan man sannolikt inte överföra resultaten för de olika diagnostiska metoderna till att gälla generellt.

En annan begränsning är att studierna oftast är genomförda på sjukhus med hög eller mycket hög kompetensnivå, det vill säga kvinnorna remitteras dit från mindre vårdinrättningar med en frågeställning kring smärta, djup endometrios eller infertilitet. Detta gör att det troligtvis är kvinnor med uttalade besvär och allvarlig grad av endometrios som inkluderats. Därför är det inte självklart att resultaten kan överföras till en större population kvinnor med varierande grad av sjukdom.

Elagolix och Gestrinon är två hormonbehandlingar som idag inte finns tillgängliga i Sverige. Vi tyckte ändå att det var viktigt att belysa dessa läkemedels effekter. Elagolix är ett nytt preparat att använda vid endometrios och kommer troligtvis att komma till Sverige. Gestrinon är ett äldre preparat som används i andra delar av världen, och ”modernare varianter” som ulipristal finns registrerat som läkemedel vid behandling av myom i Sverige.

Vad beträffar frågan om upplevelser av vården gäller de flesta studierna primärvården. En av studierna är nyligen (2017) publicerad och genomförd i Sverige [309]. Den visar samma mönster som studier från andra länder, vilken stödjer att resultaten är överförbara. Ett fynd i studierna är att även en del kvinnor normaliserar problemen till normal menssmärta, och att de därmed litar på läkarnas bedömning. Med tanke på den exponering som endometrios fått i svensk dagspress och i populärvetenskapliga tidskrifter är det troligt att kunskapen om endometrios ökat såväl hos kvinnorna som hos vårdprofessionen under det senaste året. Att kunskapsnivån höjs kan innebära att bemötandet på sikt förbättras.

15 Övervägande för forskning

Diagnostik

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag avseende olika bilddiagnostiska metoders förmåga att korrekt diagnostisera minimal eller mild endometrios (Figur 1 i Bilaga 1, www.sbu.se/277). En metod som skulle vara aktuell att utvärdera här är vaginalt ultraljud, eftersom den är lättillgänglig, billig, inte kräver förberedelse och saknar kontraindikationer. I en sådan studie skulle alla kvinnor med symtom som skulle kunna stämma med endometrios, men med normala fynd vid gynekologisk undersökning och inga synliga endometriosförändringar vid vaginal ultraljudsundersökning behöva genomgå diagnostisk laparoskopi med kirurgiskt avlägsnande (och histologisk analys) av alla endometriosmisstänkta förändringar och med provtagning från områden till synes fria från endometrios. Även om en sådan studie skulle finansieras med forskningsmedel, skulle den vara svår att genomföra i Sverige, på grund av den begränsade operationskapacitet som råder till följd av personalbrist. Man kan också ifrågasätta om det skulle vara etiskt försvarbart att utföra diagnostisk laparoskopi på kvinnor med relativt låg risk för endometrios, i all synnerhet som kirurgiskt avlägsnande av små endometrioshärdar kanske inte hos alla skulle leda till långvarig symtomlindring [212]. Å andra sidan skulle en sådan studie innebära en möjlighet att studera sjukdomens naturlförlopp: hur många kvinnor med lindrig ytlig endometrios utvecklar med tiden endometriom eller djup endometrios utanför äggstocken? Kan en sådan utveckling förhindras genom behandling med p-piller eller annan hormonell behandling?

Det skulle vara av stor vikt att kunna fastställa betydelsen av adenomyos för symtom och för fertilitet och graviditetsutfall. För detta behövs en icke invasiv diagnostisk metod, antingen blod- eller urinprov, eller en bildgivande metod med god förmåga att påvisa och utesluta adenomyos.

Blod-eller urinprov som kan påvisa adenomyos finns inte idag. Vare sig vaginalt ultraljud eller MR tycks säkert kunna diagnostisera adenomyos. Inte desto mindre, skulle det kunna vara av värde att använda sig av vaginalt ultraljud för att kartlägga den kliniska betydelsen av uttalad adenomyos, eftersom man kan anta att förmågan att påvisa respektive utesluta avancerad adenomyos är bättre än den att påvisa respektive utesluta lindrig adenomyos. Å andra sidan vet vi inte om symtom, fertilitet eller graviditetsutfall hänger samman med svårighetsgraden av adenomyos. Ytterligare en komplicerande faktor är att adenomyos ofta förekommer samtidigt som endometriosis utanför livmodern och även samtidigt med myom. Det innebär att det kan bli svårt att tolka eventuella samband mellan adenomyos och symtom, fertilitet och graviditetsutfall.

Hormonell behandling

Idag får det anses oetiskt att utsätta en kvinna med endometriosis för en placebo-kontrollerad studie, då sjukdomen i sig är förknippad med mer eller mindre svår värk och stor påverkan på livskvaliteten om den är obehandlad. Detta försvårar möjligheten till framtida placebokontrollerade studier med längre behandlingsperioder. Flera av de hormonella behandlingar vi ger idag ger effekt först efter 3–6 månaders behandling vilket gör att en effekt på till exempel smärta kan studeras och utvärderas först efter sex månaders behandling. Att för en kvinna med endometriosis utsättas för frånvaro av behandling under minst sex månader blir därför problematiskt, när vi vet att sjukdomen återkommer i skov och i 50 procent också progredierar [47].

Den stora variation i studieupplägg som finns när det gäller att utvärdera hormonbehandling ställer också till stora problem, eftersom studierna inte kan vägas samman. Här skulle man önska ett mer standardiserat upplägg för läkemedelsstudier, så att man kan jämföra olika behandlingar på ett bra sätt.

En avgörande fråga när det gäller hormonell behandling av endometriosis är huruvida insatt behandling kan förebygga smärta i ett längre perspektiv, undvika återfall i sjukdom, minska risken för infertilitet och andra följsjukdomar senare i livet. Vår litteraturgenomgång har inte kunnat visa på några säkra resultat kring detta. Avseende hormonbehandling efter kirurgi för att undvika återfall av endometriosis var underlaget otillräckligt för samtliga hormonella behandlingsmetoder, trots att detta är en kliniskt viktig fråga.

Långtidsförloppet av sjukdomen tycks inte vara utforskad. För att öka vår kunskap kring endometriosis och dess följdverkningar behövs möjlighet att följa kvinnor med denna sjukdom över längre tid. Förutom symtomutveckling skulle man också kunna följa sjukdomens anatomiska utbredning över tid med vaginalt ultraljud, detta också för att avgöra till exempel hormonbehandlingens

effekt på storlek av endometriom, och eventuell effekt på utbredningen av djup endometrios i andra lokalisationer.

Ett nationellt register inkluderande kvinnor med endometrios i likhet med våra nationella diabetes- och hjärtinfarktregister skulle vara till stor hjälp. Frågeställningar kring till exempel fertilitet, samsjuklighet, cancerrisk och nytta av behandling skulle då kunna besvaras. Kvaliteten på endometrioscården i olika delar av Sverige skulle kunna mätas och redovisas.

Vi behöver mer forskning kring hur biverkningar, framför allt psykiska bieffekter som nedstämdhet, av olika hormonbehandlingar påverkar kvinnan. Idag är detta mycket dåligt beforskat, men i vår kliniska vardag är det tydligt att detta ofta är ett betydande problem och gör att kvinnan ibland avbryter sin behandling i förtid. Stor kraft måste då läggas på att övertyga och övertala kvinnan att våga prova en ny behandling. Ska man vara mer frikostig med samtidig behandling med antidepressiva för att motverka, minska biverkningar hos mer känsliga individer?

Kirurgisk behandling

Det vetenskapliga underlaget för att bedöma effekten av kirurgi på smärta hos endometriospatienter är otillräckligt. Observationsstudier som jämför smärtan före och efter kirurgisk behandling av endometrios talar för att kirurgi kan leda till smärtlindring, men naturligtvis är risken för bias hög i sådana studier. Att genomföra randomiserade kontrollerade studier där kirurgi jämförs med icke kirurgi avseende effekt på smärta är dock praktiskt och etiskt svårt. Det torde vara något mindre problematiskt att genomföra en randomiserad studie för att undersöka effekten av kirurgi på fertiliteten.

Den unga kvinnan

Vi vet från studier att 2/3 av de kvinnor som diagnostiseras med endometrios hade symtomdebut före 20 års ålder [339]. Samtliga studier inkluderade i denna översikt hade lägsta åldersgräns på 18 år för inkludering. Således är det uppenbart att kunskap saknas när det gäller symtom, diagnostik och resultat av behandling bland kvinnor yngre än 18 år. Detta trots att vi vet att symtomen med svår mensvärk kan starta redan vid menarche (kvinnans menstruationsdebut) [340,341]. Här behövs mer forskning och kunskap. Att hjälpa den unga kvinnan som söker för svår mensvärk att få symtomlindring med till exempel kontinuerlig p-pillerbehandling kan ha avgörande betydelse för hennes möjlighet att genomföra sin utbildning och fungera i sociala sammanhang. Vi vet inte ännu om tidigt insatt hormonbehandling kan förbättra framtida fertilitet, bromsa upp sjukdomsförloppet eller förhindra annan samsjuklighet. Kunskapsluckan är här mycket stor och behöver fyllas.

Endometrios och fertilitet

Den exakta orsaken till att endometrios ger subfertilitet (nedsatt förmåga att bli gravid) är fortfarande okänd. Vid adherensbildning tillkommer en tubarfaktor, men det är oklart hur enbart peritoneal endometrios nedsätter den spontana graviditetsfrekvensen. Detta innebär att mer forskning behövs angående etiologi och patogenes för att kunna skapa evidensbaserad fertilitetsbehandling.

Fler studier behövs angående optimal förbehandling inför IVF. Mekanismen bakom den långa GnRH-behandlingens effekt på graviditetsutfallet är oklar. De nuvarande strategierna inför IVF är behandling i naturlig cykel, där ovulation hämmas med antagonist, nedreglering av standardlängd (cirka 10 dagar nässpray) eller förlängd förbehandling med depotinjektion GnRH-agonist i tre månader. Bedömningen att ultralång förbehandling (3 mån) med GnRH ökar chansen att bli gravid behöver utökat vetenskapligt underlag. Likaså behöver behovet av högre dos FSH och längre stimulering (en dag) efter förlängd nedreglering med GnRH-agonist beläggas i fler studier.

Uterusrelaxationens betydelse vid fertilitetsbehandling är ofullständigt utredd. Hos patienter med endometrios har ökade kontraktioner noterats i myometriet. Betydelsen av detta är endast delvis utrett, men relaxation av uterus Muskulaturen har i enstaka studier resulterat i högre graviditetsfrekvens. Således behövs ytterligare forskning även här.

För kvinnor med endometrios och graviditetsönskan, utgör dyspareuni i naturlig cykel ett problem. Intrauterin insemination (IUI) kan då bli ett behandlingsalternativ före IVF. Studier har visat ökad chans till graviditet efter behandling med ovulationsstimulering och IUI hos kvinnor med endometrios. Kliniskt förekommer recidiv av endometrios efter upprepade IUI-cykler. Denna potentiella risk behöver utredas.

Patienters upplevelser av handläggningen av endometrios

Bemötandet och handläggningen inom vården gällande kvinnor med symtom och besvär som indikerar endometrios är varierande. Vårdresan börjar oftast inom primärvården. Bristande kunskap om endometrios är en bidragande faktor till att dessa kvinnor blir feldiagnostiserade och att remittering till specialiserad vård fördröjs. Det behövs mer forskning kring kvinnornas erfarenheter och upplevelser av hur de blir bemötta av hälso- och sjukvården samt vårdpersonalens attityder. Det finns flera studier som fokuserar på de medicinska aspekterna, diagnostisering och behandling men knappt några som belyser kvinnornas perspektiv. Det behövs fler studier där vi låter kvinnorna själva berätta sina unika berättelser, dela sina erfarenheter med sina egna ord. För att kunna göra detta och därmed fördjupa vår förståelse och kunskapsbank och

därmed kunna leva upp till lika vård krävs mer kunskap och förståelse om att även det inte strikt mätbara är av vikt.

Smärtlindring och icke-hormonella behandlingar

Då endometriosis är en kronisk sjukdom med smärta som huvudsymtom är det anmärkningsvärt hur omfattande bristen är på evidensbaserade smärtlindringsmetoder. Ändå anses COX-hämmare vara förstahandsalternativ vid smärtlindring i klinisk verksamhet och rekommenderas i flera olika riktlinjer. En mer omfattande RCT-studie, dubbelblindad och placebo-kontrollerad studie borde inte vara svår att genomföra. Sannolikt är intresset för en sådan studie inte stort, då behandling med COX-hämmare redan anses etablerad och kan möjligtvis också vara svår att få forskningsmedel för. Ett alternativ är om en ny variant med denna mekanism lanseras från ett läkemedelsföretag.

Opioidbehandling av smärtsam endometriosis är ett komplicerat och omdebatterat område. Långtidsbehandling med framför allt de mer potenta opioiderna är riskabel och som kunskapsläget ser ut inte att rekommendera annat än i undantagsfall. Som praxis ser ut idag förskrivs starka opioider i många fall utan riskbedömning och med bristande uppföljning [342,343]. Hos sårbara individer kan beroendeproblem uppstå, som ytterligare försämrar funktion och livskvalitet, förutom att smärtan trots detta kvarstår. Denna problematik bör beforskas ytterligare. Det är möjligt att opioidförskrivningen sker i brist på andra behandlingsalternativ såsom multimodal och multiprofessionell behandling vid komplicerade smärttillstånd. Den multiprofessionella behandlingen för svår endometriosis smärta behöver och bör få mer forskningsutrymme för att vinna legitimitet, även om denna typ av behandling rekommenderas av de flesta förekommande riktlinjer.

Angelägna forskningsuppslag är också att med fastställd enhetlig metod beforska effekter av antidepressiva och antiepileptiska läkemedel som har smärtlindrande effekter vid endometriosis. Melatonin är en substans som har visat sig lovande vid endometriosis i en välgjord studie. Melatonin har inte bara sömnreglerande egenskaper utan det finns en hypotes om att substansen även kan påverka sjukdomsförloppet av endometriosis. Där bör nya studier uppmuntras.

I den genomgångna litteraturen finns ett antal nya substanser som enligt teoretiska och patogenetiska mekanismer skulle kunna påverka endometriosisens utbredning och smärtgenererande egenskaper. Den forskningen bör uppmuntras och stimuleras liksom grundforskning av mekanismer och orsaker till sjukdomen. Det behövs också fortsatt forskning för att ta fram pålitliga biomarkörer för att påvisa förekomst, prognos och utbredning av endometriosis.

16 Projektgrupp, externa granskare, råd och nämnd

Projektgrupp

Sakkunniga

CARINA BERTERÖ
professor, med dr
Linköping universitet

GRETA EDELSTAM
överläkare, docent, gynekolog
Kvinnokliniken, Danderyds sjukhus

JENS JØRGEN KJER
överläkare, med dr
Rigshospitalet, Köpenhamn

ANNA-SOFIA MELIN
leg läkare, med dr
Capio Gynekologi, Globen
Huddinge Ungdomsmottagning

ANNICA RHODIN
överläkare, med dr
Smärtcentrum,
Akademiska sjukhuset, Uppsala

LIL VALENTIN
professor, överläkare
Lunds universitet,
Skånes universitetssjukhus

SBU

JENNY ODEBERG

Projektledare

THERESE KEDEBRING

Projektadministratör

AGNETA BROLUND

Informationsspecialist

NAAMA KENAN MODÉN

Biträdande projektledare

MARTIN ERIKSSON

Hälsoekonom

HANNA OLOFSSON

Informationsspecialist

SARA FUNDELL

Projektadministratör

AGNETA PETTERSSON

Biträdande projektledare

SUSANNE GUSTAFSSON

Informationsspecialist

KARIN RYDIN

Biträdande projektledare

Externa granskare

SBU anlitar externa granskare av sina rapporter. Dessa har kommit med värdefulla kommentarer, som i hög grad bidragit till att förbättra rapporten. I slutversionen av rapporten är det möjligt att SBU inte kunnat tillgodose alla ändrings- eller tilläggsförslag från de externa granskarna, bland annat därför att de inte alltid varit samstämmiga. De externa granskarna står därför inte nödvändigtvis bakom samtliga slutsatser eller andra texter i rapporten.

Externa granskare har varit:

MATS BRÄNNSTRÖM

professor
Sahlgrenska Akademin,
Göteborgs universitet

MARIA NYSTRÖM

professor
Högskolan i Borås

AXEL FORMAN

professor, DMSc
Aarhus universitetssjukhus, Danmark

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

I arbetet med att relevans- och kvalitetsgranska studier bedömde de sakkunniga inte artiklar där de själva var första författare, medförfattare eller på annat sätt var jäviga.

SBU:s vetenskapliga råd – Eira

SBU:s vetenskapliga råd har granskat det vetenskapliga underlaget i rapporten.

KJELL ASPLUND

ordförande, professor, Stockholm

INGEMAR ENGSTRÖM

professor, psykiatri, etik,
Örebro universitet

HENRIK ANDERSHED

professor i psykologi, docent i
kriminologi, Örebro universitet

NILS FELTELIUS

docent, Läkemedelsverket

KRISTINA BENGTTSSON BOSTRÖM

docent, Billingens vårdcentral, Skövde

STEN-ÅKE STENBERG

professor, social forskning,
Stockholms universitet

CHRISTINA BERGH

professor, Kvinnokliniken,
SU/Sahlgrenska, Göteborg

KATARINA STEEN CARLSSON

fil dr, hälsoekonomi, IHE Lund

ANNA EHRENBORG

professor, vårdvetenskap,
Högskolan Dalarna

SBU:s nämnd

SBU:s nämnd har fattat beslut om slutsatserna i rapporten.

KERSTIN NILSSON
ordförande, professor,
Örebro universitet

PETER ALLEBECK
huvudsekreterare, Forte

SUSANNA AXELSSON
generaldirektör, SBU

HEIKI ERKERS
förbundsordförande,
Akademikerförbundet SSR

EVA FRANZÉN
forsknings- och utvecklingschef,
Statens Institutionsstyrelse

VESNA JOVIC
verkställande direktör,
Sveriges Kommuner och Landsting

JAN-INGVAR JÖNSSON
huvudsekreterare för ämnesrådet
för medicin, Vetenskapsrådet

LARS-TORSTEN LARSSON
avdelningschef, Socialstyrelsen

LARS OHLY
tidigare ordförande,
Funktionsrätt Sverige

LARS OSCARSSON
professor, Ersta Sköndal högskola

JENNY REHNMAN
avdelningschef, Socialstyrelsen

SINEVA RIBEIRO
förbundsordförande, Vårdförbundet

HEIDI STENSMYREN
ordförande, Sveriges läkarförbund

ANDERS SYLVAN
landstingsdirektör,
Västerbottens Läns Landsting

MAGNUS WALLINDER
förvaltningschef, Ljungby kommun

17 Ordförklaringar och förkortningar

2D-TVU	Två-dimensionellt (2D) transvaginalt ultraljud (TVU)
3D-TVU	Tre-dimensionellt (3D) transvaginalt ultraljud (TVU)
Ablation	Öppning av endometriom och destruktion av endometriomväggen med laser eller elektrokoagulation.
Adenomyos	Växt av endometrios/celler från livmoderslemhinnan inuti muskelväggen i livmodern
Adnexresistens	Cystiska eller solid förstoring på ovariets plats
Anovulatorisk behandling	Behandling som syftar till att förhindra ägglossning
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
B&B-skala	Biberoglu & Behrmans skala; en validerad skala för att mäta smärta
Cox-hämmare	Cyklooxygenas-hämmare; smärtstillande läkemedel som hämmar inflammation
DT	Datortomografi (eng. CT, computed tomography)
Dysmenorré	Menssmärta
Djup dyspareuni	Djup samlagssmärta (i övre delen av vagina/livmodern)
EFI	Endometriosis Fertility Index
Endometriom	Växt av endometrios i äggstocken, som ger upphov till en blodfylld cysta
Excision	Ut- eller bortskärning
fossa Douglasi	Området mellan livmoder och ändtarm
FSFI	Female Sexual Function Index; en validerad skala för sexualfunktionen
GnRH	Gonadotropinfrisättande hormon (eng. Gonadotrophin-releasing hormone)
GnRH-agonist	(eng. Gonadotropin Releasing Hormone-agonist); aktiverar GnRH-receptorn

Hermeneutisk teori	Grundantaganden som bygger på tolkning och förståelse av texter
Hysterektomi	Borttagning av livmodern
Incidens	Antal nyinsjuknade/nydiagnostiserade i en sjukdom under en viss tid, till exempel under ett år. Hur många kvinnor i Sverige får diagnosen endometrios för första gången under ett år?
IVF	In vitro fertilisering; provrörsbefruktning
Infertilitet	Ofrivillig barnlöshet
IUI	Intrauterin insemination (eng. Intra-uterin insemination); assisterad befruktning
Konfidensintervall	Ett talintervall som med viss angiven sannolikhet innefattar det sanna värdet av till exempel ett medeltal eller en oddskvot. Konfidensintervallet innehåller alla tänkbara värden som inte kan förkastas på grundval av föreliggande data. Vanligen anges övre och nedre gränsen för ett konfidensintervall som har 95 procents sannolikhet
Kontraindikation	Ett tillstånd eller en faktor, som ökar risken för allvarlig biverkning eller sjukdom med att använda ett särskilt läkemedel eller att utföra en medicinsk behandling
Laparoskopi	Titthålskirurgi (operation via små hål i bukväggen). Är skonsamt för patienten, som ofta kan skrivas ut några få timmar efter operation
Laparotomi	Öppning av bukväggen med ett vanligt operationssnitt, som exempelvis vid kejsarsnitt. Används ytterst sällan vid endometrioscirurgi
LUNA	Laparoskopisk uterosakral nervablation (eng. Laparoscopic Uterine Nerve Ablation)
MD	Medelvärdesskillnad (eng. Mean Difference)
MR	Magnetresonans tomografi
NRS	Numerical rating scale; smärtskattning med siffror från 0–10 där 0 är ingen smärta och 10 värsta tänkbara smärta
Oblitererad fossa Douglasi	Området mellan livmoder och ändtarm är sammanvuxen
Ordinalskala	En skala som används för att rangordna, t.ex. smärta. Exempel på en ordinalskala är VAS-skalan
Peritoneal endometrios	Endometriosciförändringar på bukhinnan
Posterior compartment	Ospecifikt området mellan livmodern och ändtarmen.
Prevalens	Andelen invånare av den samlade population som har en given sjukdom vid en definierad tidpunkt. Förekomst av sjukdom, antal eller andel individer med sjukdom/diagnos vid en given tidpunkt, till exempel så tror man att prevalensen endometrios i Sverige är 10 % av alla fertila kvinnor eller 200 000 kvinnor
r-ASRM/ r-ASRM-poäng	Revised-American Society for Reproductive medicine; klassificering av stadier av endometrios
RD	Riskskillnad (eng. Risk Difference)
Rektosigmoideum	Nedersta delen av tjocktarmen
Rektovaginal	Som gäller ändtarm och slida
Rektovaginal-septum	Definierad anatomisk struktur mellan ändtarm och slida
Retrocervikal	Ospecifikt område bakom livmodertappen

RR	Relativ risk (eng. Risk Ratio), jämförelsetal som utgör kvoten mellan risktalen hos två undersökta grupper. Exempel: i en behandlingsstudie har risken att få hjärtinfarkt under uppföljningstiden visat sig vara 8/100 i grupp A och 5/100 i grupp B. Riskkvoten blir 1,60. (Riskkvoten är inte identisk med oddskvoten, men de båda kvoterna skiljer sig inte mycket om riskerna är låga. I detta exempel är oddstalen 8/92 respektive 5/95; oddskvoten blir 1,65.)
RWC-TVU	Vaginalt ultraljud med infusion av vätska i tarmen "Rectal Water-Contrast"
Sakrouterinligament	Ligamenten på baksidan av livmodern som håller den fixerad
Sensitivitet	Egenskap hos diagnosmetod: andelen av sjuka som metoden identifierar korrekt (genom att utfalla positivt, det vill säga ge onormalt resultat)
SF-36	The Short Form (36) Health Survey; formulär för att mäta livskvalitet
S-hCG	Humant koriongonadotropin (eng. Human Chronic Gonadotropin); ett hormon som produceras av trofoblaster/moderkakan när en befruktning skett
Specificitet	Egenskap hos diagnosmetod: andelen av friska som metoden identifierar korrekt (genom att utfalla negativt, det vill säga ge normalt resultat)
SPICE	S: Setting; P: Perspective; I: Intervention (Phenomenon of Interest); C: Comparison; E: Evaluation
Stripping	Avlägsnande av endometriom (cysta) görs med öppning av äggstocken och atraumatisk separation av cystvägg från äggstocksvävnad
Subfertilitet	Nedsatt förmåga att bli gravid
SVG	Sonovaginografi; vaginalt ultraljud med infusion av vätska i vagina
Trianguleras	För att öka validiteten ser man på problemet ur flera synvinklar eller hämtar information från flera källor
TVU	Transvaginalt ultraljud
TVU-BP	Transvaginalt ultraljud med tarmförberedelse (Bowel Preparation)
VAS	Visuell analogskala, validerad skala som används för att mäta smärta. Skalan består av ett 10 cm långt horisontellt streck, där man markerar sin smärtintensitet med ett streck eller med en markör. Smärtan graderas därmed från 0–10 cm (eller 0–100 mm). 0 är ingen smärta och 10 (100) är värsta tänkbara
VRS	Verbal rating scale, validerad skala som används för att mäta smärta. Det är en smärtskattning med ord och inte siffror: ingen, lätt, måttlig, medelsvår, svår, outhärdlig och värsta tänkbara
WHOQoL	The World Health Organization Quality of Life

18 Referenser

1. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod* 2017;32:315-24.
2. Benagiano G, Brosens I. The history of endometriosis: identifying the disease. *Hum Reprod* 1991;6:963-8.
3. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril* 1985;43:351-2.
4. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:817-21.
5. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol* 1927;3:93-110.
6. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009;360:268-79.
7. Husby GK, Haugen RS, Moen MH. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:649-53.
8. Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK. *Hum Reprod* 1996;11:878-80.
9. DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA. Spectrum Of Symptoms In Women Diagnosed With Endometriosis During Adolescence Versus Adulthood. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:324.e1-11.
10. Stanford EJ, Koziol J, Feng A. The prevalence of interstitial cystitis, endometriosis, adhesions, and vulvar pain in women with chronic pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:43-9.
11. Parker MA, Sneddon AE, Arbon P. The menstrual disorder of teenagers (MDOT) study: determining typical menstrual patterns and menstrual disturbance in a large population-based study of Australian teenagers. *Bjog* 2010;117:185-92.
12. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol* 2006;108:428-41.
13. Hummelshoj L, Prentice A, Groothuis P. Update on endometriosis. *Womens Health (Lond)* 2006;2:53-6.

14. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001;345:266-75.
15. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991;6:544-9.
16. Gylfason JT, Kristjansson KA, Sverrisdottir G, Jonsdottir K, Rafnsson V, Geirsson RT. Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years. *Am J Epidemiol* 2010;172:237-43.
17. Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, Olovsson M, Bergqvist A, Marions L, et al. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril* 2015;104:947-52.
18. Kjer J, J., Kristensen J. Behandling af endometriose på danske hospitaler. *UGESKR LÆGER* 2008;170:143-5.
19. Haney AF, Misukonis MA, Weinberg JB. Macrophages and infertility: oviductal macrophages as potential mediators of infertility. *Fertil Steril* 1983;39:310-5.
20. Minebois H, De Souza A, Mezan de Malartic C, Agopianz M, Guillet May F, Morel O, et al. [Endometriosis and miscarriage: Systematic review]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2017;45:393-9.
21. Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, Acunzo M, Xodo S, Ceccaroni M, et al. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;108:667-72.e5.
22. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* 2010;94:1609-15.
23. Maheux-Lacroix S, Nesbitt-Hawes E, Deans R, Won H, Budden A, Adamson D, et al. Endometriosis fertility index predicts live births following surgical resection of moderate and severe endometriosis. *Hum Reprod* 2017;32:2243-9.
24. Cox H, Henderson L, Wood R, Cagliarini G. Learning to take charge: women's experiences of living with endometriosis. *Complementary Therapies in Nursing & Midwifery* 2003;9:62-8.
25. Denny E. Women's experience of endometriosis. *Journal of Advanced Nursing* 2004;46:641-8.
26. Gilmour JA, Huntington A, Wilson HV. The impact of endometriosis on work and social participation. *Int J Nurs Pract* 2008;14:443-8.
27. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. The impact of endometriosis upon quality of life: a qualitative analysis. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2004;25:123-33.
28. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science* 2005;308:1587-9.
29. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002;17:2715-24.
30. Jess T, Frisch M, Jorgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM. Increased risk of inflammatory bowel disease in women with endometriosis: a nationwide Danish cohort study. *Gut* 2012;61:1279-83.
31. Gilmour JA, Huntington A, Wilson HV. The impact of endometriosis on work and social participation. *Int J Nurs Pract* 2008;14:443-8.
32. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod* 2007;22:266-71.
33. Szendei G, Hernadi Z, Devenyi N, Csapo Z. Is there any correlation between stages of endometriosis and severity of chronic pelvic pain? Possibilities of treatment. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:93-100.
34. Pope CJ, Sharma V, Sharma S, Mazmanian D. A Systematic Review of the Association Between Psychiatric Disturbances and Endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37:1006-15.

35. Lagana AS, La Rosa VL, Rapisarda AMC, Valenti G, Sapia F, Chiofalo B, et al. Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges. *Int J Womens Health* 2017;9:323-30.
36. Kaye AD, Jones MR, Kaye AM, Ripoll JG, Galan V, Beakley BD, et al. Prescription Opioid Abuse in Chronic Pain: An Updated Review of Opioid Abuse Predictors and Strategies to Curb Opioid Abuse: Part 1. *Pain Physician* 2017;20:S93-s109.
37. Manthey L, van Veen T, Giltay EJ, Stoop JE, Neven AK, Penninx BW, et al. Correlates of (inappropriate) benzodiazepine use: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:263-72.
38. Melin A, Sparen P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 2006;21:1237-42.
39. Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *Bjog* 2004;111:1204-12.
40. Marchino GL, Gennarelli G, Enria R, Bongioanni F, Lipari G, Massobrio M. Diagnosis of pelvic endometriosis with use of macroscopic versus histologic findings. *Fertil Steril* 2005;84:12-5.
41. Albee RB, Jr., Sinervo K, Fisher DT. Laparoscopic excision of lesions suggestive of endometriosis or otherwise atypical in appearance: relationship between visual findings and final histologic diagnosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:32-7.
42. Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, Cornella JL, Magrina JF. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1407-11; discussion 1411-3.
43. Nisolle M, Painsdaveine B, Bourdon A, Berliere M, Casanas-Roux F, Donnez J. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1990;53:984-8.
44. Liu E, Nisenblat V, Farquhar C, Fraser I, Bossuyt PM, Johnson N, et al. Urinary biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD012019.
45. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD009591.
46. Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt PM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD012281.
47. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002;78:961-72.
48. Farquhar C. Endometriosis. *BMJ* 2007;334:249-53.
49. Garry R. The effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:299-303.
50. Valle RF. Endometriosis: current concepts and therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78:107-19.
51. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789-99.
52. Zheng Q, Mao H, Xu Y, Zhao J, Wei X, Liu P. Can postoperative GnRH agonist treatment prevent endometriosis recurrence? A meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294:201-7.
53. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod* 2012;27:3412-6.
54. Santos TM, Pereira AM, Lopes RG, Depes Dde B. Lag time between onset of symptoms and diagnosis of endometriosis. *Einstein (Sao Paulo)* 2012;10:39-43.
55. Shoebbotham A, Coulson NS. Therapeutic Affordances of Online Support Group Use in Women With Endo-

- metriosis. *Journal of Medical Internet Research* 2016;18:e109.
56. Shah DK, Moravek MB, Vahratian A, Dalton VK, Lebovic DI. Public perceptions of endometriosis: perspectives from both genders. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:646-50.
 57. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården - En handbok. Tillgänglig från www.sbu.se/metodbok. ISBN 978-91-85413-55-3 (tryck) ISBN 978-91-85413-56-0 (PDF).
 58. Revman. Tillgänglig från <http://ims.cochrane.org/revman>
 59. Paterson B-L, Thorne SE, Canam C, Jillings C. *Meta-Study of Qualitative Health Research: A Practical Guide to Meta-Analysis and Meta-Synthesis (Methods in Nursing Research)* 2001.
 60. Sandelowski M, Barroso J. Toward a metasynthesis of qualitative findings on motherhood in HIV-positive women. *Res Nurs Health* 2003;26:153-70.
 61. Sandelowski M, Barroso J. Creating metasummaries of qualitative findings. *Nurs Res* 2003;52:226-33.
 62. Guyatt G, Oxman A, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924.
 63. Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gulmezoglu M, et al. Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: an approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses (GRADE-CERQual). *PLoS Med* 2015;12:e1001895.
 64. Vincent K, Kennedy S, Stratton P. Pain scoring in endometriosis: entry criteria and outcome measures for clinical trials. Report from the Art and Science of Endometriosis meeting. *Fertil Steril* 2010;93:62-7.
 65. Farrar JT, Young JP, Jr., LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94:149-58.
 66. Milone M, Mollo A, Musella M, Maietta P, Sosa Fernandez LM, Shatalova O, et al. Role of colonoscopy in the diagnostic work-up of bowel endometriosis. *World J Gastroenterol* 2015;21:4997-5001.
 67. Stabile Ianora AA, Moschetta M, Lorusso F, Lattarulo S, Telegrafo M, Rella L, et al. Rectosigmoid endometriosis: comparison between CT water enema and video laparoscopy. *Clin Radiol* 2013;68:895-901.
 68. Thomeer MG, Steensma AB, van Santbrink EJ, Willemsen FE, Wielopolski PA, Hunink MG, et al. Can magnetic resonance imaging at 3.0-Tesla reliably detect patients with endometriosis? Initial results. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:1051-8.
 69. Takeuchi H, Kuwatsuru R, Kitade M, Sakurai A, Kikuchi I, Shimanuki H, et al. A novel technique using magnetic resonance imaging jelly for evaluation of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2005;83:442-7.
 70. Biscaldi E, Ferrero S, Leone Roberti Maggiore U, Remorgida V, Venturini PL, Rollandi GA. Multi-detector computerized tomography enema versus magnetic resonance enema in the diagnosis of rectosigmoid endometriosis. *Eur J Radiol* 2014;83:261-7.
 71. Chamie LP, Blasbalg R, Goncalves MO, Carvalho FM, Abrao MS, de Oliveira IS. Accuracy of magnetic resonance imaging for diagnosis and preoperative assessment of deeply infiltrating endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;106:198-201.
 72. Biscaldi E, Ferrero S, Fulcheri E, Ragni N, Remorgida V, Rollandi GA. Multislice CT enteroclysis in the diagnosis of bowel endometriosis. *Eur Radiol* 2007;17:211-9.
 73. Dessole S, Farina M, Rubattu G, Cosmi E, Ambrosini G, Nardelli GB. Sonovaginography is a new technique for assessing rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2003;79:1023-7.
 74. Abrao MS, Goncalves MO, Dias JA, Jr., Podgac S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and mag-

- netic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22:3092-7.
75. Bergamini V, Ghezzi F, Scarperi S, Raffaelli R, Cromi A, Franchi M. Preoperative assessment of intestinal endometriosis: A comparison of transvaginal sonography with water-contrast in the rectum, transrectal sonography, and barium enema. *Abdom Imaging* 2010;35:732-6.
 76. Ferrero S, Biscaldi E, Morotti M, Venturini PL, Remorgida V, Rollandi GA, et al. Multidetector computerized tomography enteroclysis vs. rectal water contrast transvaginal ultrasonography in determining the presence and extent of bowel endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:603-13.
 77. Goncalves MO, Podgaec S, Dias JA, Jr., Gonzalez M, Abrao MS. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod* 2010;25:665-71.
 78. Grasso RF, Di Giacomo V, Sedati P, Sizzi O, Florio G, Faiella E, et al. Diagnosis of deep infiltrating endometriosis: accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal 3D ultrasonography. *Abdom Imaging* 2010;35:716-25.
 79. Guerriero S, Ajossa S, Gerada M, Virgilio B, Angioni S, Melis GB. Diagnostic value of transvaginal 'tenderness-guided' ultrasonography for the prediction of location of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2008;23:2452-7.
 80. Guerriero S, Saba L, Ajossa S, Peddes C, Angiolucci M, Perniciano M, et al. Three-dimensional ultrasonography in the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:1189-98.
 81. Holland TK, Yazbek J, Cutner A, Saridogan E, Hoo WL, Jurkovic D. Value of transvaginal ultrasound in assessing severity of pelvic endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:241-8.
 82. Hudelist G, Fritzer N, Staettner S, Tammaa A, Tinelli A, Sparic R, et al. Uterine sliding sign: a simple sonographic predictor for presence of deep infiltrating endometriosis of the rectum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:692-5.
 83. Leon M, Vaccaro H, Alcazar JL, Martinez J, Gutierrez J, Amor F, et al. Extended transvaginal sonography in deep infiltrating endometriosis: use of bowel preparation and an acoustic window with intravaginal gel: preliminary results. *J Ultrasound Med* 2014;33:315-21.
 84. Pascual MA, Guerriero S, Hereter L, Barri-Soldevila P, Ajossa S, Graupera B, et al. Diagnosis of endometriosis of the rectovaginal septum using introital three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril* 2010;94:2761-5.
 85. Pateman K, Holland TK, Knez J, Derdelis G, Cutner A, Saridogan E, et al. Should a detailed ultrasound examination of the complete urinary tract be routinely performed in women with suspected pelvic endometriosis? *Hum reprod* 2015;30:2802-7.
 86. Reid S, Lu C, Casikar I, Reid G, Abbott J, Cario G, et al. Prediction of pouch of Douglas obliteration in women with suspected endometriosis using a new real-time dynamic transvaginal ultrasound technique: the sliding sign. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:685-91.
 87. Reid S, Lu C, Condous G. Can we improve the prediction of pouch of Douglas obliteration in women with suspected endometriosis using ultrasound-based models? A multicenter prospective observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:1297-306.
 88. Reid S, Lu C, Hardy N, Casikar I, Reid G, Cario G, et al. Office gel sonovaginography for the prediction of posterior deep infiltrating endometriosis: a multicenter prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:710-8.
 89. Ribeiro HS, Ribeiro PA, Rossini L, Rodrigues FC, Donadio N, Aoki T. Double-contrast barium enema and transrectal endoscopic ultrasonography in the diagnosis of intestinal deeply infiltrating endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:315-20.

90. Savelli L, Manuzzi L, Coe M, Mabrouk M, Di Donato N, Venturoli S, et al. Comparison of transvaginal sonography and double-contrast barium enema for diagnosing deep infiltrating endometriosis of the posterior compartment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:466-71.
91. Valenzano Menada M, Remorgida V, Abbamonte LH, Nicoletti A, Ragni N, Ferrero S. Does transvaginal ultrasonography combined with water-contrast in the rectum aid in the diagnosis of rectovaginal endometriosis infiltrating the bowel? *Hum Reprod* 2008;23:1069-75.
92. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Darai E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009;92:1825-33.
93. Guerriero S, Ajossa S, Gerada M, D'Aquila M, Piras B, Melis GB. "Tenderness-guided" transvaginal ultrasonography: a new method for the detection of deep endometriosis in patients with chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 2007;88:1293-7.
94. Hudelist G, Ballard K, English J, Wright J, Banerjee S, Mastoroudes H, et al. Transvaginal sonography vs. clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:480-7.
95. Piessens S, Healey M, Maher P, Tsaltas J, Rombauts L. Can anyone screen for deep infiltrating endometriosis with transvaginal ultrasound? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014;54:462-8.
96. Hottat N, Larrousse C, Anaf V, Noel JC, Matos C, Absil J, et al. Endometriosis: contribution of 3.0-T pelvic MR imaging in preoperative assessment--initial results. *Radiology* 2009;253:126-34.
97. Leone Roberti Maggiore U, Biscaldi E, Vellone VG, Venturini PL, Ferrero S. Magnetic resonance enema vs rectal water-contrast transvaginal sonography in diagnosis of rectosigmoid endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:524-32.
98. Zannoni L, Del Forno S, Coppola F, Papadopoulos D, Valerio D, Golfieri R, et al. Comparison of transvaginal sonography and computed tomography-colonography with contrast media and urographic phase for diagnosing deep infiltrating endometriosis of the posterior compartment of the pelvis: a pilot study. *Jpn J Radiol* 2017;35:546.
99. Ferrero S, Biscaldi E, Vellone VG, Venturini PL, Leone Roberti Maggiore U. Computed tomographic colonography vs rectal water-contrast transvaginal sonography in diagnosis of rectosigmoid endometriosis: a pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:515-23.
100. Ros C, Martinez-Serrano MJ, Rius M, Abrao MS, Munros J, Martinez-Zamora MA, et al. Bowel Preparation Improves the Accuracy of Transvaginal Ultrasound in the Diagnosis of Rectosigmoid Deep Infiltrating Endometriosis: A Prospective Study. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:1145.
101. Sayasneh A, Kaijser J, Preisler J, Smith AA, Raslan F, Johnson S, et al. Accuracy of ultrasonography performed by examiners with varied training and experience in predicting specific pathology of adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:605-12.
102. Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, Savelli L, Leone F, Fischerova D, et al. Imaging in gynaecology: How good are we in identifying endometriomas? *Facts Views Vis Obgyn* 2009;1:7-17.
103. Bazot M, Cortez A, Darai E, Rouger J, Chopier J, Antoine JM, et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum Reprod* 2001;16:2427-33.
104. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Sorensen JS, Ledertoug S, Olesen F. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis. *Fertil Steril* 2001;76:588-94.
105. Kepkep K, Tuncay YA, Goynumer G, Tural E. Transvaginal sonography in the diagnosis of adenomyosis: which findings are most accurate? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:341-5.

106. Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E, et al. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:471-9.
107. Stamatopoulos CP, Mikos T, Grimbizis GF, Dimitriadis AS, Efstratiou I, Stamatopoulos P, et al. Value of magnetic resonance imaging in diagnosis of adenomyosis and myomas of the uterus. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19:620-6.
108. Luciano DE, Exacoustos C, Albrecht L, LaMonica R, Proffer A, Zupi E, et al. Three-dimensional ultrasound in diagnosis of adenomyosis: histologic correlation with ultrasound targeted biopsies of the uterus. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20:803-10.
109. Takwoingi Y, Guo B, Riley RD, Deeks JJ. Performance of methods for meta-analysis of diagnostic test accuracy with few studies or sparse data. *Stat Methods Med Res* 2017;26:1896-1911.
110. Adamson GD, Kwei L, Edgren RA. Pain of endometriosis: effects of nafarelin and danazol therapy. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994;39:215-7.
111. Agarwal SK, Hamrang C, Henzl MR, Judd HL. Nafarelin vs. Leuprolide acetate depot for endometriosis: Changes in bone mineral density and vasomotor symptoms. *J Reprod Med* 1997;42:413-23.
112. Agarwal SK. Impact of six months of GnRH agonist therapy for endometriosis. Is there an age-related effect on bone mineral density? *J Reprod Med* 2002;47:530-4.
113. Alkatout I, Mettler L, Beteta C, Hedderich J, Jonat W, Schollmeyer T, et al. Combined surgical and hormone therapy for endometriosis is the most effective treatment: prospective, randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20:473-81.
114. Angioni S, Pontis A, Dessole M, Surico D, De Cicco Nardone C, Melis I. Pain control and quality of life after laparoscopic en-block resection of deep infiltrating endometriosis (DIE) vs. incomplete surgical treatment with or without GnRHa administration after surgery. *Arch Gynecol Obstet* 2014;291:363-70.
115. Audebert A, Descamps P, Marret H, Ory-Lavollee L, Bailleul F, Hamamah S. Pre or post-operative medical treatment with nafarelin in stage III-IV endometriosis: a French multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;79:145-8.
116. Badawy AM, Elnashar AM, Mosbah AA. Aromatase inhibitors or gonadotropin-releasing hormone agonists for the management of uterine adenomyosis: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:489-95.
117. Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas SK, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril* 2011;95:492-6.
118. Bergqvist A. A comparative study of the acceptability and effect of goserelin and nafarelin on endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2001;14:425-32.
119. Bergqvist A, Bergh T, Hogstrom L, Mattsson S, Nordenskjold F, Rasmussen C. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. *Fertil Steril* 1998;69:702-8.
120. Bergqvist A, Jacobson J, Harris S. A double-blind randomized study of the treatment of endometriosis with nafarelin or nafarelin plus norethisterone. *Gynecol Endocrinol* 1997;11:187-94.
121. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, De Marinis S, Calia C, Candiani M, et al. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001;16:2399-402.
122. Cheewadhanaraks S, Choksuchat C, Dhanaworavibul K, Liabsuetrakul T. Postoperative depot medroxyprogesterone acetate versus continuous oral contraceptive pills in the treatment of endometriosis-associated pain: a randomized comparative trial. *Gynecol Obstet Invest* 2012;74:151-6.

123. Chen Y-J, Hsu T-F, Huang B-S, Tsai H-W, Chang Y-H, Wang P-H. Postoperative maintenance levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrioma recurrence: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:582.e1-582.e9.
124. Cheung TH, Lo KW, Yim SF, Lam C, Lau E, Haines C. Dose effects of progesterone in add-back therapy during GnRHa treatment. *J Reprod Med* 2005;50:35-40.
125. Cheung TK, Lo KW, Lam CW, Lau W, Lam PK. A crossover study of triptorelin and leuprorelin acetate. *Fertil Steril* 2000;74:299-305.
126. Cosson M, Querleu D, Donnez J, Madelenat P, Konincks 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.
127. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod* 2005;21:248-56.
128. Dawood MY, Obasiolu CW, Ramos J, Khan-Dawood FS. Clinical, endocrine, and metabolic effects of two doses of gestrinone in treatment of pelvic endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:387-94.
129. Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lupron Study Group. Fertil Steril* 1990;54:419-27.
130. Donnez J, Dewart PJ, Hedon B, Perino A, Schindler AE, Blumberg J, et al. Equivalence of the 3-month and 28-day formulations of triptorelin with regard to achievement and maintenance of medical castration in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2004;81:297-304.
131. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Anaf V, Clerckx-Braun F, Casanas-Roux F. Ovarian endometrial cysts: the role of gonadotropin-releasing hormone agonist and/or drainage. *Fertil Steril* 1994;62:63-6.
132. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Zanonato G. Comparison of transdermal estradiol and tibolone for the treatment of oophorectomized women with deep residual endometriosis. *Maturitas* 1999;32:189-93.
133. Fernandez H, Lucas C, Hedon B, Meyer JL, Mayenga JM, Roux C. One year comparison between two add-back therapies in patients treated with a GnRH agonist for symptomatic endometriosis: a randomized double-blind trial. *Hum Reprod* 2004;19:1465-71.
134. Ferreira RA, Vieira CS, Rosa ESJC, Rosa-e-Silva AC, Nogueira AA, Ferriani RA. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cardiovascular risk markers in patients with endometriosis: a comparative study with the GnRH analogue. *Contraception* 2010;81:117-22.
135. Finkelstein JS, Klibanski A, Schaefer EH, Hornstein MD, Schiff I, Neer RM. Parathyroid hormone for the prevention of bone loss induced by estrogen deficiency. *N Engl J Med* 1994;331:1618-23.
136. Finkelstein JS, Arnold AL. Increases in bone mineral density after discontinuation of daily human parathyroid hormone and gonadotropin-releasing hormone analog administration in women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1214-9.
137. Finkelstein JS, Klibanski A, Arnold AL, Toth TL, Hornstein MD, Neer RM. Prevention of estrogen deficiency-related bone loss with human parathyroid hormone-(1-34): a randomized controlled trial. *Jama* 1998;280:1067-73.
138. Franke HR, van de Weijer PH, Pennings TM, van der Mooren MJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus "add-back" hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Fertil Steril* 2000;74:534-9.
139. Gomes MKO, Ferriani RA, Rosa e Silva JC, Japur de Sá Rosa e Silva AC, Vieira CS, Cândido dos Reis FJ. The levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometriosis staging. *Fertil and Steril* 2007;87:1231-4.

140. Gong L, Zhang S, Han Y, Long Q, Zou S, Cao Y. Initiation of GnRH agonist treatment on 3-5 days post-operatively in endometriosis patients: a randomized controlled trial. *J Clin Pharmacol* 2015;55:848-53.
141. Granese R, Perino A, Calagna G, Saitta S, De Franciscis P, Colacurci N, et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogue or dienogest plus estradiol valerate to prevent pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis: a multi-center randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:637-45.
142. Guzick DS, Huang LS, Broadman BA, Nealon M, Hornstein MD. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril* 2011;95:1568-73.
143. Hamid AM, Madkour WA, Moawad A, Elzahr MA, Roberts MP. Does cabergoline help in decreasing endometrioma size compared to LHRH agonist? A prospective randomized study. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290:677-82.
144. Han Y, Zou SE, Long QQ, Zhang SF. The incidence and characteristics of uterine bleeding during postoperative GnRH agonist treatment combined with estrogen-progestogen add-back therapy in endometriosis patients of reproductive age. *Int J Clin Exp Med* 2013;6:583-8.
145. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009;91:675-81.
146. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008;90:1583-8.
147. Harrison RF, Barry-Kinsella C. Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2000;74:24-30.
148. Henzl MR, Corson SL, Moghissi K, Buttram VC, Berqvist C, Jacobson J. Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. A multicenter double-blind comparative clinical trial. *N Engl J Med* 1988;318:485-9.
149. Hornstein MD, Gleason RE, Barbieri RL. A randomized double-blind prospective trial of two doses of gestrinone in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1990;53:237-41.
150. 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.
151. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Lupron Add-Back Study Group. Obstet Gynecol* 1998;91:16-24.
152. Hornstein MD, Yuzpe AA, Burry KA, Heinrichs LR, Buttram VL, Jr., Orwoll ES. Prospective randomized double-blind trial of 3 versus 6 months of nafarelin therapy for endometriosis associated pelvic pain. *Fertil Steril* 1995;63:955-62.
153. Hurst BS, Gardner SC, Tucker KE, Awoniyi CA, Schlaff WD. Delayed oral estradiol combined with leuprolide increases endometriosis-related pain. *Jsls* 2000;4:97-101.
154. Kiesel L, Schweppe KW, Sillem M, Siebzehnruhl E. Should add-back therapy for endometriosis be deferred for optimal results? *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:15-7.
155. Kiilholma P, Tuimala R, Kivinen S, Korhonen M, Hagman E. Comparison of the gonadotropin-releasing hormone agonist goserelin acetate alone versus goserelin combined with estrogen-progestogen add-back therapy in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64:903-8.
156. Kitawaki J, Ishihara H, Kiyomizu M, Honjo H. Maintenance therapy involving a tapering dose of danazol or mid/low doses of oral contraceptive after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril* 2008;89:1831-5.

157. Kohler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;108:21-5.
158. Li Z, Zhang HY, Zhu YJ, Hu YJ, Qu PP. A randomized study comparing the side effects and hormonal status of triptorelin and leuprorelin following conservative laparoscopic surgery for ovarian endometriosis in Chinese women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;183:164-8.
159. Loverro G, Carriero C, Rossi AC, Putignano G, Nicolardi V, Selvaggi L. A randomized study comparing triptorelin or expectant management following conservative laparoscopic surgery for symptomatic stage III-IV endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:194-8.
160. Makarainen L, Ronnberg L, Kauppila A. Medroxyprogesterone acetate supplementation diminishes the hypoestrogenic side effects of gonadotropin-releasing hormone agonist without changing its efficacy in endometriosis. *Fertil Steril* 1996;65:29-34.
161. Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, Ramon O, Rodriguez-Escudero FJ. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2002;77:303-8.
162. Mendez da Silva D, Gross L, de Paula Guedes Neto E, Lessey B, Savaris R. The Use of Resveratrol as an Adjuvant Treatment of Pain in Endometriosis: A Randomized Clinical Trial. *J Endocr Soc* 2017;1:359-69.
163. Miller JD. Quantification of endometriosis-associated pain and quality of life during the stimulatory phase of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1483-8.
164. Muzii L, Maneschi F, Marana R, Porpora MG, Zupi E, Bellati F, et al. Oral estroprogestins after laparoscopic surgery to excise endometriomas: continuous or cyclic administration? Results of a multicenter randomized study. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:173-8.
165. Muzii L, Marana R, Caruana P, Catalano GF, Margutti F, Panici PB. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: a prospective, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:588-92.
166. Orwoll ES, Yuzpe AA, Burry KA, Heinrichs L, Buttram VC, Jr., Hornstein MD. Nafarelin therapy in endometriosis: long-term effects on bone mineral density. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1221-5.
167. Osuga Y, Fujimoto-Okabe H, Hagino A. Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with adenomyosis: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Fertil and Steril* 2017;108:673-8.
168. Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L, Moroni S, Ardovino I, Struzziero E, et al. Estroprogestin vs. gonadotropin agonists plus estroprogestin in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88:11-4.
169. Parazzini F, Fedele L, Busacca M, Falsetti L, Pellegrini S, Venturini PL, et al. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1205-7.
170. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa ESJC, Podgaec S, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:1993-8.
171. Regidor PA, Regidor M, Schmidt M, Ruwe B, Lubben G, Fortig P, et al. Prospective randomized study comparing the GnRH-agonist leuprorelin acetate and the gestagen lynestrenol in the treatment of severe endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2001;15:202-9.
172. Roux C, Pelissier C, Listrat V, Kolta S, Simonetta C, Guignard M, et al. Bone loss during gonadotropin releasing hormone agonist treatment and use

- of nasal calcitonin. *Osteoporos Int* 1995;5:185-90.
173. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2006;85:314-25.
174. Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C, Manuzzi L, Montanari G, Keramyda A, et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010;93:52-6.
175. Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C, Manuzzi L, Savelli L, Venturoli S. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010;94:464-71.
176. Gestrinone versus a gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a multicenter, randomized, double-blind study. Gestrinone Italian Study Group. *Fertil Steril* 1996;66:911-9.
177. Sesti F, Capozzolo T, Pietropolli A, Marziali M, Bollea MR, Piccione E. Recurrence rate of endometrioma after laparoscopic cystectomy: a comparative randomized trial between post-operative hormonal suppression treatment or dietary therapy vs. placebo. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;147:72-7.
178. Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T, Broccoli P, Pierangeli S, Bollea MR, et al. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. *Fertil Steril* 2007;88:1541-7.
179. Shaaban OM, Ali MK, Sabra AMA, Abd El Aal DEM. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus a low-dose combined oral contraceptive for treatment of adenomyotic uteri: A randomized clinical trial. *Contraception* 2015;92:301-7.
180. Sillem M, Parviz M, Woitge HW, Kiesel L, Ulrich U, von Holst T, et al. Add-back medrogestone does not prevent bone loss in premenopausal women treated with goserelin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:379-85.
181. Soysal S, Soysal ME, Ozer S, Gul N, Gezgin T. 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;19:160-7.
182. Stratton P, Sinaii N, Segars J, Koziol D, Wesley R, Zimmer C, et al. Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:88-96.
183. 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;151:193-8.
184. 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;25:633-41.
185. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;117:228-33.
186. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 2002;99:709-19.
187. Surrey ES, Judd HL. Reduction of vasomotor symptoms and bone mineral density loss with combined norethindrone and long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist therapy of symptomatic endometriosis: a prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:558-63.
188. Tahara M, Matsuoka T, Yokoi T, Tasaka K, Kurachi H, Murata Y. Treatment of endometriosis with a decreasing dosage of a gonadotropin-releasing hormone agonist (nafarelin): a pilot study with low-dose agonist therapy

- (“draw-back” therapy). *Fertil Steril* 2000;73:799-804.
189. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N Engl J Med* 2017;377:28-40.
190. Tanmahasamut P, Saejong R, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Sanga-Areekul N. Postoperative desogestrel for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol* 2017;33:534-9.
191. Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Indhavivadhana S, Leerasing P. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012;119:519-26.
192. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2017;211:48-55.
193. Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:13-23.
194. Thomas EJ, Cooke ID. Successful treatment of asymptomatic endometriosis: does it benefit infertile women? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:1117-9.
195. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis—a pilot study. *Contraception* 2008;79:29-34.
196. 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. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:672-7.
197. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. 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.
198. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003;80:305-9.
199. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani PG. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril* 2005;84:1375-87.
200. 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;50:273-9.
201. Zhao SZ, Kellerman LA, Francisco CA, Wong JM. Impact of nafarelin and leuprolide for endometriosis on quality of life and subjective clinical measures. *J Reprod Med* 1999;44:1000-6.
202. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, Zullo F, De Vivo B, Exacustos C, et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2004;82:1303-8.
203. Zhu S, Liu D, Huang W, Wang Q, Wang Q, Zhou L, et al. Post-laparoscopic oral contraceptive combined with Chinese herbal mixture in treatment of infertility and pain associated with minimal or mild endometriosis: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 2014;14:222.
204. Cheewadhanaraks S, Choksuchat C, Wattanakumtornkul S. Estrogen plus progestin versus estrogen after definitive surgery for endometriosis: a study of pain recurrence. *J Med Assoc Thai* 2013;96:881-7.

205. Fawzy M, Mesbah Y. Comparison of dienogest versus triptorelin acetate in premenopausal women with adenomyosis: a prospective clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:1267-71.
206. Bulletti C, Flamigni C, Polli V, Giacomucci E, Albonetti A, Negrini V, et al. The efficacy of drugs in the management of endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996;3:495-501.
207. Lee DY, Lee JY, Seo JW, Yoon BK, Choi D. Gonadotropin-releasing hormone agonist with add-back treatment is as effective and tolerable as dienogest in preventing pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294:1257-63.
208. Takenaka M, Yano R, Hiraku Y, Shibata M, Hatano K, Yamamoto S, et al. Exploratory study of pre-surgical medications with dienogest or leuporelin in laparoscopic cystectomy of endometrial cysts. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41:1234-9.
209. Zheng J, Xia E, Li TC, Sun X. Comparison of combined transcervical resection of the endometrium and levonorgestrel-containing intrauterine system treatment versus levonorgestrel-containing intrauterine system treatment alone in women with adenomyosis: a prospective clinical trial. *J Reprod Med* 2013;58:285-90.
210. Alborzi S, Hamed B, Omidvar A, Dehbashi S, Alborzi S, Alborzi M. A comparison of the effect of short-term aromatase inhibitor (letrozole) and GnRH agonist (triptorelin) versus case control on pregnancy rate and symptom and sign recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:105-10.
211. Carbonell JL, Riverón AM, Leonard Y, González J, Heredia B, Sánchez C. Mifepristone 2.5, 5, 10 mg versus placebo in the treatment of endometriosis. *J Reprod Health Med* 2016;2:17-25.
212. Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004;82:878-84.
213. Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME, Dehbashi S, Zolghadri J, Alborzi S. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril* 2004;82:1633-7.
214. Benassi L, Benassi G, Kaihura CT, Marconi L, Ricci L, Vadora E. Chemically assisted dissection of tissues in laparoscopic excision of endometriotic cysts. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:205-9.
215. Carmona F, Martinez-Zamora MA, Rabanal A, Martinez-Roman S, Balasch J. Ovarian cystectomy versus laser vaporization in the treatment of ovarian endometriomas: a randomized clinical trial with a five-year follow-up. *Fertil Steril* 2011;96:251-4.
216. Ceccaroni M, Clarizia R, Bruni F, D'Urso E, Gagliardi ML, Roviglione G, et al. Nerve-sparing laparoscopic eradication of deep endometriosis with segmental rectal and parametrial resection: The negrar method. A single-center, prospective, clinical trial. *Surg Endosc* 2012;26:2029-45.
217. Daniels J, Gray R, Hills RK, Latthe P, Buckley L, Gupta J, et al. Laparoscopic uterosacral nerve ablation for alleviating chronic pelvic pain: a randomized controlled trial. *Jama* 2009;302:955-61.
218. Darai E, Dubernard G, Coutant C, Frey C, Rouzier R, Ballester M. Randomized trial of laparoscopically assisted versus open colorectal resection for endometriosis: morbidity, symptoms, quality of life, and fertility. *Ann Surg* 2010;251:1018-23.
219. Ferrero S, Venturini PL, Gillott DJ, Remorgida V, Leone Roberti Maggiore U. Hemostasis by bipolar coagulation versus suture after surgical stripping of bilateral ovarian endometriomas: a randomized controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19:722-30.
220. Healey M, Ang WC, Cheng C. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation. *Fertil Steril* 2010;94:2536-40.

221. Healey M, Cheng C, Kaur H. To excise or ablate endometriosis? A prospective randomized double-blinded trial after 5-year follow-up. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:999-1004.
222. Hoo WL, Stavroulis A, Pateman K, Saridogan E, Cutner A, Pandis G, et al. Does ovarian suspension following laparoscopic surgery for endometriosis reduce postoperative adhesions? An RCT. *Hum Reprod* 2014;29:670-6.
223. Johnson NP, Farquhar CM, Crossley S, Yu Y, Van Peperstraten AM, Sprecher M, et al. A double-blind randomised controlled trial of laparoscopic uterine nerve ablation for women with chronic pelvic pain. *Bjog* 2004;111:950-9.
224. Landi S, Ceccaroni M, Perutelli A, Allodi C, Barbieri F, Fiaccavento A, et al. Laparoscopic nerve-sparing complete excision of deep endometriosis: Is it feasible? *Hum reprod* 2006;21:774-81.
225. Mossa B, Ebano V, Tucci S, Rega C, Dolce E, Frega A, et al. Laparoscopic surgery for the management of ovarian endometriomas. *Med Sci Monit* 2010;16:Mt45-50.
226. Seracchioli R, Di Donato N, Bertoldo V, La Marca A, Vicenzi C, Zannoni L, et al. The role of ovarian suspension in endometriosis surgery: a randomized controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:1029-35.
227. Sutton C, Pooley AS, Jones KD, Dover RW, Haines P. A prospective, randomized, double-blind controlled trial of laparoscopic uterine nerve ablation in the treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Gynaecol Endosc Gynaecol Endosc* 2001;10:217-222.
228. Var T, Batioglu S, Tonguc E, Kahyaoglu I. The effect of laparoscopic ovarian cystectomy versus coagulation in bilateral endometriomas on ovarian reserve as determined by antral follicle count and ovarian volume: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2011;95:2247-50.
229. Wright J, Lotfallah H, Jones K, Lovell D. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005;83:1830-6.
230. Zullo F, Palomba S, Zupi E, Russo T, Morelli M, Cappiello F, et al. Effectiveness of presacral neurectomy in women with severe dysmenorrhea caused by endometriosis who were treated with laparoscopic conservative surgery: a 1-year prospective randomized double-blind controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:5-10.
231. Zullo F, Palomba S, Zupi E, Russo T, Morelli M, Sena T, et al. Long-term effectiveness of presacral neurectomy for the treatment of severe dysmenorrhea due to endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:23-8.
232. Touboul C, Ballester M, Dubernard G, Zilberman S, Thomin A, Darai E. Long-term symptoms, quality of life, and fertility after colorectal resection for endometriosis: extended analysis of a randomized controlled trial comparing laparoscopically assisted to open surgery. *Surg Endosc* 2014;29:1879-87.
233. Qiong-Zhen R, Ge Y, Deng Y, Qian ZH, Zhu WP. Effect of vasopressin injection technique in laparoscopic excision of bilateral ovarian endometriomas on ovarian reserve: prospective randomized study. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;21:266-71.
234. Meuleman C, Tomassetti C, Wolthuis A, Van Cleynenbreugel B, Laenen A, Penninckx F, et al. Clinical outcome after radical excision of moderate-severe endometriosis with or without bowel resection and reanastomosis: a prospective cohort study. *Ann Surg* 2014;259:522-31.
235. Pados G, Tsolakidis D, Assimakopoulos E, Athanatos D, Tarlatzis B. Sonographic changes after laparoscopic cystectomy compared with three-stage management in patients with ovarian endometriomas: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2009;25:672-7.
236. Vercellini P, Aimi G, Busacca M, Apolone G, Uglietti A, Crosignani PG. Laparoscopic uterosacral ligament resection for dysmenorrhea associated with endometriosis: results of a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2003;80:310-9.
237. Seracchioli R, Poggioli G, Pierangeli F, Manuzzi L, Gualerzi B, Savelli L, et al.

- Surgical outcome and long-term follow up after laparoscopic rectosigmoid resection in women with deep infiltrating endometriosis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2007;114:889-895.
238. Bianchi PHM, Pereira RMA, Zanatta A, Alegretti JR, Motta ELA, Serafini PC. Extensive Excision of Deep Infiltrative Endometriosis before In Vitro Fertilization Significantly Improves Pregnancy Rates. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:174-80.
239. Che X, Huang X, Zhang J, Xu H, Zhang X. Is nerve-sparing surgery suitable for deeply infiltrating endometriosis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;175:87-91.
240. Fanfani F, Fagotti A, Gagliardi ML, Ruffo G, Ceccaroni M, Scambia G, et al. Discoid or segmental rectosigmoid resection for deep infiltrating endometriosis: a case-control study. *Fertil Steril* 2010;94:444-9.
241. Moscarini M, Milazzo GN, Assorgi C, Pacchiarotti A, Caserta D. Ovarian stripping versus cystectomy: recurrence of endometriosis and pregnancy rate. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290:163-7.
242. Muzii L, Achilli C, Bergamini V, Candiani M, Garavaglia E, Lazzeri L, et al. Comparison between the stripping technique and the combined excisional/ablative technique for the treatment of bilateral ovarian endometriomas: a multicentre RCT. *Hum Reprod* 2016;31:339-44.
243. Seracchioli R, Mabrouk M, Montanari G, Manuzzi L, Concetti S, Venturoli S. Conservative laparoscopic management of urinary tract endometriosis (UTE): surgical outcome and long-term follow-up. *Fertil Steril* 2010;94:856-61.
244. Stepniewska A, Pomini P, Bruni F, Mereu L, Ruffo G, Ceccaroni M, et al. Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. *Hum Reprod* 2009;24:1619-25.
245. Brown CB, Luciano AA, Martin D, Peers E, Scrimgeour A, diZerega GS. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2007;88:1413-26.
246. Bulletti C, DeZiegler D, Stefanetti M, Cincinelli E, Pelosi E, Flamigni C. Endometriosis: Absence of recurrence in patients after endometrial ablation. *Human reproduction (Oxford, England)* 2001;16:2676-9.
247. Camanni M, Bonino L, Delpiano EM, Berchiolla P, Migliaretti G, Revelli A, et al. Laparoscopic conservative management of ureteral endometriosis: a survey of eighty patients submitted to ureterolysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:109.
248. Hong DG, Kim JY, Lee YH, Chong GO, Cho YL, Lee YS. Safety and effect on quality of life of laparoscopic Douglas-ectomy with radical excision for deeply infiltrating endometriosis in the cul-de-sac. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014;24:165-70.
249. Mereu L, Gagliardi ML, Clarizia R, Mainardi P, Landi S, Minelli L. Laparoscopic management of ureteral endometriosis in case of moderate-severe hydroureteronephrosis. *Fertil Steril* 2010;93:46-51.
250. Posadzka E, Nocun A, Jach R, Nessler M, Nessler K, Kialka M. Assessment of ovarian reserve in patients with ovarian endometriosis following laparoscopic enucleation of a cyst accompanied by CO(2) laser ablation or electroablation. *Przegl Lek* 2016;73:6-10.
251. Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, Barbara G, Abbiati A, Fedele L. The second time around: reproductive performance after repetitive versus primary surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 2009;92:1253-5.
252. Angioli R, De Cicco Nardone C, Cafa EV, Plotti F, Muzii L, Montera R, et al. Surgical treatment of rectovaginal endometriosis with extensive vaginal infiltration: results of a systematic three-step vagino-laparoscopic approach. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;173:83-7.
253. Angioni S, Peiretti M, Zirone M, Palomba M, Mais V, Gomel V, et al. Laparoscopic excision of posterior vaginal fornix in the treatment of patients with deep endometriosis without

- rectum involvement: Surgical treatment and long-term follow-up. *Hum Reprod* 2006;21:1629-34.
254. Ballester M, Dubernard G, Wafo E, Bellon L, Amarenco G, Belghiti J, et al. Evaluation of urinary dysfunction by urodynamic tests, electromyography and quality of life questionnaire before and after surgery for deep infiltrating endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;179:135-40.
255. Donnez J, Squifflet J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod* 2010;25:1949-58.
256. Hidaka T, Nakashima A, Hashimoto Y, Saito S. Effects of laparoscopic radical surgery for deep endometriosis on endometriosis-related pelvic pain. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2012;21:355-61.
257. Silveira da Cunha Araujo R, Abdalla Ayroza Ribeiro HS, Sekula VG, da Costa Porto BT, Ayroza Galvao Ribeiro PA. Long-term outcomes on quality of life in women submitted to laparoscopic treatment for bowel endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:682-8.
258. Belghiti J, Ballester M, Zilberman S, Thomin A, Zacharopoulou C, Bazot M, et al. Role of protective defunctioning stoma in colorectal resection for endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:472-9.
259. Klugsberger B, Shamiyeh A, Oppelt P, Jabkowski C, Schimetta W, Haas D. Clinical Outcome after Colonic Resection in Women with Endometriosis. *Biomed Res Int* 2015;2015:514383.
260. Possover M. Five-Year Follow-Up After Laparoscopic Large Nerve Resection for Deep Infiltrating Sciatic Nerve Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:822-6.
261. Scioscia M, Ceccaroni M, Gentile I, Rossini R, Clarizia R, Brunelli D, et al. Randomized Trial on Fast Track Care in Colorectal Surgery for Deep Infiltrating Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:815-21.
262. Shaw R, Garry R, McMillan L, Sutton C, Wood S, Harrison R, et al. A prospective randomized open study comparing goserelin (Zoladex) plus surgery and surgery alone in the management of ovarian endometriomas. *Gynaecol Endosc* 2001;10:151-7.
263. Dimitrijevic D, Vasiljevic M, Anicic R, Brankovic S, Ristic A, Devic A. Recurrence rate of ovarian endometriosis in patients treated with laparoscopic surgery and postoperative suppressive therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015;42:339-43.
264. Vercellini P, Frattaruolo MP, Somigliana E, Jones GL, Consonni D, Alberico D, et al. Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: Effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life. *Hum Reprod* 2013;28:1221-30.
265. Vercellini P, Somigliana E, Consonni D, Frattaruolo MP, De Giorgi O, Fedele L. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum Reprod* 2012;27:3450-9.
266. Yang XH, Ji F, AiLi A, TuerXun H, He Y, Ding Y. Effects of laparoscopic ovarian endometriosis cystectomy combined with postoperative GnRH-a therapy on ovarian reserve, pregnancy, and outcome recurrence. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41:272-5.
267. Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Akgul MA, Kaplan M, Karcaaltincaba M, Haberal A, et al. Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis. *Fertil Steril* 2010;95:497-502.
268. Kim CH, Cho YK, Mok JE. Simplified ultralong protocol of gonadotrophin-releasing hormone agonist for ovulation induction with intrauterine insemination in patients with endometriosis. *Hum Reprod* 1996;11:398-402.
269. Rickes D, Nickel I, Kropf S, Kleinstein J. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:757-62.

270. Remorgida V, Anserini P, Croce S, Costa M, Ferraiolo A, Capitanio GL. Comparison of different ovarian stimulation protocols for gamete intrafallopian transfer in patients with minimal and mild endometriosis. *Fertil Steril* 1990;53:1060-3.
271. Keresztúri A, Kozinszky Z, Daru J, Pásztor N, Sikovanyecz J, Zádori J, et al. Pregnancy Rate after Controlled Ovarian Hyperstimulation and Intrauterine Insemination for the Treatment of Endometriosis following Surgery. *Biomed Res Int* 2015;2015:1-8.
272. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:8-12.
273. Marcus SF, Edwards RG. High rates of pregnancy after long-term down-regulation of women with severe endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:812-7.
274. Nadir Ciray H, Bener F, Karagenc L, Ulug U, Bahceci M. Impact of assisted hatching on ART outcome in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2546-9.
275. Hagargi RP, Patil M. Endometrioma and ART: Does the needle work? *Int J Infertil Fetal Med* 2011;2:23-31.
276. Lutuc MH, Nemescu D, Onofriescu A, Tarnovanu M, Moscalu M, Onofriescu M. Pregnancy and recurrence rates in infertile patients operated for ovarian endometriosis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2015;119:127-34.
277. Serta RT, Rufo S, Seibel MM. Minimal endometriosis and intrauterine insemination: does controlled ovarian hyperstimulation improve pregnancy rates? *Obstet Gynecol* 1992;80:37-40.
278. Simpson CW, Taylor PJ, Collins JA. A comparison of ovulation suppression and ovulation stimulation in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;38:207-13.
279. Kim CH, Lee YJ, Kim JB, Lee KH, Kwon SK, Ahn JW, et al. Effect of Pioglitazone on Production of Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted (RANTES) and IVF Outcomes in Infertile Women with Endometriosis. *Dev Reprod* 2013;17:207-13.
280. Abd Rabbo MS, Elmaghraby HA, Mashali NA, Abdel Moneim ME. Effect of aromatase inhibitor (letrozole) with long agonist protocol on the results of ICSI/ET in females with minimal and mild endometriosis. *Alexandria Journal of Medicine* 2012;48:303-7.
281. Decler W, Osmanagaoglu K, Verschueren K, Comhaire F, Devroey P. RCT to evaluate the influence of adjuvant medical treatment of peritoneal endometriosis on the outcome of IVF. *Hum Reprod* 2016;31:2017-23.
282. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Villa L, Brioschi D, Parazzini F. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. *Fertil Steril* 1992;58:28-31.
283. Fedele L, Parazzini F, Radici E, Bociolone L, Bianchi S, Bianchi C, et al. Buserelin acetate versus expectant management in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1345-50.
284. Hashim HA, Rakhawy ME, Elaal IA. Randomized comparison of superovulation with letrozole vs. clomiphene citrate in an IUI program for women with recently surgically treated minimal to mild endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:338-45.
285. He Y, Wu H, He X, Xing Q, Zhou P, Cao Y, et al. Administration of atosiban in patients with endometriosis undergoing frozen-thawed embryo transfer: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2016;106:416-22.
286. Johnson NP, Kwok R, Stewart AW, Saththianathan M, Hadden WE, Chamley LW. Lipiodol fertility enhancement: two-year follow-up of a randomized trial suggests a transient benefit in endometriosis, but a sustained benefit in unexplained infertility. *Hum Reprod* 2007;22:2857-62.

287. Johnson NP, Farquhar CM, Hadden WE, Suckling J, Yu Y, Sadler L. The FLUSH trial-flushing with lipiodol for unexplained (and endometriosis-related) subfertility by hysterosalpingography: a randomized trial. *Hum Reprod* 2004;19:2043-51.
288. Komsky-Elbaz A, Raziell A, Friedler S, Strassburger D, Kasterstein E, Komarovskiy D, et al. Conventional IVF versus ICSI in sibling oocytes from couples with endometriosis and normozoospermic semen. *J Assist Reprod Genet* 2012;30:251-7.
289. Daru J, Keresztúri A, Szöllösi J, Kolozsár S, Pál A. The role of intra-uterine insemination in the therapy of infertile women with endometriosis. *J Endometr* 2011;3:93-8.
290. Moghissi KS, Hull ME, Magyar DM, Hayes MF. Comparison of different treatment modalities of endometriosis in infertile women. *Contrib Gynecol Obstet* 1987;16:236-40.
291. Pabuccu R, Onalan G, Goktolga U, Kucuk T, Orhon E, Ceyhan T. Aspiration of ovarian endometriomas before intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004;82:705-11.
292. Acien P, Quereda FJ, Gomez-Torres MJ, Bermejo R, Gutierrez M. GnRH analogues, transvaginal ultrasound-guided drainage and intracystic injection of recombinant interleukin-2 in the treatment of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2003;55:96-104.
293. Cobellis L, Castaldi MA, Giordano V, Trabucco E, De Franciscis P, Torella M, et al. Effectiveness of the association micronized N-Palmitoylethanolamine (PEA)-transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain related to endometriosis after laparoscopic assessment: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:82-6.
294. Giannini A, Palla G, Goglia L, Genazzani AR, Genazzani A, Simoncini T. Effects of preoperative and perioperative administration of Wobenzym Vital on minimal-mild endometriosis. *J Endometr Pelvic Pain Disord* 2015;7:71-7.
295. Gordon SJ, Maher PJ, Hiscock R. The effect of intraperitoneal ropivacaine on pain after laparoscopic excision of endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9:29-34.
296. Kauppila A, Ronnberg L. Naproxen sodium in dysmenorrhea secondary to endometriosis. *Obstet Gynecol* 1985;65:379-83.
297. Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, Cornillie F, Kennedy S. Anti-TNF-alpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2008;23:2017-23.
298. Schwertner A, Conceicao Dos Santos CC, Costa GD, Deitos A, de Souza A, de Souza IC, et al. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2013;154:874-81.
299. Shokeir T, Mousa S. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of hysteroscopic-guided pertubal diluted bupivacaine infusion for endometriosis-associated chronic pelvic pain. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;130:219-22.
300. Trummer D, Walzer A, Groettrup-Wolfers E, Schmitz H. Efficacy, safety and tolerability of the CCR1 antagonist BAY 86-5047 for the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:694-701.
301. Warnock JK, Bundren JC, Morris DW. Depressive mood symptoms associated with ovarian suppression. *Fertil Steril* 2000;74:984-6.
302. Wickstrom K, Bruse C, Sjosten A, Spira J, Edelstam G. Perturbation with lignocaine as a new treatment of dysmenorrhea due to endometriosis: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2012;27:695-701.
303. Wickstrom K, Bruse C, Sjosten A, Spira J, Edelstam G. Quality of life in patients with endometriosis and the effect of perturbation with lidocaine - a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:1375-82.
304. Kundu S, Wildgrube J, Schippert C, Hillemanns P, Brandes I. Supporting and Inhibiting Factors When Coping with Endometriosis From the Patients'

- Perspective. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75:462-9.
305. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2006;86:1296-301.
306. Denny E. I never know from one day to another how I will feel: pain and uncertainty in women with endometriosis. *Qual Health Res* 2009;19:985-95.
307. Denny E, Mann CH. Endometriosis and the primary care consultation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;139:111-5.
308. Facchin F, Saita E, Barbara G, Dridi D, Vercellini P. "Free butterflies will come out of these deep wounds": A grounded theory of how endometriosis affects women's psychological health. *J Health Psychol* 2017;23:538-49.
309. Grundstrom H, Alehagen S, Kjolhede P, Bertero C. The double-edged experience of healthcare encounters among women with endometriosis: a qualitative study. *J Clin Nurs* 2017;27:205-11.
310. Huntington A, Gilmour JA. A life shaped by pain: women and endometriosis. *J Clin Nurs* 2005;14:1124-32.
311. Young K, Fisher J, Kirkman M. Endometriosis and fertility: women's accounts of healthcare. *Hum Reprod* 2016;31:554-62.
312. Cox H, Henderson L, Andersen N, Cagliarini G, Ski C. Focus group study of endometriosis: struggle, loss and the medical merry-go-round. *Int J Nurs Pract* 2003;9:2-9.
313. Denny E. 'You are one of the unlucky ones': delay in the diagnosis of endometriosis. *Diversity in Health & Social Care* 2004;1:39-44.
314. Grace VM. Problems women patients experience in the medical encounter for chronic pelvic pain: a New Zealand study. *Health Care Women Int* 1995;16:509-19.
315. Manderson L, Warren N, Markovic M. Circuit breaking: pathways of treatment seeking for women with endometriosis in Australia. *Qual Health Res* 2008;18:522-34.
316. Markovic M, Manderson L, Warren N. Endurance and contest: women's narratives of endometriosis. *Health (London)* 2008;12:349-67.
317. Moradi M, Parker M, Sneddon A, Lopez V, Ellwood D. Impact of endometriosis on women's lives: a qualitative study. *BMC Womens Health* 2014;14:123.
318. Seear K. The third shift: health, work and expertise among women with endometriosis. *Health Sociol Rev* 2009;18:194-206.
319. Whelan E. 'No one agrees except for those of us who have it': endometriosis patients as an epistemological community. *Sociol Health Illn* 2007;29:957-82.
320. Taipale K, Leminen A, Rasanen P, Heikkila A, Tapper AM, Sintonen H, et al. Costs and health-related quality of life effects of hysterectomy in patients with benign uterine disorders. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:1402-10.
321. Farquhar C, Brosens I. Medical and surgical management of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:603-16.
322. Guerriero S, Saba L, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Mais V, et al. Transvaginal ultrasound (TVS) versus Magnetic Resonance (MR) for diagnosing deep infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017.
323. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400-12.
324. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, Olive D, Farquhar C, Garry R, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:N. PAG-N.PAG 1p.
325. Chaichian S, Kabir A, Mehdizadehkashi A, Rahmani K, Moghimi M, Moazzami B. Comparing the Efficacy of Surgery and Medical Therapy for Pain Management in

- Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician* 2017;20:185-95.
326. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update* 2013;19:625-39.
327. Young K, Fisher J, Kirkman M. Women's experiences of endometriosis: a systematic review and synthesis of qualitative research. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2015;41:225-34.
328. Kaatz J, Solari-Twadell PA, Cameron J, Schultz R. Coping with endometriosis. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2010;39:220-5; quiz 225-6.
329. Dancet EA, Apers S, Kremer JA, Nelen WL, Sermeus W, D'Hooghe TM. The patient-centeredness of endometriosis care and targets for improvement: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest* 2014;78:69-80.
330. McGowan L, Escott D, Luker K, Creed F, Chew-Graham C. Is chronic pelvic pain a comfortable diagnosis for primary care practitioners: a qualitative study. *BMC Fam Pract* 2010;11:7.
331. Grundstrom H, Kjolhede P, Bertero C, Alehagen S. "A challenge" - healthcare professionals' experiences when meeting women with symptoms that might indicate endometriosis. *Sex Reprod Healthc* 2016;7:65-9.
332. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FP, Van Schoubroeck D, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:318-32.
333. Muzii L, Marana R, Pedulla S, Catalano GF, Mancuso S. Correlation between endometriosis-associated dysmenorrhea and the presence of typical or atypical lesions. *Fertil Steril* 1997;68:19-22.
334. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759-65.
335. Garry R. Is insulin resistance an essential component of PCOS?: The endometriosis syndromes: a clinical classification in the presence of aetiological confusion and therapeutic anarchy. *Hum Reprod* 2004;19:760-8.
336. Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. Endometriosis and infertility: what do we do for each stage? *Curr Womens Health Rep* 2003;3:389-94.
337. Erwin EJ, Brotherson MJ, Summers JA. Understanding Qualitative Metasynthesis: Issues and Opportunities in Early Childhood Intervention Research. *J Early Interv* 2011;33:186-200.
338. Sandelowski M, Barroso J. Handbook for synthesizing qualitative research; 2007.
339. ACOG Committee Opinion. Number 310, April 2005. Endometriosis in adolescents. *Obstet Gynecol* 2005;105:921-7.
340. Laufer MR, Sanfilippo J, Rose G. Adolescent endometriosis: diagnosis and treatment approaches. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003;16:S3-11.
341. Benagiano G, Guo SW, Puttemans P, Gordts S, Brosens I. Progress in the diagnosis and management of adolescent endometriosis: an opinion. *Reprod Biomed Online* 2018;36:102-14.
342. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015;162:276-86.
343. Rivat C, Ballantyne J. The dark side of opioids in pain management: basic science explains clinical observation. *Pain Rep* 2016;1:e570.

SBU – Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

webbplats: www.sbu.se • twitter: @SBU_se • telefon: 08-412 32 00