

# 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

Hormonbehandling av endometrios, sammanfattning  
Hur ska man tänka vid val av hormonell terapi?

#### 1. Kombinerade preventivmedel

Exempel på kombinerade preventivmedel som används vid endometrios  
Att tänka på vid behandling med kombinerade preventivmedel  
Behandling med kombinerade preventivmedel plus gestagener: tabletter,  
Behandling med kombinerade preventivmedel plus gestagener: hormonspiral

#### 2. Gestagener

Gestagenpreparat som används vid endometrios  
Att tänka på vid insättning av gestagener  
Behandling med enbart hormonspiral  
Att tänka på vid insättning av hormonspiral

#### 3. GnRH-agonister

GnRH-agonister som används vid endometrios  
Att tänka på vid insättning av GnRH-agonist  
Add-back behandling  
Bentäthetsmätning  
Recidivprofylax efter GnRH-behandling

#### 4. Kombinerade hormonbehandlingar

Att tänka på vid kombinerade hormonbehandlingar

#### 5. Övriga hormonella behandlingar

GnRH-antagonist  
Bioidentiska hormoner  
Hormonbehandling efter radikal operation  
Hormonbehandling i perimenopaus och postmenopausalt

### Referenser

## Inledning

Hormonbehandling vid endometrios har som behandlingsmål 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 endometrioshärdarna.

Vid den hormonella behandlingen eftersträvas **amenorré** och **anovulation** som tecken på att man har nått låga östrogennivåer, men ibland är det inte tillräckligt. Det kan då krävas ännu lägre östrogennivåer för att uppnå behandlingsmålen, dvs trots amenorré behöver man öka hormondoserna eller kombinera flera preparat.

En allmänt accepterad terapistege för hormonbehandlingen är:

1. **Hormonella preventivmedel.**
2. **Högdoserade gestagener.**
3. **GnRH-agonister.**

## Hormonbehandling av endometrios, sammanfattning:

### Hormonella preventivmedel

- Kombinerade (östrogen + gestagen)
  - Tabletter: monofasiska i långcykelbehandling
  - Vaginalinlägg: etinylestradiol + etonogestrel.
  - Plåster: etinylestradiol + norelgestromin
- Enbart gestagen (*L=lågdoserat, M=mellandoserat, H=högdoserat*):
  - Tabletter:
    - Minipiller (*L*): noretisteron (NETA), lynestrenol. (Bör kombineras med andra preparat.)
    - Mellanpiller (*M*): desogestrel, drospirenon.
  - Implantat (*M*): etonogestrel.
  - Intrauterint inlägg (*M*): levonorgestrel.
  - Depotinjektion (*H*): medroxiprogesteronacetat (MPA).

### Högdoserade gestagener

- Tabletter: MPA, NETA, Dienogest
- Depotinjektion: MPA.

### GnRH-agonister

- Nässpray: nafarelin, buserelin.
- Depotinjektion: buserelin, leuprorelin, triptorelin.
- Implantat: leuprorelin, goserelin.

## Hur ska man tänka vid val av hormonell terapi?

- Som förstahandspreparat räknas hormonella preventivmedel i långcykel och högdoserade gestagener.
- Behandling med förstahandspreparat ska påbörjas innan man tar beslut om eventuell laparoskopi och ges då på indikationen dysmenorré [9] eller andra förmodat endometriosrelaterade besvär.
- Vid terapisivikt bör man gå vidare till andrahandspreparat men inför GnRH-agonist behandling bör diagnosen endometrios verifieras genom ultraljud, MR-undersökning eller laparoskopi.
- Balansen mellan effekt av behandlingen och typ eller grad av eventuella biverkningar är central för valet av terapi [1–4]. Man kan få viss ledning av patientens tidigare erfarenhet av olika behandlingar.
- Det har inte påvisats några signifikanta skillnader i behandlingsresultat mellan p-piller, kontinuerlig gestagenbehandling eller Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)-agonister [5–8].
- I den kliniska vardagen utgör biverkningsprofilen den avgörande skillnaden mellan de olika preparatgrupperna.
- Kostnaden för behandlingen bör vägas in i den samlade bedömningen.
- 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 [9].
- Som regel tar det tre till sex månader att nå full behandlingseffekt vilket patienten bör informeras om vid insättande av behandlingen.

## 1. Kombinerade preventivmedel

### Exempel på kombinerade preventivmedel som används vid endometrios

Det finns en mängd olika kombinerade preventivmedel. De skiljer sig åt genom att ha olika typer och styrkor av gestagen och östrogen.

Exempel på preparat:

- *Prionelle*.
- *Qlaira*. Innehåller dienogest. OBS! Vid behandling med *Qlaira* i långcykel måste man hoppa över tablett 1–2 och 25–28 då de inte innehåller något gestagen, för vissa fungerar det bäst att endast ta tablett 8–24 (ljusgula). Övriga tabletter kasseras.
- *Dienorette*. Innehåller dienogest liksom *Qlaira* men mer östrogen profil vilket ofta är en nackdel, se nedan.

## Att tänka på vid behandling med kombinerade preventivmedel

- Kombinerade preventivmedel är förstahandsvalet för behandling av endometriosrelaterad buksmärta, förutsatt att det inte finns kontraindikationer mot östrogenbehandling.
- Kombinerade preventivmedel ska alltid ges i långcykelbehandling (d v s kontinuerligt intag av flera p-pillerkartor eller p-ringar eller plåster utan uppehåll och utan eventuella hormonfria tabletter).
- Fördelen gentemot preventivmedel med enbart gestagen är bättre blödningskontroll och för vissa kvinnor lindrigare biverkningar.
- Nackdelen med tillförsel av östrogen är att det kan öka risken för att endometriosförändringarna stimuleras till aktivitet med ökad smärta som följd. Därför bör alternativ med lägre östrogenhalt väljas i första hand.
- 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, eller vid långvarig spotting med smärta.
- De vanligaste biverkningarna är akne, viktuppgång, humörförändringar, mellanblödningar, huvudvärk, illamående, nedsatt sexlust och bröstspänningar.
- Kombinerade preventivmedel är kontraindicerade vid:
  - Migrän med aura.
  - Epilepsi
  - Inflammatorisk tarmsjukdom
  - Egen anamnes på djup ventrombos (DVT) eller lungemboli (PE).
  - Förstegradssläkting med anamnes på DVT/PE.

## Behandling med kombinerade preventivmedel plus gestagener:

### Tabletter

Vid småblödningar kan man lägga till mellan- eller högdoserat 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.

### Hormonspiral

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

## 2. Gestagener

Verkningsmekanismerna för gestagener är flera:

- Nedreglering av ovarier medför låga östrogennivåer
- Reduktion av antalet östrogenreceptorer
- Nedreglering av aromatasaktiviteten
- Decidualisering av såväl endometrium som endometriosvävnad.

### Gestagenpreparat som används vid endometrios

De gestagenpreparat som används för behandling av endometrios är [2, 3, 8, 15–17]:

#### Mellandoserade gestagener

- Desogestrel: *Azalia, Cerazette* (ej i läkemedelsförmånen), *Desogestrel, Gestrina, Velavel, Vinelle, Zarelle*.
- Drospirenon: *Slinda* (ej i läkemedelsförmånen).
- Etonogestrel: *Nexplanon*.
- Levonorgestrel: *Mirena, Levocert*.

#### Högdoserade gestagener

- MPA:
  - *Provera* (10–50 mg/dag. 20 mg dagligen fungerar som preventivmedel).
  - *Depo-Provera* 150 mg som depotinjektion. Se intervall nedan.
- NETA: *Primolut-Nor* (5–20 mg/dag).
- Dienogest: *Endovelle, Visanne*. (2–4 mg/dag, 1 tablett om dagen fungerar som preventivmedel. Inget av preparaten ingår i läkemedelsförmånen.)

### 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.
- 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 om detta.

- Dienogest har i studier visat sig vara effektivt vid behandling av endometrios och lika bra som behandling med GnRH-agonist [18].
- Dienogest bör testas om p-piller eller övriga gestagener inte har effekt på symtom eller ger oacceptabla biverkningar. Dienogest ingår inte i högkostnadsskyddet vilket kan utgöra ett problem för vissa patienter. Förnärvarande är *Endovelle* billigare än *Visanne*. Behandling med dienogest kan pågå under lång tid utan kända risker [19, 20].
- 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 vaginalt ultraljud kan man pröva behandla med lågdos östrogen (tex Femanest 1 mg varje till varannan dag alternativt östrogenplåster 25 mikrogram) för att förhindra blödningarna. Cancer måste uteslutas i de fall blödningarna 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].
- Om smärtan inte reduceras till en acceptabel nivå och/eller besvär med mellanblödningar kvarstår efter en till tre månaders behandling, ökas dosen enligt följande:
  - MPA: *Provera*, öka med 5–10 mg /dag, utvärdera efter två till fyra veckor  
*Depo-Provera* behöver ofta ges tätare, med tre till tio veckors mellanrum.
  - NETA: *Primolut-Nor*, öka med 5mg/ dag, utvärdera efter två till fyra veckor
  - Dienogest: *Endovelle (Visanne)*, öka till 1,5–2 tabletter om dagen, utvärdera efter två till fyra veckor
- Gällande gestagenbehandling till unga, se: *Del 15. Barn och unga med dysmenorré/endometrios*.

### Behandling med enbart hormonspiral

- Flera studier visar att kvinnor med endometriosrelaterad smärta, bl. a endometrios i septum rektovaginale, kan behandlas framgångsrikt med hormonspiral (*Mirena* eller *Levosert*) [10–14].

- Hormonspiral kan också vara ett alternativ för kvinnor med biverkningar av systemisk hormonell behandling. Hormonspiral räcker inte alltid för att uppnå amenorré eller anovulation.
- Rikliga blödningar trots hormonspiral är inte ovanligt hos kvinnor med endometrios och/eller adenomyos.
- 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 kan dessutom ha ont en tid efter insättningen.
- Kvinnans hormonbehandling ska därför optimeras före spiralinsättning för att minska smärtan under och efter insättningen och därmed öka hennes förutsättningar för att behålla spiralen.
- Smärtlindring bör också ges i god tid före insättningen och medicineringen bör pågå kontinuerligt under någon till några veckor, utifrån behov. 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 som används vid endometrios

#### Nässpray

- Nafarelin: *Synarela, Synarel*
- Buserelin: *Suprecur*

#### Depotinjektion

- Buserelin *Suprefact, Suprefact Depot.*
- Leuprorelin: *Eligard, Enanton Depot Dual, Procren Depot.*
- Triptorelin: *Gonapeptyl, Moapar, Pamorelin.*

#### Implantat

- Leuprorelin: *Leuprorelin Sandoz*
- Goserelin: *Zoladex.*

## Att tänka på vid insättning av GnRH-agonist

- GnRH-agonister (ibland kallade GnRH-analoger) försätter kvinnan i ett reversibelt klimakterieliknande tillstånd med påtagligt nedreglerad ovarialaktivitet.
- Till skillnad från behandling med gestagener uppnås 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”.
- 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”.
- Behandling med GnRH-agonister bör individualiseras. Det är inte sällan nödvändigt att ge högre doser och eller med kortare intervall än de i FASS rekommenderade.
- Med nässpray bör antalet doser per dag justeras individuellt så optimal effekt nås med minsta möjliga dos.
- Vid injektionsbehandling bör intervallet mellan injektionerna anpassas individuellt, t. ex. vid behov 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 och 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.
- Vanliga sidoeffekter relaterade till östrogenbrist är svettningar, värmevallningar, humörpåverkan, nedstämdhet, dålig sömn och torrhet i slidan samt risk för utveckling av benskörhet. Därför ges så kallad add-back. Se nedan.



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

### **Add-back behandling**

- Behandlingen med GnRH-agonister försätter snabbt kvinnan i ett kemiskt klimakterium med biverkningar som följd. För att minska biverkningar och undvika osteoporosutveckling ska s.k. "add-back" med kombinerad menopausal hormonterapi (MHT) d.v.s. lågdos östrogen + lågdos gestagen ges vid behandling med GnRH-agonist.
- 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, tabletter till varannan dag eller genom att plåstret klipps i mindre bitar.
- Föreligger kontraindikation för behandling med östrogen, kan add-back med endast gestagen övervägas.

### **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.

## 4. Kombinerade hormonbehandlingar

### Att tänka på vid kombinerade hormonbehandlingar

Inte sällan kan kombinationer av olika preparat behövas för att uppnå bättre behandlingsresultat om monoterapi inte fungerat optimalt. Det kan vara nödvändigt för att uppnå blödningsfrihet, minimera smärta och inflammation samt inte minst minska eventuella biverkningar. Kombinationer är inte mer riskabla än monoterapi om hänsyn tas till respektive preparats kontraindikationer. Dessa kombinationer kan initieras även av gynekologer som inte är specialiserade på endometrios. Här finns många olika möjliga kombinationer som kan prövas för en individualiserad behandling, till exempel:

- Kombinerade tabletter + gestagen i tablettform
- Kombinerade tabletter + hormonspiral
- Mellan- eller högdoserade gestagener + hormonspiral
- Mellan- eller högdoserade gestagener + add-back med lågdos östrogen + hormonspiral
- Två p-stavar
- P-stav + gestagen i tablettform
- P-stav + hormonspiral + ev. gestagen i tablettform
- GnRH-agonist + mellan- eller högdoserade gestagener och /eller hormonspiral + add-back med lågdos östrogen

## 5. 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. Preparatet används internationellt.

### Bioidentiska hormoner

De 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 molekylära 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 intraindividuellt 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 endometrioshärdar. Med MHT förhindrar man också utveckling av benskörhet [23].
- 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 [23]
- 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 [23].

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;7:585-90.
2. Budinetz, T. and J.S. Sanfilippo, *Treatment of endometriosis: a hormonal approach*. Minerva Ginecol. 2010;62:373-80.
3. Kappou, D., M. Matalliotakis, and I. Matalliotakis, *Medical treatments for endometriosis*. Minerva Ginecol. 2010;62:415-32.
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, Socialstyrelsen 2018 <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;75:485-8.
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; 20:789-93.
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; 19:179-84.
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;143:128-9.

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; 56:497-503.
15. Muneyyirci-Delale, O. and M. Karacan, *Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis*. Int J Fertil Womens Med. 1998;43:24-7.
16. Harada, T. and F. Taniguchi, *Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis*. Womens Health (Lond). 2010;6:27-35.
17. McCormack, P.L., *Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis*. Drugs, 2010;70:2073-88.
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;25:633-41.
19. Schindler, A.E., *Dienogest in long-term treatment of endometriosis*. Int J Womens Health. 2011;3:175-84.
20. Petraglia, F., et al., *Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment*. Arch Gynecol Obstet. 2012; 285:167-73.
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: 955-62.
23. Tan, D.A. and M.J.G. Almaria, *Postmenopausal endometriosis: drawing a clearer clinical picture*. Climacteric. 2018;21:249-255.
24. Endometrios Diagnostik, behandling och bemötande , SBU-rapport 277/2018.