

# Begrænset effekt af gonadotropinfrisættende hormon-analoger til patienter med endometriose – en gennemgang af et Cochranereview

Mikkel Seyer-Hansen & Christina Kruse

Endometriose er en sygdom, som findes hos 8-10% af kvinder i den fertile alder. Symptomerne varierer fra lette menstruationssmerter til særdeles komplicerede smertebilleder og kan omfatte dysmenore, dyspareuni, dyskezi og intermenstruelle smerter. Sygdommen er kendetegnet ved tilstedeværelse af endometrievæv uden for uterinkaviteten. Dette endometrievæv er påvirkeligt af østrogen, og den cykliske variation i østrogenniveauet medvirker til det cykliske smertebillede.

Behandlingen er oftest en kombination af kirurgisk og medicinsk intervention. Behandling med gonadotropinfrisættende hormon-analoger (GnRHa) er blandt de anvendte medicinske behandlinger. Ved kontinuerlig indgift af GnRHa (i modsætning til den fysiologiske cykliske produktion) ses en nedregulering af hypofysens produktion af follikelstimulerende hormon og dermed en nedsat stimulation af ovariets frigivelse af østrogen. Denne hypoøstrogene tilstand bevirker nedsat stimulation af ektopisk endometrievæv og dermed ofte en bedring af patientens smerter.

Brown *et al* [1] har i 2010 udarbejdet et Cochranereview, der omhandler anvendelse af GnRHa til patienter med endometriose. I randomiserede kliniske studier (RCT) bliver patienter, som har laparoskopiverificeret endometriose og får behandling med GnRHa, sammenlignet med patienter, der enten ikke får nogen behandling, får placebo, gestagenspiral eller danazol, som er et syntetisk modificeret testosteron. Administrationsform og dosis af GnRHa analyseres også. Behandlingseffekten vurderes ud fra påvirkning af patienternes smertesymptomer. Den systematiske oversigt er baseret på metaanalyse af 41 studier, hvori der var inkluderet 4.742 patienter.

Metaanalysen viste, at GnRHa er mere effektiv smertereducerende end både ingen behandling og placebo (henholdsvis et og to studier). Sammenligningen af GnRHa- med danazolbehandling (i alt 27 studier) viste ingen signifikant forskel vedrørende dysmenore (relativ risiko 0,98; 95% konfidensinterval 0,92-1,04). Bivirkningshyppigheden er generelt højere ved GnRHa end ved danazol, specielt de hypoøstrogene bevirkinger såsom vaginal tørhed og

hede/svedeture. Danazolbehandling medfører til gengæld en øget hyppighed af hovedpine, vægtstigning og akne. Man finder ingen forskel mellem forskellige administrationsveje af GnRHa eller forskellige doser af GnRHa. I tre studier i analysen sammenligner man gestagenspiralbehandling med GnRHa-behandling. Der findes ingen signifikante forskelle vedrørende smertescore efter seks måneders behandling.

I Danmark er GnRHa-behandling af patienter med endometriose generelt ikke førstevalg. GnRHa-behandling er en specialistopgave og har oftest været anvendt ved manglende effekt af anden medicinsk behandling. GnRHa anvendes desuden forud for ooforektomi som test af effekt af eventuel operation og forud for fertilitetsbehandling.

I Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologis *guideline* anbefales det at supplere GnRHa-behandling med *add-back*-behandling i form af et lavdosis-østrogen/gestagenspiral. I dette review indgår der

## EVIDENSBASERET MEDICIN

Gynækologisk Afdeling Y,  
Aarhus Universitets-  
hospital, Skejby



P-piller og hormonspiral bør være førstevalg forud for eventuel behandling med gonadotropinfrisættende hormon-analoger.

kun studier af GnRHa uden *add-back*-behandling, hvilket forklarer den høje forekomst af hypøstrogene bivirkninger. Ved brug af *add-back*-behandling mindskes risikoen for fald i knoglemineraltæthed, uden at behandlingseffekten påvirkes [2]. Trods dette anbefales almindeligvis kun op til seks måneders GnRHa-behandling, da der kun foreligger et enkelt lille studie af sikkerheden ved langtidsbehandling [3]. *Add-back*-behandling er ikke omtalt i dette review, men et nyt Cochranereview om emnet er under udarbejdelse. Almindeligvis er p-pille-behandling førstevalg på grund den lave bivirkningsprofil og muligheden for langtidsbehandling. I denne Cochraneanalyse indgår ikke sammenligning med p-pille-behandling. Det er derimod undersøgt i et Cochranereview fra 2007, hvori der dog kun indgår et RCT. I dette studie [4] finder man ingen forskel i smertescore hos patienter behandlet med p-piller sammenlignet med GnRHa. *Parazzini et al* [5] har sammenlignet effekten af fire måneders GnRHa-behandling efterfulgt af otte måneders p-pille-behandling med 12 måneders p-pille-behandling. I dette studie kunne

man heller ikke påvise forskel i smertescore ved de to behandlingsformer.

Gestagenspiralen har gennem de senere år været hyppigt anvendt som alternativ til p-piller i behandling af endometriose, og effekten på smerter er bekræftet i et treårsopfølgingsstudie [6]. Sammenligningen af GnRHa og danazol fylder meget i dette review.

Systemisk danazolbehandling anvendes i praksis ikke længere i Danmark på grund af de ovenfor anførte androgene bivirkninger.

## KONKLUSION

Vi finder ikke, at konklusionerne i dette Cochranereview bør bevirke, at man skal øge anvendelsen af GnRHa i endometriosebehandling, måske nærmere tværtimod. Tidligere har det mange steder været almindeligt at behandle i 3-6 måneder med GnRHa efter operativ fjernelse af endometriose. Denne procedure synes ikke at være evidensbaseret, og da både p-piller og gestagenspiral er vist at være lige så effektive mod smerter, må en af disse behandlinger være



## ABSTRACT

### Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis

Julie Brown, Alice Pan, Roger J Hart

Contact address: Julie Brown, Obstetrics and Gynaecology, University of Auckland, FMHS, Auckland, New Zealand. [j.brown@auckland.ac.nz](mailto:j.brown@auckland.ac.nz)

Editorial group: Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group.

Publication status and date: New, published in Issue 12, 2010.

Review content assessed as up-to-date: 26 September 2010.

Citation: Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD008475. DOI: 10.1002/14651858.CD008475.pub2.

Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

#### BACKGROUND

Endometriosis is a common gynaecological condition, characterised by the presence of endometrial tissue in sites other than the uterine cavity (excluding adenomyosis) that frequently presents with pain. The gonadotrophin-releasing hormone analogues (GnRHAs) comprise one intervention that has been offered for pain relief in pre-menopausal women. GnRHAs can be administered intranasally, by subcutaneous, or intramuscular injection. They are thought to result in down regulation of the pituitary and induce a hypogonadotrophic hypogonadal state.

#### OBJECTIVES

To determine the effectiveness and safety of GnRHAs in the treatment of the painful symptoms associated with endometriosis.

#### SEARCH STRATEGY

Electronic searches of the Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group specialist register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, PSYCInfo and CINAHL were conducted in April 2010 to identify relevant randomised controlled trials (RCTs).

#### SELECTION CRITERIA

RCTs of GnRHAs as treatment for pain associated with endometriosis versus no treatment, placebo, danazol, intra-uterine progestagens, or other GnRHAs were included. Trials using *add-back* therapy, oral contraceptives, surgical intervention, GnRH antagonists or complementary therapies were excluded.

#### DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Quality assessment and data extraction were performed independently by two reviewers. The primary outcome was pain relief. Relative risk was used as the measure of effect for dichotomous data. For continuous data, mean differences or standardised mean differences were used.

#### MAIN RESULTS

Forty one trials (n = 4935 women) were included. The evidence suggested that GnRHAs were more effective at symptom relief than no treatment/placebo. There was no statistically significant difference between GnRHAs and danazol for dysmenorrhoea RR 0.98 (95%CI 0.92 to 1.04; P = 0.53). This equates to 3 fewer women per 1000 (95%CI 12 to 6) with symptomatic pain relief in the GnRHa group. More adverse events were reported in the GnRHa group. There was a benefit in overall resolution for GnRHAs RR1.10 (95%CI 1.01 to 1.21, P = 0.03) compared with danazol. There was no statistically significant difference in overall pain between GnRHAs and levonorgestrel SMD -0.25 (95%CI -0.60 to 0.10, P = 0.46). Evidence was limited on optimal dosage or duration of treatment for GnRHAs. No route of administration appeared superior to another.

#### AUTHORS' CONCLUSIONS

GnRHAs appear to be more effective at relieving pain associated with endometriosis than no treatment/placebo. There was no evidence of a difference in pain relief between GnRHAs and danazol although more adverse events reported in the GnRHa groups. There was no evidence of a difference in pain relief between GnRHAs and levonorgestrel and no studies compared GnRHAs with analgesics.

at foretrække. Hvis man anvender GnRHa, bør man supplere med *add-back*-behandling. Førstevalg i medicinsk endometriosebehandling bør være enten p-piller, systemisk gestagen eller gestagenspiral, mens GnRHa kan forbeholdes de patienter, hos hvem ovenstående behandling ikke giver tilfredsstillende effekt.

**KORRESPONDANCE:** Mikkel Seyer-Hansen, Gynækologisk Afdeling Y, Aarhus Universitetshospital, Skejby, Brendstrupgårdsvej, 8000 Aarhus C.  
E-mail: mseyer@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 6. marts 2012

**FØRST PÅ NETTET:** 14. maj 2012

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

#### LITTERATUR

1. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD008475.
2. Zupi E, Marconi D, Sbracia M et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2004;82:1303-8.
3. Bedaiwy M, Caspar R. Treatment with leuprolide acetat and hormonal add-back for up to 10 years in stage IV endometriosis patients with chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 2006;86:220-2.
4. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A et al. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60:75-9.
5. Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L et al. Estroprogestin vs. gonadotropin agonists plus estroprogestin in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88:11-4.
6. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with systematic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005;20:789-93.

## Analsmerter og tenesmi udløst af stort appendixmukocoele

Mikkel Tøttrup<sup>1</sup>, Carsten Krogh Jørgensen<sup>3</sup> & Mona Rosenkilde<sup>2</sup>

Appendixmukocoele er en sjælden tilstand, hvor appendix progressivt fyldes og dilateres med mucinøst indhold. Forandringen findes i under 1% af alle appendektomi præparater og er ofte asymptomatisk. Man kan inddele mukocoele i tre forskellige typer: 1) det simple mukocoele, hvor der er ophobning af mucin i en histologisk normal appendix, og hvor tilstanden skyldes obstrueret afløb til caecum, 2) et cystadenom i appendix, hvor man i den mucinfyldte appendix finder adenomatøst mucosa, og 3) cystadenokarcinom, hvor der kan påvises adenokarcinom [1]. Mukocoelet diagnosticeres ofte tilfældigt, og fund ved computertomografi (CT) mistolkes ofte, idet sammenhængen med caecum kan være vanskelig at påvise. Vi beskriver et tilfælde, hvor et kæmpemukocoele blev opdaget ved rektaleksploration, og hvor præoperativ diagnostik havde været inkonklusiv.

#### SYGEHISTORIE

En tidligere rask 60-årig mand søgte læge pga. nedre abdominale smerter, tenesmi ved endetarmen og nyopstået hæmorideproblematik. Egen læge palperede ved rektaleksploration en glat udfyldning i det lille bækken og udførte herefter rektoskopi, der viste normale forhold. Patienten blev henvist til ambulant vurdering på en kirurgisk afdeling, hvor palpationsfundet blev bekræftet. Der blev fundet normale forhold

ved koloskopi. Herefter blev der foretaget CT og efterfølgende også magnetisk resonans-skanning, hvor der blev påvist en  $13 \times 5,5 \times 5$  cm stor, velafgrænset, cystisk forandring beliggende i højre side af bækkenet (Figur 1). Udgangspunktet for processen kunne ikke identificeres. Der var ingen tegn til invasiv vækst. Ved laparotomi fandt man et stort appendixmukocoele adhärent ned i fossa rectovesicale. Mukocoelet blev fjer-

#### KASUISTIK

- 1) Kirurgisk Afdeling P, Aarhus Universitetshospital, Tage-Hansens Gade
- 2) Billeddiagnostisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Tage-Hansens Gade
- 3) Lægehuset GI. Stilling

FIGUR 1

Computertomografibillede af bækkenet med velafgrænset cystisk proces med kalk i væggen og randopladning.

