

SFOG-Råd om Endometrios

Del 9. Hormonbehandling vid endometrios

Faktaruta

- *Viktigt med individuell bedömning*
- *Vänta ut effekten av insatt behandling*
- *Kombinera flera preparat för att nå blödningsfrihet*
- *Viktigt med tät uppföljning och bra information till patienten från start*

Innehåll

- Inledning
 - Hur ska man tänka vid val av terapi?
 - Hormonbehandling sammanfattning
- Kombinerade p-piller
 - Att tänka på vid behandling med p-piller
 - Kombinerade p-piller tillsammans med gestagen
 - Kombinerade p-piller tillsammans med hormonspiral
- Gestagener
 - Att tänka på vid insättning av gestagener
 - Behandling med enbart hormonspiral
 - Att tänka på vid insättning av hormonspiral
- GnRH-agonister
 - Att tänka på vid insättning av GnRH-agonist
 - Recidivprofylax efter GnRH-behandling
- Övriga hormonella behandlingar
 - GnRH-antagonist
 - Ulipristalacetat (Esmya)
 - Bioidentiska hormoner
 - Hormonbehandling efter radikal operation
 - Hormonbehandling i perimenopaus och postmenopausalt

Inledning

Hormonbehandling vid endometriosis har som syfte att minska smärta, förbättra livskvaliteten och om möjligt förhindra utbredningen av sjukdomen. Vid hormonbehandling vill man sänka kroppens egna östrogennivåer så mycket som möjligt för att ”svälta” ut endometrioshårdarna. Resultat att eftersträva vid hormonell behandling är **amenorré** och **anovulation** som tecken på att man har nått låga östrogennivåer, men ibland krävs ännu lägre nivåer för att uppnå behandlingsmålen.

Hur ska man tänka vid val av terapi?

Balansen mellan effekt av behandlingen samt typ och grad av eventuella biverkningar är central för valet av terapi [1–4]. Man får viss ledning av patientens tidigare erfarenhet av olika behandlingar. Det har inte påvisats några signifikanta skillnader i behandlingsresultat mellan p-piller respektive gestagener kontinuerligt och Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)-agonister [5–8]. I den kliniska vardagen utgör därför biverkningsprofilen den avgörande skillnaden mellan de olika preparatgrupperna. Kostnaden för behandlingen bör vägas in i den samlade bedömningen. En allmänt accepterad terapistege innebär:

1. Hormonella preventivmedel: Kombinerade p-piller, mellanpiller, hormonspiral, p-stav, p-spruta.
2. Gestagener i högdos: Provera, Primolut-Nor, Visanne, Depo-Provera
3. GnRH-agonister: Nässpray eller injektion.

Behandling med förstahandspreparat ska idag påbörjas innan man tar beslut om eventuell laparoskopi och ges då på indikationen dysmenorré [9] eller andra förmodat endometriosisrelaterade besvär. Vid terapivikt kan man gå vidare till andrahandspreparat men inför GnRH-agonist behandling bör diagnosen endometriosis verifieras genom laparoskopi eller bilddiagnostik.

Inledd behandling bör primärt utvärderas inom en månad för att efterhöra eventuella biverkningar, t ex per telefon och sedan följas upp efter ungefär tre månader med läkarkontakt. Som regel tar det tre till sex månader att nå full behandlingseffekt.

Hormonbehandling sammanfattning:

1. Hormonella preventivmedel

- P-piller - monofasiska, tas kontinuerligt, uppehåll tre till fyra dagar vid genombrottsblödning som varar i mer än två dagar, ”röd” blödning. (Tex: Prionelle, Zoely, Qlaira, Dienorette). Vid behandling med Qlaira ska tablett 8–24 (ljusgula) tas kontinuerligt och övriga tabletter kasseras.
- Mellanpiller - Desogestrel (1–3 tabletter/dag).
- Mirena (hormonspiral).
- Nexplanon (p-stav) (Svårstyrd)
- Depot-Provera 150 mg/ml, 1 ml ges som intramuskulär injektion var 3:e-12:e vecka.

2. Gestagener

- Provera, medroxyprogesteronacetat (MPA) (10–50 mg/dag) (20 mg dagligen fungerar som preventivmedel).
- Primolut-Nor, noretisteronacetat (NETA) (5–20 mg/dag).
- Visanne (dienogest) (1–2 tabl/dag) (1 tablett om dagen fungerar som preventivmedel). Begränsad förskrivning av kostnadsskäl.

3. GnRH-agonist

Finns idag i två varianter:

- Injektionsform var tredje till fjärde vecka, t ex Enanton-Depot, Zoladex, Procren, Suprefact
- Nässpray, till exempel Synarela 1x2 dagligen, Suprecur 2x3 dagligen

Behandlingen försätter kvinnan snabbt i ett kemiskt klimakterium med biverkningar som följd. För att minska biverkningar och undvika osteoporosutveckling ger man s.k. ”add-back” med MHT (menopausal hormone therapy) dvs lågdos östrogen + lågdos gestagen.

4. Kombinationer

Ibland behöver man kombinera olika preparat för att uppnå blödningsfrihet och optimal effekt på smärtan. Här finns många möjligheter:

- Hormonspiral + p-piller
- Hormonspiral + annat gestagen
- Hormonspiral + gestagen + add-back med lågdos östrogen
- Två hormonspiraler
- GnRH-agonist + gestagen (tablett +/- hormonspiral)
- P-piller + gestagen i tablettform

1. Kombinerade p-piller

- Kombinerade p-piller i långcykelbehandling d v s intag av flera p-pillerkartor utan uppehåll [26], är förstahandsvalet för behandling av endometriosrelaterad buksmärta (förutsatt att det inte finns kontraindikationer).
- Fördelen gentemot gestagena preparat är bättre blödningskontroll.
- Tillförsel av östrogen kan hypotetiskt öka risken för att endometriosförändringarna stimuleras till aktivitet.
- Behandling med Dienorette eller Qlaira i långcykel är i stort sett likvärdiga alternativ.
 - Vid behandling med Dienorette används endast de 21 vita tablettorna, rad ett till och med tre. Etinylestradiol i Dienorette ger dock för vissa en starkare östrogen effekt vilket bör beaktas.
 - Vid behandling med Qlaira används enbart de ljusgula tablettorna (nr. 8–24) Qlaira innehåller estradiol vilket ger bättre blödningskontroll i en del fall, men den individuella variationen är stor.

Att tänka på vid behandling med p-piller

- P-piller ska vara monofasiska, gestagendominerade och tas kontinuerligt i långcykelbehandling. Uppehåll görs i tre till fyra dagar vid genombrottsblödning som varar i mer än två dagar, ”röd” blödning, eller långvarig spotting med smärta. (Tex: Prionelle, Zoely, Qlaira, Dienorette).
- Vid migrän med aura, epilepsi, inflammatorisk tarmsjukdom och om förstgradssläkting har haft trombos är p-piller kontraindicerade.
- Typiska biverkningar är akne, viktuppgång, humörförändringar, mellanblödningar, huvudvärk, illamående, nedsatt sexlust och bröstspänningar.

Kombinerade p-piller tillsammans med gestagen i tablettform

Vid småblödningar kan man lägga till gestagen, till exempel tablett Primolut-Nor 5 mg/dag eller Provera 5–10 mg/dag under sju till tio dagar eller så ger man extra gestagen så länge behandlingen pågår. Ökas gestagendosen ytterligare så blir det definitionsmässigt en gestagenbehandling med p-pillret som add-back.

Kombinerade p-piller tillsammans med hormonspiral

Kombinationen av Mirena och kombinerade p-piller kan ibland fungera bra då man uppnår anovulation samtidigt som tillförd gestagens dos ger ett atrofiskt endometrium och decidualisering av befintlig endometrios.

2. Gestagener

Provera, Depo-Provera, Nexplanon, Primolut-Nor, Visanne och Desogestrel

De gestagener som används för behandling av endometrios är medroxyprogesteronacetat (MPA) (Provera, Depo-Provera), noretisteronacetat (NETA) (Primolut-Nor), dienogest (Visanne), desogestrel (Cerazette) och etonogestrel (Nexplanon) [2, 3, 8, 15–17].

Verkningsmekanismerna för gestagener är flera: nedreglering av ovarier medför låga östrogennivåer, reduktion av antalet östrogenreceptorer, nedreglering av aromatasaktiviteten samt decidualisering av såväl endometrium som endometriosvävnad. Visanne har i studier visat sig vara effektivt vid behandling av endometrios och lika bra som behandling med GnRH-agonist [18].

Visanne bör testas om p-piller eller övriga gestagener inte har effekt på symtom eller ger oacceptabla biverkningar. Tyvärr ingår inte Visanne i högkostnadsskyddet vilket kan utgöra ett problem för vissa patienter. Behandling med dienogest kan pågå under lång tid utan kända risker [19, 20].

Om smärtan inte reduceras till en acceptabel nivå och/eller besvär med mellanblödningar kvarstår efter en till tre månaders behandling, ökas dosen enligt följande:

- Provera, öka med 5–10 mg /dag, utvärdera efter två till fyra veckor
- Primolut-Nor, öka med 5mg/ dag, utvärdera efter två till fyra veckor
- Visanne, öka till 1,5–2 tabletter om dagen, utvärdera efter fyra veckor
- Depo-Provera kan ges tätare, med tre till tio veckors mellanrum

Högre doser än vad som behövs för amenorré kan krävas för att reducera smärtan. Mekanismen bakom detta tros vara att nedreglering av östrogenreceptorer och aromatasaktiviteten är dosrelaterad. Försök till dosreducering kan övervägas med två till tre månaders intervall. Vissa patienter kan vara utan behandling i perioder. Patienten kan i många fall själv justera dosen inom de ramar som läkaren givit och de flesta finner en lämplig dos som ger ett bra skydd mot onödiga smärtskov med acceptabla biverkningar. Patienten bör ha en skriftlig instruktion.

Att tänka på vid insättning av gestagener

De vanligaste gestagena biverkningarna är blödningar, minskad libido, ökad akne, viktuppgång, samt humörförändringar i form av nedstämdhet och irritabilitet. Nedstämdhet kan ibland lindras av ett antidepressivt läkemedel. I sällsynta fall kan en allvarlig påverkan på den psykiska hälsan utvecklas redan vid låga gestagendoser och behandlingen måste då avbrytas omedelbart.

Vaginala blödningar är en känd komplikation vid behandling med gestagener och de anses bero på att det bildas lättblödande blodkärl i det atrofiska endometriet. Om atrofiskt endometrium verifieras med VUL kan man pröva behandla med lågdos östrogen (tex Femanest 1 mg varje till varannan dag alternativt östrogenplåster 25 mikrogram) för att förhindra blödningarna. Allvarligare orsak till blödningar måste naturligtvis uteslutas i de fall de inte upphör. Någon generell begränsning av behandlingstidens längd finns inte. Lokalbehandling (Ovesterin, Vagifem) är ett alternativ vid lokala besvär med t ex torrhet i slidan.

Primolut-Nor innehåller Noretisteronacetat som till liten del omvandlas till ethinylestradiol i kroppen. Vid dygnsdoser på 5–10 mg kommer man upp i samma östrogenhalt som p-piller. Därför bör man vid denna behandling beakta samma kontraindikationer som vid förskrivning av p-piller [21].

Gällande gestagenbehandling till unga, se:

Del 15. Barn och unga med dysmenorré/endometriosis.

Behandling med enbart hormonspiral

Flera studier visar att kvinnor med endometriosisrelaterad smärta, bl a endometriosis i septum rektovaginale, kan behandlas framgångsrikt med Mirena eller Levocert [10–14].

Mirena kan också vara ett alternativ för kvinnor med biverkningar av systemisk hormonell behandling. Mirena räcker inte alltid för att uppnå amenorré eller anovulation. Rikliga blödningar trots Mirena är inte ovanligt hos kvinnor med endometriosis. Man kan då försöka med dubbla Mirena för att uppnå bättre blödningskontroll. Fördelen är fortfarande att de cirkulerande hormonnivåerna är låga. Rimligen utsätts inte patienten för större risker med två Mirena jämfört med en.

Hormonspiralen kan också med fördel kombineras med andra hormoner såsom kombinerade p-piller eller perorala gestagener.

Att tänka på vid insättning av hormonspiral

Insättning av hormonspiral är ofta mer smärtsamt för kvinnor med endometrios/adenomyos och de har dessutom ont en tid efter insättningen. Kvinnans hormonbehandling skall därför optimeras före spiralinsättning för att minska smärtan under och efter insättningen och därmed öka hennes vilja att behålla spiralen. Smärtlindring bör också ges i god tid före insättningen och medicineringen bör pågå kontinuerligt under någon till några veckor. En plan för detta ska finnas. Man kan även överväga paracervikalblockad eller lokalbedövning i cervix i samband med insättning. I vissa fall kan hormonspiral insättas i narkos, dels på grund av att det är smärtsamt dels för att insättningen ska bli säkrare. Vissa kvinnor har med sig traumatiska upplevelser av att sätta in spiral i vaket tillstånd och bör därför erbjudas insättning och byte av spiral i narkos.

Trots låg hormonhalt upplever vissa kvinnor gestagena biverkningar av typen nedstämdhet, viktuppgång, akne och nedsatt sexlust av hormonspiral.

3. GnRH-agonister

GnRH-agonister (ibland kallade GnRH-analoger) försätter kvinnan i ett reversibelt klimakterieliknande tillstånd med påtagligt nedreglerad ovarialaktivitet. Till skillnad från behandling med gestagener åstadkommes som regel lägre nivåer av både östradiol och progesteron. GnRH-receptorerna i hypofysens framlob nedregleras vilket efter ungefär två veckors behandling ger en minskad frisättning av FSH och LH.

Det är viktigt att informera patienten om att behandlingen initialt ger en ökad frisättning av gonadotropiner och därigenom stimulering av ovarialaktiviteten. Det medför ofta att endometriossymtomen under de två första veckorna av behandlingen kortvarigt förvärras, s k ”flare up”.

Behandling med GnRH-agonister bör individualiseras och nässpray eller injektionspreparat kan användas. T ex Synarela nässpray eller Enanton-Depot injektioner.

Med nässpray kan antalet doser per dag justeras individuellt så optimal effekt nås med minsta möjliga dos.

Vid injektionsbehandling bör intervallet mellan injektionerna anpassas individuellt, t ex kortas ned till två till tre veckor för preparat avsedda för fyra veckors intervall. Många upplever annars endometriossmärter dagarna innan nästkommande injektion. Injektionspreparat avsedda för tre månaders intervall kan på liknande sätt ges med mellan tre till åtta veckors intervall.

Den i FASS rekommenderade behandlingstiden är sex månader men en randomiserad studie har visat att tre månaders behandling kan ge ungefär samma resultat [22]. I en del fall är behandlingseffekten påtagligt bättre med GnRH-agonist än med övriga preparat vilket gör att fortsatt kontinuerlig behandling med GnRH-agonist kanske är det enda rimliga alternativet.

Behandling med GnRH-agonist kan ges i flera år. I dessa fall bör man informera patienten om att långtidseffekten på bland annat ovarierna inte är utredd och man bör försöka undvika den här behandlingen på kvinnor som ej är färdiga med sitt barnafödande.

Att tänka på vid insättning av GnRH-agonister

Vanliga sidoeffekter relaterade till östrogenbrist är svettningar, värmevallningar, humörpåverkan, ibland nedstämdhet, dålig sömn och torrhet i slidan samt risk för utveckling av benskörhet. Därför ges så kallad add-back med lågdos östrogen, oftast kombinerat med gestagen tex Estalis plåstret, Tibolon eller Activelle.

Add-back ska erbjudas redan initialt vid behandling med GnRH-agonist. En del kan återfå sina endometriosbesvär när man ger add-back, minska i så fall dosen, t ex Tibolon eller Activelle till varannan dag eller genom att Estalis plåstret klipps i mindre bitar.

En del tål inte östrogen, dvs de får mer endometriosbesvär redan vid låga doser östrogen. Dessa personer bör erbjudas gestagen (MPA 5–10 mg eller NETA 5 mg) eftersom även gestagen kan skydda skelettet. Man kan ge add-back även vid hereditet för bröstcancer, eftersom det ger en lägre östrogennivå i blodet än vid endogen produktion.

Vid lokala besvär i form av torrhet i slidan rekommenderas lokal östrogenbehandling. Återkommande besvär med svamp på grund av detta bör behandlas med peroralt flukonazol, gärna som engångsdos (Kapsel, 150 mg) som kan upprepas vid behov

Om man inleder GnRH-behandling i ett skede där patienten inte haft någon hormonell behandling innan så bör injektionen ges sju till tio dagar innan väntad menstruation för att minska problemen med ”flare-up”.

Bentäthetsmätning:

- bör övervägas om ny behandlingsomgång måste inledas inom sex månader efter avslutad behandling med GnRH-agonist om den pågick under sex månader utan add-back.
- bör övervägas efter två års behandling med GnRH-agonist om add-back används. Vid fortsatt behandling bör mätning göras vartannat år.
- bör göras efter ett års behandling och därefter årligen vid behandling med GnRH-agonist där add-back inte används.

Om bentäthetsmätningen visar en påverkan på bentätheten så bör osteoporosspecialist konsulteras och man bör överväga byte av behandling.

Recidivprofylax efter avslutad GnRH-agonist behandling

Efter avslutad behandling med GnRH-agonist bör annan hormonell endometriosbehandling insättas. Om tidigare behandling innan GnRH-agonistbehandlingen varit otillräcklig kan samma behandling efter behandling med GnRH-agonist vara tillräcklig för att hålla sjukdomsaktiviteten på en lägre nivå. Kontinuerlig behandling med p-piller, gestagen eller Mirena är bra alternativ. I en del fall återkommer smärtor och andra besvär mycket snabbt efter avslutad behandling, ibland redan efter några dagar. För att minska risken för plötslig återkomst av symtom bör annan behandling med t ex p-piller eller gestagen påbörjas redan ett par veckor innan effekten av GnRH-agonisten går ur.

Övriga hormonella behandlingar

GnRH-antagonist

Elagolix är en kortverkande GnRH-antagonist i tablettform som kan användas för att uppnå sänkta nivåer av östrogen. Detta är ett nytt preparat och studier pågår. Det är ännu oklart när detta preparat kan bli tillgängligt i Sverige och vilken plats det kommer att ha vid behandling av endometrios.

Ulipristalacetat (Esmya)

Esmya är en selektiv progesteronreceptormodulator. Esmya leder till blödningsfrihet och kan vara ett alternativ vid svåra biverkningar av hormonell behandling. Esmya bör enbart användas i samråd med endometriosspecialist. Uppehåll rekommenderas var tredje månad för att blöda ut men man kan ibland prova att behandla till dess blödning uppkommer. Då ges Provera i tio dagar för att ge en snabbare och effektivare utstötning av slemhinnan och Esmyabehandlingen påbörjas igen vid nästa spontana menstruation.

Det är oklart om Esmyas endometrieproliferation påverkar endometrioshärdar, studier pågår. Beträffande risk för leverskador under behandling med Esmya så har de patienter som fått leverskador haft en leverskada/leverpåverkan innan de fick behandling med Esmya. Levervärden ska enligt Läkemedelsverket kontrolleras en gång i månaden under de första två behandlingsskurerna och två till fyra veckor efter avslutad behandling. Om testet är onormalt (leverenzymnivåer mer än tre gånger högre än övre normalvärdesgränsen), ska läkaren avsluta behandlingen och övervaka patienten noggrant [23].

Bioidentiska hormoner

Senaste åren har det blivit alltmer populärt bland kvinnor att använda så kallade bioidentiska hormoner. Ett bioidentiskt hormon ska enligt definitionen ha exakt samma kemiska struktur och molekylär uppbyggnad som det hormon som produceras i kroppen. Med bioidentiska könshormon menas mikroniserat eller naturligt progesteron, samt östradiol, östron eller östriol.

Det saknas randomiserade studier avseende effekt av bioidentiska hormoner vid behandling av endometrios. Därför kan vi i nuläget inte ge något råd kring detta.

En nackdel med bioidentiska hormoner är att den varierande individuella responsen försvårar behandlingen. Effekten kan vara mycket varierande både inter- och intraindividuell över tid bl a på grund av olika mer eller mindre kontrollerade beredningar.

Hormonbehandling efter radikaloperation

Efter att man tagit bort båda äggstockarna och livmodern kan det bli aktuellt att ge MHT i nära anslutning till operationen för att minska klimakteriella biverkningar. Man ska alltid ge kombination östrogen/gestagen, även då livmodern är borttagen. Detta för att om möjligt förhindra progress av eventuella kvarvarande endometrioshårdar. Med MHT förhindrar man också utveckling av benskörhet. Risken att återfå endometriossymtom ligger på två till tre procent men ökar om man vid operationen behövt lämna kvar synlig endometrios [24]. Behandlingen med MHT bör avslutas vid 50–55 års ålder.

Hormonbehandling i perimenopaus och postmenopausalt

Det är viktigt att adekvat endometriosbehandling inte avslutas för tidigt så att sjukdomen aktiveras i perimenopausen då hormonnivåerna ofta kan variera under en längre tid. Postmenopausalt är det viktigt att tänka på att personer med endometrios i behov av MHT måste få tillägg med gestagen, även de som genomgått hysterektomi, eftersom enbart östrogenbehandling riskerar att aktivera endometriosen och kan leda till malignifiering. Cirka tre procent av kvinnor med endometrios har aktiv sjukdom också efter klimakteriet. Här är det svårt att råda om hormonbehandling och kirurgisk behandling kan därför vara förstahandsval [25].

Se vidare *Del 18. Övergångsåldern och endometrios*

Referenser

1. Luciano, D.E. and A.A. Luciano, *Management of endometriosis-related pain: an update*. Womens Health (Lond), 2011. **7**(5): p. 585-90.
2. Budinetz, T. and J.S. Sanfilippo, *Treatment of endometriosis: a hormonal approach*. Minerva Ginecol, 2010. **62**(4): p. 373-80.
3. Kappou, D., M. Matalliotakis, and I. Matalliotakis, *Medical treatments for endometriosis*. Minerva Ginecol, 2010. **62**(5): p. 415-32.
4. Brown, J. and C. Farquhar, *Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(3): p. Cd009590.
5. Brown, J., A. Pan, and R.J. Hart, *Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(12): p. Cd008475.
6. Davis, L., et al., *Oral contraceptives for pain associated with endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. Cd001019.
7. Abou-Setta, A.M., H.G. Al-Inany, and C.M. Farquhar, *Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. Cd005072.
8. Prentice, A., A.J. Deary, and E. Bland, *Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. Cd002122.
9. Nationella riktlinjer för vård vid endometrios .
<https://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellariktlinjer/endometrios>
10. Fedele, L., et al., *Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis*. Fertil Steril, 2001. **75**(3): p. 485-8.
11. Lockhat, F.B., J.O. Emembolu, and J.C. Konje, *The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up*. Hum Reprod, 2005. **20**(3): p. 789-93.
12. Lockhat, F.B., J.O. Emembolu, and J.C. Konje, *The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease*. Hum Reprod, 2004. **19**(1): p. 179-84.

13. Petta, C.A., et al., *A 3-year follow-up of women with endometriosis and pelvic pain users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009. **143**(2): p. 128-9.
14. Matorras, R., et al., *Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of recurrent pelvic pain in multitreated endometriosis*. J Reprod Med, 2011. **56**(11-12): p. 497-503.
15. Muneyyirci-Delale, O. and M. Karacan, *Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis*. Int J Fertil Womens Med, 1998. **43**(1): p. 24-7.
16. Harada, T. and F. Taniguchi, *Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis*. Womens Health (Lond), 2010. **6**(1): p. 27-35.
17. McCormack, P.L., *Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis*. Drugs, 2010. **70**(16): p. 2073-88.
18. Strowitzki, T., et al., *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**(3): p. 633-41.
19. Schindler, A.E., *Dienogest in long-term treatment of endometriosis*. Int J Womens Health, 2011. **3**: p. 175-84.
20. Petraglia, F., et al., *Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment*. Arch Gynecol Obstet, 2012. **285**(1): p. 167-73.
21. Mansour D., *Safer Prescribing of norethisterone for women at risk of venous thromboembolism*. Fam Plann Reprod Health Care 2012;38:148–149
22. Hornstein, M.D., et al., *Prospective randomized double-blind trial of 3 versus 6 months of nafarelin therapy for endometriosis associated pelvic pain*. Fertil Steril, 1995. **63**(5): p. 955-62.
23. Läkemedelsverket, <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER--2018/Nya-atgarder-for-att-minimera-risk-for-sallsynt-men-allvarlig-leverskada-med-Esmya-mot-myom/>
24. Endometrios Diagnostik, behandling och bemötande , SBU-rapport 277/2018.
25. Tan, D.A. and M.J.G. Almaria, *Postmenopausal endometriosis: drawing a clearer clinical picture*. Climacteric, 2018. **21**(3): p. 249-255.
26. <https://www.sfog.se/start/arg/familjeplanering-farg/rapporter/raad-och-riktlinjer>. Långcykelbehandling 2016