FinOHTA

FinOHTAn raportti

19

2001

TERVEYDENHUOLLON MENETELMIEN ARVIOINTIYKSIKKÖ • FINNISH OFFICE FOR HEALTH CARE TECHNOLOGY ASSESSMENT

Endometrioosin aiheuttaman kivun hoito

STAKES

SOSIAALI- JA TERVEYSALAN TUTKIMUS- JA KEHITTÄMISKESKUS

FORSKNINGS- OCH UTVECKLINGSCENTRALEN FÖR SOCIAL- OCH HÄLSOVÅRDEN

NATIONAL RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTRE FOR WELFARE AND HEALTH

FinOHTA
TERVEYDENHUOLLON MENETELMIEN ARVIOINTIYKSIKKÖ
FINNISH OFFICE FOR HEALTH CARE TECHNOLOGY ASSESSMENT

Endometrioosin aiheuttaman kivun hoito

Marjaleena Setälä
Ritva Hurskainen
Minna Kauko
Erkki Kujansuu
Aila Tiitinen
Sirkku Vuorma
Marjukka Mäkelä

FinOHTAn raportti 19
2001

Kirjoittajat:

Marjaleena Setälä, LL, erikoislääkäri, TYKS
Ritva Hurskainen, LT, erikoislääkäri, Stakes
Minna Kauko, ylilääkäri, PKSHP
Erkki Kujansuu, dosentti, osastonylilääkäri, TAYS
Aila Tiitinen, dosentti, osastonylilääkäri, HUS
Sirkku Vuorma, LL, tutkija, Stakes
Marjukka Mäkelä, tutkimusprofessori, FinOHTA/Stakes

Lausunnonantajat:

Pirkko Brusila, erikoislääkäri, Väestöliitto, Hki
Risto Erkkola, professori, TYKS
Esko Harju, tiedottajalääkäri, FinOHTA/Stakes
Maritta Hippeläinen, erikoislääkäri, KYS
Tuomo Kalliola, erikoislääkäri, Keski-Suomen keskussairaala
Arja Kuronen, erikoislääkäri, Keski-Suomen keskussairaala
Tapio Ranta, ylilääkäri, Päijät-Hämeen keskussairaala

Stakesin monistamo
Helsinki 2001

ISBN 951-33-0533-3
ISSN 1239-6273

Raportti on luettavissa internetissä osoitteessa *http://www.stakes.fi/finohta/*

TIIVISTELMÄ

Marjaleena Setälä, Ritva Hurskainen, Minna Kauko, Erkki Kujansuu, Aila Tiitinen, Sirkku Vuorma ja Marjukka Mäkelä

Endometrioosin aiheuttaman kivun hoito

FinOHTAn raportti 19/2001. Stakes / FinOHTA, Helsinki 2001. ISBN 951-33-0533-3 ISSN 1239-6273
Raportti on luettavissa internetissä osoitteessa *http://www.stakes.fi/finohta/*

Endometrioosi on hedelmällisessä iässä olevien naisten sairaus, joka aiheuttaa kroonista kipua ja heikentää elämänlaatua. Sen hoitoon käytetään runsaasti terveydenhuollon voimavaroja. Tämä systemaattinen kirjallisuuskatsaus kokoaa nykytiedon endometrioosiin liittyvän kivun hoidosta.

Raportin kulmakivenä ovat Cochrane-katsaukset hormonilääkkeiden ja kohdun kipuhermotuksen katkaisun vaikutuksista. Niiden lisäksi etsittiin Medline-tietokannasta julkaisuja, jotka käsittelivät tulehduskipulääkkeiden, leikkaukseen liitetyn hormonihoidon sekä endometrioosin kirurgisen hoidon tehoa. Kirurgisesta hoidosta on otettu mukaan myös satunnaistamattomia tutkimuksia. Raportissa on arvioitu 53 satunnaistettua ja 17 muuta tutkimusta.

Tulehduskipulääkkeet helpottavat endometrioosiin liittyviä kuukautiskipuja. Hormonitoimintaan vaikuttavista lääkkeistä jatkuva peroraalinen 100 mg:n medroksiprogesteroniasetaatin päiväannos vähentää kipuoiretta, mutta hoitoon liittyy melko paljon sivuvaikutuksia. Progesteronihoito ei tehoa syklisesti käytettynä. Ehkäisypillerit vähentävät kipuoiretta lyhyessä seurannassa lähes yhtä hyvin kuin gonadotropiinien vapautumista estävät lääkkeet (GnRH-agonistit). GnRH-agonistit ja danatsoli vähentävät kipua, mutta ne aiheuttavat paljon sivuvaikutuksia, joiden vuoksi potilaat saattavat keskeyttää hoidon. Täydentävä hormonihoito (add-back-hoito) vähentää GnRH-agonisti-hoidon sivuvaikutuksia, vaikka vaikutus kipuoireisiin säilyy. Sopivan GnRH-agonistiannoksen määrästä on vähän tutkimustietoa. Vaikka tulehduskipulääkkeet ja hormonitoimintaan vaikuttavat lääkkeet helpottavat endometrioosin aiheuttamia kipuoireita, ne eivät juuri vaikuta endometrioositaudin kulkuun. Lääkityksen lopettamisen jälkeen kipuoireet palaavat usein nopeasti.

Endometrioosin kirurginen hoito poistaa kipuoireita ja tuottaa lääkitystä pysyvämpiä hoitotuloksia. Endometrioosimuutosten poisto tähystyskirurgialla on tehokas hoito lievään (stage I–II) tautiin liittyvien kipuoireiden hoidossa. Endometrioomien kirurginen poisto vähentää kipua; tärkeintä niiden hoidossa on endometrioosikudoksen täydellinen poisto. Pelkkä endometrioomen tyhjennys johtaa aina nopeaan uusiutumiseen. Syvien endometrioosipesäkkeiden kirurginen poisto helpottaa kipuoiretta ja vaikutus voi kestää vuosia. Kohdun kiputuntemuksia välittävien hermojen katkaisu ei lisää kirurgisen hoidon tehoa. Kohdun ja munasarjojen poiston merkitystä endometrioosiin liittyvän kivun hoidossa on tutkittu vähän. Endometrioosin kirurginen hoito vaatii paljon kokemusta.

Leikkausta edeltävän lääkehoidon hyödystä endometrioosiin liittyvän kivun hoidossa ei tiedetä tarpeeksi. Leikkauksen jälkeen annettu kuuden kuukauden progestiini-, ehkäisypilleri-, danatsoli- tai GnRH-agonisti-hoito lykkää oireiden uusiutumista.

Suomessa endometrioosia hoidetaan aktiivisesti kaikissa sairaaloissa, joissa on naistentautien osasto. Hoitokäytännöt ovat muuten melko yhtenevät, mutta laaja-alaisen endometrioositaudin ja rektovaginaalisen endometrioosin hoidot vaihtelevat huomattavasti. Vaikean endometrioosin asiantunteva kirurginen hoito ei ole kaikkien potilaiden ulottuvilla.

Leikkaus on ensisijainen hoito, kun epäillään vaikeaa endometrioosia tai kipuoireet ovat voimakkaat. Leikkauksen jälkeen voidaan aloittaa kuuden kuukauden postoperatiivinen lääkehoito. Kun epäillään lievää endometrioosia eikä potilaalla ole vaikeita kipuoireita, voidaan ensisijaiseksi hoidoksi valita hormonitoimintaan vaikuttava lääkitys tai tulehduskipulääkkeet. Lääke valitaan yksilöllisesti mm. potilaan iän ja ehkäisytarpeen perusteella. Jos ensimmäisestä lääkkeestä ei ole hyötyä, harkitaan siirtymistä kirurgiseen hoitoon. Hoitojen jälkeen on hyvä arvioida tilanne uudestaan ja suunnitella jatkohoito.

ABSTRACT

Marjaleena Setälä, Ritva Hurskainen, Minna Kauko, Erkki Kujansuu, Aila Tiitinen, Sirkku Vuorma ja Marjukka Mäkelä

Treatment of pain caused by endometriosis

FinOHTA Report 19/2001. Finnish Office for Health Care Technology Assessment FinOHTA / National Research and Development Centre for Welfare and Health STAKES. Helsinki, Finland 2001. ISBN 951-33-0533-3 ISSN 1239-6273

Endometriosis is a disease of women in their fertile years. It causes chronic pain, lowers the quality of life and requires substantial care resources. This systematic literature review collects present knowledge on treating endometriosis-linked pain.

As a cornerstone of the report are the Cochrane reviews on the effects of hormonal therapy and of surgical interruption of pelvic nerve pathways. In addition, we searched Medline for studies on the use of nonsteroidal anti-inflammatory analgesics (NSAIDs), preoperative and postoperative hormone therapy and surgical treatment of endometriosis. Regarding surgery, we also included non-randomised studies. For this report we evaluated 53 randomised and 17 non-randomised studies.

NSAIDs decrease menstrual pain linked to endometriosis. Among hormonal drugs, a continuous peroral daily dose of 100 mg medroxyprogesterone acetate reduces pain but produces quite many side effects. Progesterones are not effective as cyclical therapy. Contraceptive drugs decrease pain over short periods almost as well as gonadotropin releasing hormone agonists (GnRH-agonists). GnRH-agonists and danazole decrease pain, but patients often discontinue using these drugs due to side effects. Supplementary hormone therapy (add-back-therapy) decreases the side effects of GnRH-agonists while the effect on pain remains. Little data exist on the optimal dosage of GnRH-agonists. Although the NSAIDs and hormonal drugs suppress the pain caused by endometriosis, they have little effect on the progression of the disease. After discontinuing medication, the pain often returns rapidly.

The surgical treatment of endometriosis removes pain, producing more lasting effects than drugs do. Laparoscopic removal of endometrial tissue is an effective treatment for pain related to stage I–II endometriosis. The surgical removal of endometriomas reduces pain; the most important factor is complete removal of endometrial tissue. Mere evacuation of an endometrioma always results in rapid recurrence. The removal of deep tissue colonies relieves pain and the effect may last for years. Surgical interruption of pelvic nerve pathways does not increase the effectiveness of surgery. The effect of hysterectomy or ovarectomy on endometriosis with pain has been studied little. The surgical treatment of endometriosis requires much experience.

Not enough is known about the benefit of preoperative hormone therapy for pain caused by endometriosis. A postoperative six-month treatment with progestins, contraceptives, danazole or GnRH-agonists delays symptom recurrence.

All Finnish hospitals with a department of gynecology treat endometriosis actively. The treatment patterns are otherwise quite similar, but approaches on extensive and rectovaginal endometriosis vary widely. Expert surgical treatment is not available to all patients with endometriosis.

Surgery is a justified first choice in cases of severe endometriosis or intensive pain. After operation the postoperative medication can be prescribed for six months. When the disease seems to be mild and the patient does not have problematic pain, the first choice of treatment is hormonal therapy or nonsteroidal anti-inflammatory analgesics. Medication is selected individually, based on the patient's age and need for contraception etc. If the first line of treatment is ineffective, surgical interventions are considered. After treatments, it is useful to re-evaluate the situation and plan the follow-up.

ESIPUHE

Endometrioosi on yksi tutkituimpia gynekologisia sairauksia, josta kolmen viime vuosikymmenen aikana on julkaistu yli 6 500 artikkelia. Tästä huolimatta useat tautiin liittyvät ongelmat ovat edelleen ratkaisematta. Miksi joillakin naisilla retrogradinen menstruaatio johtaa endometrioosiin, mutta useimmilla ei? Onko endometrioosilla useita syntytapoja ja mikä säätelee sen leviämistä? Miksi joillakin naisilla endometrioosi esiintyy lievänä ja toisilla käyttäytyy lähes pahanlaatuisen kasvaimen tavoin? Tiedetään kuitenkin, että endometrioosikudoksen kasvu riippuu estrogeenista, joten taudin leviäminen päättyy vaihdevuosien tultua.

Endometrioosi on potilaalle usein merkittävä haitta. Sen aiheuttamat kivut voivat häiritä päivittäistä elämää. Tauti on myös tavallinen naisilla, joilla on lapsettomuusongelma. Suomeen perustettiinkin viime vuonna potilasyhdistys, joka on verkottunut kansainväliseen kattojärjestöön. Taudin yleisyydestä ja sen aiheuttamasta haitasta huolimatta endometrioosin hoitoja koskevat käsitykset ovat yhä ristiriitaisia. Hoitotutkimukset ovat yleensä olleet lyhytkestoisia ja aineistot pieniä. Tutkijoilla on kuitenkin sellainen käsitys, että hormonihoitojen tulokset ovat yleensä ohimeneviä ja endometrioosi uusiutuu nopeasti hoidon lopettamisen jälkeen. Kirurgisen hoidon vaikuttavuus saattaa olla parempi, mutta endometrioosi voi uusiutua myös kirurgisen hoidon jälkeen.

FinOHTAn ja TYKSin yhteistyönä valmistunut endometrioosia koskeva selvitystyö on näistä syistä erittäin aiheellinen. FinOHTA on onnistunut keräämään työryhmään kokeneita gynekologiasiantuntijoita. Kirjallisuuskatsauksen lisäksi ryhmä on selvittänyt laajasti suomalaisia hoitokäytäntöjä eri sairaalatasoilla. Raportissa joudutaan toteamaan, että todella hyvin tehtyjä, hoitojen vaikuttavuutta mittaavia satunnaistettuja tutkimuksia on erittäin vähän. Parhaaseen saatavilla olevaan näyttöön perustuen ryhmä on kuitenkin työstänyt ehdotuksen hoitolinjoiksi kipuoireisessa endometrioosissa.

Työryhmä ja varsinkin naistentautien erikoislääkäri Marjaleena Setälä raportin päälaatijana ansaitsevat työstään erityisen kiitoksen. Kaikkien endometrioosia hoitavien yksiköiden ja lääkäreiden tulisi tutustua tähän FinOHTAn raporttiin. Tavoitteena on luonnollisesti endometrioosin hoidon tehostaminen tutkimukseen perustuvien käytäntöjen avulla. Mikäli raportti stimuloi endometrioosia koskevaa tutkimusta, se on täyttänyt toisen tärkeän tehtävänsä.

Risto Erkkola
Professori, ylilääkäri
Naistenklinikka, TYKS

Sisällys

TIIVISTELMÄ I

ABSTRACT II

ESIPUHE III

SANASTO VI

1. JOHDANTO 1

2. SELVITYKSEN TOTEUTUS 2

3. ENDOMETRIOOSI TAUTINA 3

4. ENDOMETRIOOSIN EPIDEMIOLOGIA JA ENDOMETRIOOSILLE ALTISTAVAT TEKIJÄT 5

5. ENDOMETRIOOSIIN LIITTYVÄT OIREET JA LÖYDÖKSET 6

5.1 OIREET 6

5.2 LÖYDÖKSET 7

6. ENDOMETRIOOSIN DIAGNOOSI JA LUOKITUS 8

7. ENDOMETRIOOSIN HOITO 9

7.1 LÄÄKEHOITO 9

7.2 KIRURGINEN HOITO 18

7.3 PRE- JA POSTOPERATIIVINEN LÄÄKEHOITO 24

8. ENDOMETRIOOSIN UUSIUTUMINEN 26

9. YHTEENVETO 28

10. HOITOSUOSITUS 30

11. KIPUOIREISEN ENDOMETRIOOSIN HOITO SUOMESSA 33

11.1 YHTEENVETO HOITOKÄYTÄNNÖISTÄ 42

LÄHTEET 43

LIITTEET 50

SANASTO

Add-back-hoito	Täydentävä hormonihoito, jota käytetään ehkäisemään GnRH-agonistien sivuvaikutuksia
CI	Confidence interval, luottamusväli
Cochrane-katsaus	Cochrane-yhteistyössä tuotettu systemaattinen kirjallisuuskatsaus
Diatermia	Suurtaajuisen vaihtovirran käyttäminen kudosten tuhoamiseen
Endometriooma	Endometrioosin aiheuttama paksuseinäinen nesterakkula munasarjassa
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone.Hormoni, joka vapauttaa aivolisäkkeestä munasarjaa aktivoivia hormoneja.
GnRH-agonisti	Synteettinen hormoni, joka vaikuttaa hypotalamuksen erittämän GnRH-hormonin tavoin
Laparoskopia	Vatsaontelon tähystys, joka voi sisältää leikkauksen tai olla pelkästään tutkimusleikkaus
Laparotomia	Vatsaontelon avoleikkaus
Laservaporisaatio	Laservalon käyttäminen kudosten tuhoamiseen höyrystämällä
LUNA	Laparoscopic uterine nerve ablation, kohdun kiputuntemuksia välittävä hermopunos katkaistaan osittain katkaisemalla kohturistiluusiteet
Luteaalivaihe	Munasarjakierron vaihe, jonka aikana munasarjassa on keltarauhashormoneja erittävä keltarauhanen
Metaplasia	Kudoksen muuntuminen toisentyyppiseksi, esiintymispaikalleen vieraaksi kudokseksi
Menopaussi	Kuukautisten loppuminen vaihdevuosi-iässä
MPA	Medroksiprogesteroniasetaatti, luonnollisen keltarauhashormonin tapaan vaikuttava synteettinen hormonivalmiste
OR	Odds ratio, vedonlyöntisuhde, ilmiön ilmaantumistodennäköisyyden suhde ilmaantumattomuuden todennäköisyyteen
Progestiini	Luonnollisen keltarauhashormonin tavoin vaikuttava synteettinen hormonivalmiste
Retrogradinen menstruaatio	Kuukautisten aikana kohdun limakalvoa kulkeutuu munatorvien kautta vatsaonteloon
PSN	Presakraalinen neurektomia, kohdun kiputuntemuksia välittävän hermopunoksen katkaisu ristiluun edestä
rAFS-luokitus	Revised American Fertility Society classification, endometrioosin vaikeusasteen luokitus
Stage	Taudin vaikeusasteen luokka
WMD	Weighted mean difference, painotetut keskiarvon erot

1. JOHDANTO

Endometrioosissa kohdun limakalvon kaltaista kudosta esiintyy kohtuontelon ulkopuolella. Tautia esiintyy 2–7 %:lla naisista, ja se voi aiheuttaa kipuoireita ja lapsettomuutta. Endometrioosiin liittyvät kipuoireet voivat pahimmillaan haitata päivittäistä elämää ja johtaa toistuviin poissaoloihin työpaikalta. Endometrioosiin usein liittyvä lapsettomuus voi olla suuri ongelma parisuhteelle, ja endometrioosi on yksi yleisimpiä syitä hedelmöityshoidoille.

Endometrioosiin ei ole parantavaa hoitoa, koska sen aiheuttajaa ei tunneta. Tautia hoidetaan sekä kirurgisesti että hormonitoimintaan vaikuttavilla lääkkeillä; näin pyritään helpottamaan oireita ja poistamaan endometrioosimuutoksia. Tauti aiheuttaa runsaasti sairaalahoitoja. Endometrioosin uusiutuminen hoitojen jälkeen on yleistä, ja osa potilaista joutuu toistuviin leikkauksiin ja hormonihoitoihin.

Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirissä oli kiinnitetty huomiota endometrioosin hoidon aiheuttamaan kuormitukseen ja keskusteltu yhtenäisten hoitolinjojen luomisesta. Eri hoitomenetelmien tuloksista ei kuitenkaan ollut riittävästi tietoja. Sairaanhoitopiirin ja FinOHTAn neuvotteluissa todettiin hyödylliseksi käynnistää yhteishanke endometrioosin hoitojen vaikuttavuuden selvittämiseksi. Tavoitteena oli arvioida käytetyt hoitomenetelmät yhtenevästi ja saattaa tulokset laajasti Suomen terveydenhuollon käyttöön. Hankkeen toteuttajaksi pyydettiin erikoislääkäri Marjaleena Setälä TYKS:sta. Selvitykseen liitettiin kysely endometrioosin hoidon toteutuksesta suomalaisissa sairaaloissa.

Selvitystyön tueksi asetettiin asiantuntijaryhmä, jonka jäseniksi pyydettiin LKT, ylilääkäri Minna Kauko (PKSHP), dosentti, osastonylilääkäri Erkki Kujansuu (TAYS), dosentti, osastonylilääkäri Aila Tiitinen (HUS) ja LT, erikoislääkäri Ritva Hurskainen (Stakes) sekä LL, tutkija Sirkku Vuorma (Stakes). Puheenjohtajana toimi tutkimusprofessori Marjukka Mäkelä. Raportin luonnoksesta pyydettiin lausunnot viideltä naistentautien erikoislääkäriltä: Pirkko Brusilalta, Maritta Hippeläiseltä, Tuomo Kalliolalta, Arja Kuroselta ja Tapio Rannalta. Suomenkielisistä termeistä on keskusteltu Duodecimin kielentarkastajan, FM Risto Haaralan kanssa. Työn käytännön järjestelyistä huolehtivat projektisihteerit Heidi Anttila ja Aala Koski sekä yksikön sihteeri Terhi Ilonen. Kiitämme kaikkia työhön osallistuneita sujuvasta yhteistyöstä.

Raportissa keskityttiin tarkastelemaan endometrioosin aiheuttamien kipuoireiden hoitoa. Tavoitteena oli etsiä luotettavin tutkimustieto kipuoireisen endometrioosin hoidosta ja arvioida sen perusteella hoitojen vaikutusta kipuoireeseen. Johtopäätökset on ensisijaisesti pyritty tekemään satunnaistettujen tutkimusten perusteella. Endometrioosin aiheuttaman lapsettomuuden hoitoa ei tässä raportissa käsitellä.

2. SELVITYKSEN TOTEUTUS

Raportin lähteenä on käytetty Cochrane-katsauksia hormonitoimintaan vaikuttavien lääkkeiden sekä hermotuksen katkaisun vaikuttavuudesta kipuoireisen endometrioosin hoidossa (1-5). Näiden katsausten lisäksi Medline-tietokannasta etsittiin kunkin Cochrane-katsauksen tuoreimman päivityksen jälkeen julkaistut satunnaistetut tutkimukset käyttäen samaa hakustrategiaa kuin alkuperäisissä katsauksissa.

Tulehduskipulääkkeiden, pre- ja postoperatiivisen lääkehoidon ja kirurgisen hoidon vaikutuksista endometrioosiin liittyvään kipuoireeseen ei ole Cochrane-katsausta, joten tästä aiheesta lähdekirjallisuutta etsittiin tekemällä kirjallisuushaku koko Medline-tietokannasta keväällä 2001. Endometrioositutkimusten haku ja rajaus satunnaistettuihin tutkimuksiin tehtiin käyttäen edellä mainittua Cochrane-katsauksissa käytettyä hakustrategiaa. Näistä tutkimuksista etsittiin tulehduskipulääkkeitä koskevat artikkelit MESH-hakusanoilla "prostaglandin inhibitors", "prostaglandin antagonists" tai "cyclooxygenase-inhibitors" sekä pre- ja postoperatiivista hormonihoitoa koskevat artikkelit hakusanoilla "progestagens", "medroxyprogesterone", "dydrogesterone", "lynestrenol", "oral contraceptives", "danazol", "goserelin", "buserelin", "nafarelin", "leuprolide", "leuprorelin" tai "triptorelin". Kirurgista hoitoa koskevat artikkelit etsittiin hakusanoilla "laparoscopy", "laparotomy" tai "endoscopy".

Kirurgisen hoidon vaikuttavuudesta kipuoireisen endometrioosin hoidossa on julkaistu vain kaksi satunnaistettua tutkimusta. Siksi tätä raporttia varten käytiin lisäksi läpi kaikki Medline-tietokannassa olevat endometrioosin kirurgista hoitoa käsittelevät satunnaistamattomat tutkimukset. Ne etsittiin hakusanoilla "endometriosis", "laparoscopy", "laparotomy" tai "endoscopy". Alun perin ajattelimme valita näistä tutkimuksista raporttia varten ne, joissa käytetty kipuoireen arviointiskaala oli ilmoitettu, tutkimuksessa oli vähintään 30 potilasta ja seurannan pituus hoidon jälkeen oli vähintään 12 kuukautta. Tällaisia tutkimuksia ei kuitenkaan löytynyt. Tämän jälkeen tutkimuksista valittiin ne, joissa kipuskaalaa oli käytetty ja potilaita oli hoidon jälkeen seurattu.

Koska endometrioosin hoitokäytännöistä Suomessa on vähän tutkimustietoa, on tähän raporttiin liitetty kysely kipuoireisen endometrioosin hoitokäytännöistä Suomessa. Kysely tehtiin keväällä 2001. Lisäksi endometrioosin hoitokäytäntöjä selvitettiin Stakesin hoitoilmoitusrekisteristä kahden vuoden ajalta (1989-1999).

3. ENDOMETRIOOSI TAUTINA

Endometrioosi eli kohdun limakalvosirottuma on sairaus, jossa kohdun limakalvon kaltaista kudosta todetaan pesäkkeinä kohtuontelon ulkopuolella, yleisimmin vatsaontelossa. Pesäkkeitä voidaan todeta kohdun ja sen sivuelinten, suoliston, virtsarakon ja vatsaontelon seinämien pinnalla olevalla vatsakalvolla. Endometrioosipesäkkeitä on hyvin harvoin tavattu myös vatsaontelon ulkopuolella, kuten keuhkoissa ja keskushermostossa.

Endometrioosi-nimitystä käytetään hyvin erilaisten tautimuotojen yhteydessä. Lievimmissä endometrioosin muodoissa todetaan vatsakalvolla pinnallisia, muutaman millimetrin läpimittaisia pesäkkeitä. Pesäkkeitä saattaa olla vain muutamia tai niitä voi olla sirottuneena vatsakalvolle koko pikkulantion alueella. Syvät endometrioosipesäkkeet voivat kasvaa vatsakalvon alaisiin kudoksiin ja läpi emättimen, suolen tai virtsarakon seinämän. Munasarjoissa endometrioosia voi esiintyä pinnallisina pesäkkeinä munasarjoja verhoavalla vatsakalvolla tai usean senttimetrin läpimittaisina, paksuseinäisinä nesterakkuloina eli endometrioomina. Vaikeampiin endometrioosin muotoihin liittyy usein vahvaa kiinnikemuodostusta munatorvien ja munasarjojen ympärillä sekä vatsaontelon pohjalla. Kiinnikkeet voivat suuresti muuttaa pikkulantion anatomiaa.

Endometrioosin aiheuttajaa ei tunneta, mutta taudin syntymekanismista on esitetty useita teorioita. Vanhin teorioista on 1900-luvun alusta ja sen mukaan endometrioosi syntyisi vatsakalvon muuttuessa metaplasian kautta endometrioosiksi (metaplasiateoria) (6). Toisen teorian mukaan endometrioosi syntyy kohdun limakalvosta, jota kulkeutuu kuukautisten aikana vatsaonteloon munatorvia pitkin (retrogradinen menstruaatio, implantaatioteoria) (7). Induktioteoria yhdistää edelliset syntymekanismit siten, että vatsaonteloon kulkeutunut kohdun limakalvo käynnistäisi muutoksen, jonka seurauksena vatsakalvo muuttuisi endometrioosipesäkkeiksi (8, 9). Endometrioosisolukkoa on löydetty imuteistä ja verenkierrosta, mikä saattaa selittää vatsaontelon ulkopuolisten pesäkkeiden esiintymisen.

Nisolle ja Donnez esittivät vuonna 1997, että vatsakalvon endometrioosi, endometrioomat ja rektovaginaalinen endometrioosi (syvä endometrioosipesäke emättimen ja peräsuolen välissä) syntyisivät eri tavoilla (10). Vatsakalvon endometrioosi syntyy heidän mukaansa kohdun limakalvosta, jota siirtyy kuukautisten aikana munatorvien kautta vatsaonteloon. Munasarjojen endometrioomat syntyisivät munasarjan pinnan solukerroksen tunkeutuessa munasarjan sisään. Munasarjakudoksen sisään tunkeuduttuaan pintasolukerros muuttuisi tuntemattomien tekijöiden vaikutuksesta metaplasian kautta endometrioosikudokseksi. Rektovaginaalinen endometrioosi puolestaan olisi adenomyoottinen pesäke, joka kehittyy solumuutoksen kautta sikiöaikaisen Müllerin tiehyen jäännöksistä.

Kohdun limakalvoa kulkeutuu kuukautisten aikana vatsaonteloon lähes jokaisella naisella, jolla munatorvet ovat avoimet (11). Kaikilla naisilla ei kuitenkaan todeta endometrioosia. Oletetaan, että elimistön normaali puolustusmekanismi tuhoaa vatsaonteloon kulkeutuneen kohdun limakalvon (12). Solujen tuhoamiseen osallistuvien valkosolujen toiminta on endometrioosipotilailla todettu heikentyneeksi,

ja tätä on epäilty syyksi siihen, että heillä kohdun limakalvon solut ehtivät kiinnittyä vatsakalvolle (13, 14).

Kliinisten havaintojen perusteella endometrioosia pidetään estrogeenistä riippuvaisena sairautena. Tätä olettamusta tukee se, että endometrioosia tavataan hyvin harvoin ennen sitä, kun munasarjat alkavat toimia syklisesti (kuukautiset alkavat), tai sen jälkeen, kun munasarjojen toiminta on loppunut (menopaussi). Lisäksi endometrioosi useimmiten surkastuu, jos munasarjat poistetaan kirurgisesti tai jos elimistön estrogeenitaso laskee hormonilääkityksen vuoksi. Endometrioosikudoksessa on havaittu estrogeeni- ja progesteronireseptoreita, mutta niiden määrä ja esiintyminen kuukautiskierron aikana on erilainen kuin kohdun limakalvolla (10).

Viime vuosina on julkaistu useita artikkeleita erilaisten kasvutekijöiden ja solun adheesiomolekyylien osuudesta endometrioosin patogeneesissä (12). Endometrioosin lopullinen syntymekanismi on kuitenkin edelleen epäselvä.

4. ENDOMETRIOOSIN EPIDEMIOLOGIA JA ENDOMETRIOOSILLE ALTISTAVAT TEKIJÄT

Endometrioosin yleisyyttä väestössä on arvioitu erilaisissa tutkimusasetelmissa (15). Amerikkalaisten sairaaloiden poistoilmoitusten perusteella lyhytaikaiseen sairaalahoitoon joutuneista naisista kuudella prosentilla oli päädiagnoosina endometrioosi. Kaikista gynekologisista sairaalahoitojaksoista 10 %:ssa ensimmäinen diagnoosi oli endometrioosi. Sterilisaatioon tulleista naisista 2–4 %:lla todettiin endometrioosi, mutta se oli lähes aina vähäistä tai lievää. Muista syistä kuin sterilisaation vuoksi tehdyissä laparoskopioissa endometrioosia todettiin 30 %:lla. Leikkauspotilaat eivät edusta koko väestöä ja tällä perusteella endometrioosin yleisyyden arviointi on vaikeaa.

Kahdessa yhdysvaltalaisessa ja yhdessä englantilaisessa väestötutkimuksessa arviot endometrioosin esiintyvyydestä vaihtelivat 2 %:n ja 7 %:n välillä (16–18). Tutkimusten rajoituksena oli kuitenkin se, ettei endometrioosia ole pyritty diagnosoimaan aktiivisesti. Tutkimuksissa oli käytetty erilaisia endometrioosin määritelmiä ja diagnostisia kriteerejä, mikä vaikeuttaa esiintyvyyden arviointia.

Ikä on selvästi yhteydessä endometrioosin esiintyvyyteen. Esiintyvyys lisääntyy iän myötä ja on suurinta 40–44-vuotiailla naisilla. Rodun tai sosioekonomisen aseman yhteyttä endometrioosiriskiin ei ole osoitettu. Endometrioosipotilailla on lyhyemmät kuukautiskierrot sekä pidemmät ja runsaammat vuodot kuin muilla naisilla, mutta tulokset ovat jonkin verran ristiriitaisia. Endometrioosin riski pienenee synnytysten määrän myötä. Elämäntapojen on ajateltu muuttavan endometrioosin riskiä: tupakointi ja runsas liikunta saattavat pienentää sitä, sen sijaan kahvi ja alkoholi saattavat lisätä sitä. Näiden tekijöiden biologinen tausta on kuitenkin epävarma ja tulokset ovat osin ristiriitaisia.

Endometrioosilla on mahdollisesti geneettinen tausta. Vahvin todiste tästä on se, että endometrioosipotilaiden ensimmäisen asteen sukulaisilla on seitsenkertainen tautiriski suhteessa endometrioosipotilaiden miesten sisariin tai muihin verrokkeihin (19–21). Tapaus-verrokki-asetelmissa on epävarmuustekijöitä, mutta eri tutkimusten tulokset ovat kuitenkin olleet yhtenevät. Sisaruksilla endometrioosi alkaa yleensä samassa iässä, mikä sopii paremmin yhteiseen geneettiseen tekijään kuin samanaikaiseen altistavaan tekijään (22). Identtisillä kaksosilla on raportoitu yhtenevyyttä endometrioosin esiintyvyydessä, vaikka laajoja kaksostutkimuksia ei aiheesta olekaan (23). Endometrioosin esiintyminen suvuittain sopisi parhaiten monitekijäiseen alttiuteen.

5. ENDOMETRIOOSIIN LIITTYVÄT OIREET JA LÖYDÖKSET

5.1 Oireet

Endometrioosiin liittyvistä oireista ja löydöksistä yleisimpiä ovat lantionalueen kipuoireet ja lapsettomuus. Tyypillisin endometrioosiin liittyvä kipuoire on vaikea kuukautiskipu. Endometrioosia on syytä epäillä, jos aiemmin kivuttomat kuukautiset muuttuvat kivuliaiksi tai jos kivut muuttuvat selvästi aiempaa voimakkaammiksi. Kuukautiskivut saattavat alkaa useita päiviä ennen vuodon alkua. Myös kuukautiskierron ajankohdasta riippumattomia lantion alueen ajoittaisia kipuja sekä yhdyntäkipuja saattaa esiintyä. Yhdyntä ilman kipulääkitystä saattaa olla mahdotonta. Tyypillisesti kipuoireet pahenevat kuukautisten aikana. Kuukausittain, jopa viikoittain esiintyvä voimakas kipu hankaloittaa elämää, heikentää työkykyä ja elämänlaatua.

Syvät pesäkkeet emättimen ja peräsuolen välissä (rektovaginaalinen endometrioosi) tai suoliston seinämässä aiheuttavat usein kuukautis- ja yhdyntäkipujen lisäksi suolioireita. Kuukautisten aikana voi olla ripulia, ummetusta, ulostusvaikeutta tai jopa verenvuotoa ulostamisen yhteydessä. Oireiden taustalla voi olla aktiivinen endometrioosi tai endometrioosin arpeutumisen aiheuttama suolen normaalin toiminnan häiriintyminen. Ääritapauksessa suoleen liittyvä endometrioosi tai sen arpi voi tukkeuttaa suolen osittain tai täydellisesti. Pitkään jatkuessaan tauti voi aiheuttaa niin laaja-alaista arpi- ja kiinnikemuodostusta, että kohtu ja munasarjat takertuvat kiinni toisiinsa ja niitä ympäröiviin elimiin, suolistoon ja virtsarakkoon sekä vatsaontelon seinämiin.

Virtsarakon päällä tai sen seinämässä sijaitsevat pesäkkeet voivat aiheuttaa virtsaamiskipuja, tiheävirtsaisuutta ja joskus myös verivirtsaisuutta. Lantionpohjan syvät pesäkkeet voivat tukkia virtsajohtimen ja johtaa munuaisaltaan laajenemiseen ja munuaisen toiminnan häiriintymiseen.

Endometrioosin ja kivun välistä suhdetta on vaikea tutkia, koska endometrioosin luonnollista taudinkulkua ei tunneta. Kaikilla endometrioosipotilailla ei ole kipuja ja joskus laaja-alainen endometrioosi löytyy sattumalta kivuttomalta potilaalta. Toisaalta potilaalla saattaa olla vaikea kipuoire, mutta tutkimuksissa löytyy vain lieviä endometrioosimuutoksia.

Vercellini ym. ovat julkaisseet kaksi työtä endometrioosiin liittyvistä kivuista (24, 25). Kummankin tutkimuksen potilailla oli esiintynyt kipuoireita yli kuuden kuukauden ajan. Kuukautiskipuja esiintyi 84–98 %:lla endometrioosin sijainnista riippuen, eniten niillä, joilla oli emättimen endometrioosia (rektovaginaalinen endometrioosi) tai endometrioosia sekä vatsakalvolla että munasarjoissa. Yhdyntäkipuja oli eniten potilailla, joilla oli emättimen endometrioosia tai tyypillisiä vatsakalvon endometrioosipesäkkeitä (mustat pesäkkeet). Kuukautisista riippumattomat lantion alueen kivut eivät liittyneet mihinkään tiettyyn endometrioosin muotoon.

Koninckx ym. ja Cornillie ym. totesivat endometrioosipesäkkeen syvyyden olevan merkitsevin kipujen esiintymistä ennustava tekijä (26, 27). Endometrioomien merkitystä kipuoireen aiheuttajana on vaikea tutkia, koska endometriooma on harvoin ainoa endometrioosilöydös (28). Endometrioosiin liittyvien kiinnikkeiden yhteydestä kipuoireiden esiintymiseen ei toistaiseksi ole tutkimustietoa.

Primaarisiin kuukautiskipuihin liittyy prostaglandiinien lisääntynyt tuotanto. Endometrioosipotilailla aikaisemmin kivuttomat tai vähäoireiset kuukautiset muuttuvat kivuliaiksi (sekundaariset kuukautiskivut). Heillä on todettu kohonneita prostaglandiinipitoisuuksia vatsaontelonesteessä ja prostaglandiinien epäillään olevan yhteydessä myös endometrioosiin liittyviin kuukautiskipuihin (29).

Kipujen ohella lapsettomuus on toinen merkittävä endometrioosiin liittyvä ongelma. Endometrioosipesäkkeet ja -kiinnikkeet voivat vaurioittaa munatorvia ja munasarjoja ja aiheuttaa mekaanisen esteen hedelmöittymiselle. Endometrioosiin voi liittyä lapsettomuutta, vaikka munatorvet olisivat avoimet ja munasarjat normaalit. Ilmeisesti endometrioosi heikentää hedelmöittymistä myös muilla mekanismeilla, joita ei vielä täysin tunneta.

5.2 Löydökset

Tyypillisiä endometrioosiin viittaavia löydöksiä ovat kohdun ympärillä sijaitsevien tukisiteiden ja lantion pohjan aristus. Emättimen ja peräsuolen välissä (rektovaginaalinen endometrioosi) ja vatsaontelon pohjalla sijaitsevat endometrioosipesäkkeet voivat olla tunnettavissa sisätutkimuksessa. Joskus rektovaginaalinen endometrioosi voi kasvaa emättimen seinämän läpi ja näkyä sinertävänä pesäkkeenä. Suurentunut, aristava munasarja viittaa munasarjakystaan, joka voi olla endometriooma. Kiinnikemuodostus voi vähentää kohdun ja munasarjojen liikkuvuutta.

Emättimen kautta tehtävä ultraäänitutkimus täydentää gynekologista sisätutkimusta. Siinä voidaan erottaa endometrioomat melko tarkasti muista munasarjojen muutoksista (30). Myös magneettikuvauksella voidaan löytää endometriooma (31). Rektovaginaalinen endometrioosi voidaan todeta peräsuolen kautta tehtävällä ultraäänitutkimuksella, mutta löydöksen tulkinta vaatii kokemusta (32, 33).

Virtsateiden tai suoliston alueen endometrioosia epäiltäessä voidaan diagnostiikassa käyttää apuna tähystystutkimuksia ja varjoainekuvauksia. Samalla voidaan sulkea pois muut virtsarakon ja suoliston sairaudet.

Laboratoriokokeista ei yleensä ole hyötyä endometrioosin diagnostiikassa. Kasvainmerkkiaineista CA-125 voi olla koholla, mutta se ei ole endometrioosille spesifinen merkkiaine.

6. ENDOMETRIOOSIN DIAGNOOSI JA LUOKITUS

Endometrioosin diagnoosi tehdään näköhavainnon ja joskus myös koepalan perusteella, joten se vaatii kirurgisen toimenpiteen. Tavallisimmin endometrioosi todetaan vatsaontelon tähystysleikkauksella. Vaikeaa endometrioosia epäiltäessä voidaan menetelmäksi valita suoraan avoleikkaus (laparotomia).Toimenpiteeseen päädytään endometrioosiin sopivien oireiden tai löydösten perusteella. Joskus endometrioosi löytyy yllättäen oireettomalta potilaalta muun vatsaontelon alueen leikkauksen yhteydessä.

Endometrioosin diagnosoiminen vaatii koko vatsaontelon, erityisesti pikkulantion alueen, tarkan tutkimisen. Vatsakalvon endometrioosipesäkkeet jaetaan ulkonäkönsä perusteella kolmeen luokkaan: punaisiin, mustiin ja valkoisiin. Punaisiin ns. epätyypillisiin endometrioosipesäkkeisiin luokitellaan kirkkaat, vaaleanpunaiset ja punaiset pesäkkeet. Muutosten erottaminen ja löytäminen voi olla vaikeaa (34). Ns. tyypillisiksi endometrioosipesäkkeiksi kutsutaan vatsakalvon mustia pesäkkeitä. Valkoisiksi pesäkkeiksi luokitellaan arpiset pesäkkeet sekä vatsakalvon taskut ja puutosalueet.

Vatsakalvon endometrioosi on yleisin endometrioosin muoto (28). Eniten pesäkkeitä todetaan vatsaontelon pohjalla sekä kohdun tukisiteiden ja munasarjojen pinnalla (28, 35). Kiinnikkeitä on eniten munasarjojen ja kohdun leveän tukisiteen välillä sekä munatorvien ja paksunsuolen loppuosan ympärillä (35). Endometrioomat aiheuttavat munasarjan suurentumisen ja kiinnikemuodostusta sen ympärille (27). Syvien pesäkkeiden löytäminen vatsaontelon tähystyksessä on vaikeaa. Ainoa näkyvä muutos voi olla vatsakalvon kuroutuminen tai vatsaontelon pohjan umpeutuminen (27).

Endometrioosi jaetaan leikkauslöydösten perusteella neljään eri vaikeusasteeseen (stage I = minimaalinen, stage II = lievä, stage III = keskivaikea, stage IV = vaikea) (rAFS, revised American Fertility Society classification) (36). Luokituksen lähtökohtana oli raskauden todennäköisyyden ennustaminen eri vaikeusasteita sairastavilla potilailla (37). Stage I ja II -endometrioosissa on vatsakalvon pesäkkeitä ja kiinnikkeitä. Stage II -endometrioosissa muutoksia on enemmän ja laajemmalla alueella. Stage III ja IV -endometrioosissa on lisäksi endometrioomia ja paksuja kiinnikkeitä.

Vuonna 1996 American Society for Reproductive Medicine (aiemmin AFS) muodosti komitean arviomaan nykyisen luokituksen toimivuutta. Todettiin, että luokituksen perusteella ei voida ennustaa raskauden todennäköisyyttä (38). Luokitusta ei alun perin tehty kuvaamaan kivun esiintymistä, joten sen hyöty kipuoireisen endometrioosin ennusteen ja hoitotulosten arvioinnissa on puutteellinen (37). Havainnot kipuoireiden ja endometrioosin vaikeusasteen välillä ovat ristiriitaisia (25, 39, 40).

7. ENDOMETRIOOSIN HOITO

7.1 Lääkehoito

Endometrioosin lääkehoidot perustuvat kahteen eri vaikutusmekanismiin - prostaglandiinien muodostuksen estoon ja estrogeenitason laskuun.

Tulehduskipulääkkeet

Medline-tietokannasta löytyi kaksi satunnaistettua tutkimusta, joissa tutkittiin tulehduskipulääkkeiden tehoa endometrioosin aiheuttamien kipuoireiden hoidossa (41, 42). Molemmissa tutkimuksissa lääkkeen tehoa verrattiin lumelääkkeeseen.

Kauppilan ym. varhaisemmassa tutkimuksessa oli 18 potilasta, joilla oli lievä tai keskivaikea endometrioosi (41). Kaikilla potilailla oli kuukautiskipuja ja lantion alueen kipuja ennen kuukautisten alkua. Osalla potilaista oli lisäksi alaselkäkipuja (n = 15), yhdyntäkipuja (n = 12) ja kipua ulostamisen yhteydessä (n = 7). Asetyylisalisyylihapon (0,5 mg x 3), indometasiinin (25 mg x 3), tolfenaamihapon (200 mg x 3) ja lumelääkkeen (1tbl x 3) tehoa verrattiin kipuoireiden hoidossa kahden kuukautiskierron ajan. Lääkitys aloitettiin kuukautiskierron 20. päivänä ja sitä jatkettiin, kunnes kuukautiset loppuivat. Kipua mitattiin samalla asteikolla ennen lääkityksen aloitusta ja hoidon jälkeen. Kuukautisten aikana tolfenaamihappo lievitti kipuoireita paremmin kuin lumelääke. Ennen kuukautisia esiintyvien kipujen hoidossa mikään tulehduskipulääkkeistä ei ollut lumelääkettä tehokkaampi. Indometasiini ja asetyylisalisyylihappo aiheuttivat enemmän sivuvaikutuksia kuin tolfenaamihappo.

Kauppilan ja Rönnbergin tutkimuksessa oli 20 potilasta, joilla oli stage II-IV -endometrioosi ja kuukautiskivut (42). Naprokseenia (275 mg) verrattiin lumelääkkeeseen kipuoireiden hoidossa neljän kuukautiskierron ajan. Kukin potilas käytti sekä naprokseenia että lumelääkettä kahden kierron ajan. Potilaat aloittivat lääkityksen (aloitusannos 2 tablettia) huomatessaan ensimmäisen tuntemuksen kuukautiskivusta. Lääkitystä jatkettiin tarpeen mukaan kuukautisten ajan (suurin annos 4 tbl/vrk). Kivun voimakkuutta arvioitiin samalla asteikolla ennen hoitoa ja sen jälkeen. Naprokseenilla kuukautiskipu helpottui useammin ja paremmin kuin lumelääkkeellä. Kummankin lääkkeen sivuvaikutukset olivat vähäiset ja yhtäläiset.

Progestiinit

Jatkuvana hoitona suuret annokset progestiinia estävät gonadotropiinien eritystä, minkä seurauksena munasolun kehitys estyy, estrogeenin eritys vähenee ja kuukautiset jäävät pois. Progestiinien oletetaan vaikuttavan myös suoraan endometrioosipesäkkeisiin ja aiheuttavan niiden surkastumisen (43).

Cochrane-työryhmän (4) kirjallisuushaussa löytyi kaksi satunnaistettua tutkimusta progestiinien tehosta kipuoireisen endometrioosin hoidossa (44, 45). Katsaukseen otettiin mukaan kolmaskin tutkimus, jossa osa potilaista oli diagnostisen laparoskopian yhteydessä hoidettu kirurgisesti (46). Cochrane-katsaus on päivitetty viimeksi tammikuussa 2000.

Overton ym. tutkivat 62 naista, joilla oli laparoskopiassa todettu stage I tai II -endometrioosi (44). Potilaat satunnaistettiin kolmeen ryhmään, joista kontrolliryhmän potilaat saivat lumelääkettä (n = 19), ensimmäisen koeryhmän potilaat dydrogesteronia 40 mg/vrk (n = 23) ja toisen koeryhmän potilaat dydrogesteronia 60 mg/vrk (n = 20). Lääkitystä ei käytetty jatkuvana, vaan syklisesti luteaalivaiheessa 12 vrk:n ajan. Hoito kesti kuusi ja seuranta 12 kuukautta. Kummallakaan syklisesti käytetyllä dydrogesteroniannoksella ei todettu olevan lumelääkkeeseen verrattuna merkitsevästi parempaa tehoa kipuoireisiin (40 mg OR 0,70, 95 % CI 0,13–3,68 ja 60 mg OR 2,60, 95 % CI 0,48–14,06). Lääkkeiden tehoa endometrioosipesäkkeiden määrään ei tutkittu.

Vercellini ym. tutkivat 80 potilasta, joilla oli laparoskopiassa todettu stage I–IV -endometrioosi (45). Potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään. Koeryhmä (n = 40) sai pitkävaikutteista medroksiprogesteroniasetaattia (MPA) 150 mg lihakseen 3 kuukauden välein. Kontrolliryhmä (n = 40) sai ehkäisypilleriä yhdistettynä pieneen määrään danatsolia (etinyyliestradioli 0,02 mg + desogestreeli 0,15 mg + danatsoli 50 mg). Taukoviikon aikana potilaat eivät saaneet danatsolia. Hoidon kesto oli 12 kuukautta. Potilaita ei seurattu lääkityksen loppumisen jälkeen. Kipuoireista kysyttiin kuukautiskipujen, yhdyntäkipujen ja kuukautisiin liittymättömien lantion alueen kipujen esiintymistä. Molemmissa ryhmissä kaikki kipuarvot pienenivät merkitsevästi lähtötilanteeseen verrattuna. Neljä koeryhmän ja seitsemän kontrolliryhmän potilasta lopetti tutkimuksen sivuvaikutusten tai lääkkeen huonon tehon vuoksi. Sivuvaikutuksia oli merkitsevästi enemmän MPA:ta saaneilla potilailla (turvotus OR 4,04, 95 % CI 1,68–9,7 ja välivuodot OR 16,33, 95 % CI 6,8–39,19). Lääkkeiden vaikutusta endometrioosipesäkkeiden määrään ei tutkittu.

Telimaa ym. vertasivat, miten 100 mg/vrk MPA:ta (n = 18), 600 mg/vrk danatsolia (n = 16) ja lumelääke (n = 17) tehoavat endometrioosiin liittyviin kipuoireisiin (46). Tutkimuksessa oli mukana 59 potilasta, joista neljä lopetti tutkimuksen sivuvaikutusten ja neljä raskauden vuoksi. Hoitoaika oli kuusi kuukautta, ja kontrollilaparoskopia tehtiin kuuden kuukauden kuluttua lääkehoidon loppumisesta. Kipuoireista kysyttiin yhdyntäkipujen, alaselän kipujen, ulostamiskipujen, virtsaamiskipujen ja kuukautisiin liittymättömien lantion alueen kipujen esiintymistä. Kipuoireita mitattiin lisäksi kaikkien kipuoireiden summana.

Progestiinilla hoidetuilla potilailla todettiin merkitsevästi vähemmän kuukautisiin liittymätöntä lantion alueen kipua lumelääkettä saaneisiin verrattuna sekä hoidon lopussa että seurannan päättyessä kuusi kuukautta lääkityksen lopetuksen jälkeen (WMD -1,3, 95 % CI -1,64--0,97 ja WMD -0,85, 95 % CI -1,19--0,54). Myös

kaikkien kipujen summa oli progestiinia saaneilla potilailla merkitsevästi pienempi hoidon ja seurannan lopussa verrattuna lumelääkettä saaneisiin (WMD -5,2, 95 % CI -6,8--3,6 ja WMD -7,0, 95 % CI -8,6--5,4).

Vaikka progestiini tehosi lumelääkettä paremmin kipuoireisiin, ei tarkistusleikkauksessa kuusi kuukautta lääkityksen lopettamisen jälkeen (second-look laparoskopia) todettu merkitseviä eroja endometrioosin vaikeusasteessa (muutos rAFS-luvuissa) (WMD -0,58, 95 % CI -1,4-0,25).

Tutkimuksessa oli mukana myös ryhmä, jota hoidettiin danatsolilla (600 mg/vrk), eikä merkitseviä eroja progestiinin ja danatsolin tehossa kipuoireisiin todettu hoidon lopussa. Seurannan loppuessa kuusi kuukautta myöhemmin oli kaikkien kipuoireiden summa progestiinilla hoidetuilla potilailla merkitsevästi pienempi kuin danatsolia saaneilla (WMD -3,4, 95 % CI -4,8--1,9).

Verrattuna lumelääkkeeseen progestiinia saaneilla potilailla oli sivuvaikutuksina merkitsevästi enemmän aknea (OR 6,26, 95% CI 1,2-32,4) ja turvotusta (OR 13,9, 95 % CI 3,4-56,3). Sivuvaikutuksien esiintymisessä progestiinin ja danatsolin välillä ei ollut merkitseviä eroja.

Cochrane-katsauksen tuoreimman päivityksen jälkeen (1/2000) on julkaistu yksi satunnaistettu tutkimus, jossa tutkittiin MPA:n (50 mg/vrk, n = 50) tehoa lumelääkkeeseen (47). Tutkimuksen alkuperäisenä tarkoituksena oli tutkia lääkkeen tehoa raskauslukuihin. Potilailla oli vähintään kaksi vuotta kestänyt lapsettomuus. Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla ei ollut kipuoireita, eikä lääkkeen vaikutus kipuoireisiin ollut varsinainen tutkimusaihe. Hoito kesti 12 viikkoa ja tarkistusleikkaus tehtiin 2-12 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen. MPA (50 mg/vrk) ei vähentänyt kipuoireita tai endometrioosipesäkkeitä lumelääkettä paremmin eikä raskausluvuissa ollut eroja.

Ehkäisypillerit

Matala-annoksisia ehkäisypillereitä käytetään yleisesti endometrioosin hoidossa. Käyttö perustuu kliiniseen kokemukseen siitä, että ehkäisypillerit vähentävät kipuoireita osalla endometrioosipotilaista. Ehkäisypillereiden käytön aikana elimistössä on normaalia matalammat estrogeenipitoisuudet ja käytön oletetaan hidastavan ja estävän endometrioosipesäkkeiden kasvua ja uusiutumista sekä vähentävän retrogradista menstruaatiota. Ehkäisypillereitä käytetään endometrioosin hoidossa syklisesti (kolme viikkoa lääkitystä ja viikon tauko) tai jatkuvana lääkityksenä.

Cochrane-katsausta varten tehdyssä kirjallisuushaussa löytyi vain yksi tutkimus, jossa syklisesti käytettyjen ehkäisypillereiden tehoa tutkittiin endometrioosiin liittyvien kipuoireiden hoidossa (48). Katsaus on päivitetty viimeksi elokuussa 1997.

Vercellinin ym. tutkimuksessa verrattiin matalahormonaalisen ehkäisypillerin ja GnRH-agonistin tehoa endometrioosiin liittyvän kipuoireen hoidossa (48). Tukimusryhmään kuului 57 naista, joista 28 käytti ehkäisypilleriä (etinyyliestradioli 0,02 mg + 0,15 mg desogestreeli) ja 29 GnRH-agonistia (gosereliini 3,6 mg). Hoidon pituus oli kuusi kuukautta. Tehoa kipuoireeseen verrattiin hoidon loputtua sekä kuuden kuukauden seurannan jälkeen.

Kuuden kuukauden hoitojakson lopussa yhdyntäkivut ja kuukautisiin liittymättömät lantion alueen kivut olivat molemmissa ryhmissä merkitsevästi vähentyneet.

Ehkäisypillereitä käyttäneillä myös kuukautiskivut vähenivät. GnRH-agonistihoidon aikana potilailla ei ole kuukautisia, joten vaikutusta kuukautiskipuihin ei voi arvioida. GnRH-agonistin teho yhdyntäkipuihin oli parempi kuin ehkäisypillerin. Muita eroja ei hoitoryhmien välillä todettu. Kuuden kuukauden seurannan aikana kipuoireet palasivat molemmissa ryhmissä suurelle osalle potilaista, eikä seurannan päättyessä enää todettu merkitseviä eroja lähtötilanteeseen verrattuna.

Cochrane-katsauksen päivityksen jälkeen on syklisesti käytettyjen ehkäisypillereiden käytöstä endometrioosin hoidossa julkaistu yksi tutkimus, jossa verrattiin ehkäisypillerin ja GnRH-agonistin tehoa endometrioosiin liittyvään kipuoireeseen (49). Tutkimusryhmään kuului 97 naista, joista koeryhmä (n = 47) käytti 12 kuukautta ehkäisypilleriä (etinyyliestradioli 0.03 mg + gestodeeni 0.75 mg) ja kontrolliryhmä (n = 50) käytti 4 kuukautta GnRH-agonistia (triptoreliini) ja sen jälkeen 8 kuukautta samaa ehkäisypilleriä. Kipuoireiden esiintymistä verrattiin ryhmien välillä 8 ja 12 kuukauden hoitojaksojen jälkeen. Seurantaa lääkityksen lopetuksen jälkeen ei ollut. Hoidon aikana kipuoireet vähenivät molemmissa ryhmissä, mutta merkitseviä eroja ei ryhmien välillä todettu.

Molemmissa tutkimuksissa oli mukana kaikkia endometrioosin vaikeusasteita (stage I–IV) edustavia potilaita (48, 49).

GnRH-agonistit

Gonadotropiinit ovat munasarjojen toimintaa aktivoivia hormoneja, joiden vapautumista aktivoi GnRH (gonadotropin releasing hormone). GnRH-agonistit ovat luonnollisen GnRH:n tapaan vaikuttavia synteettisiä valmisteita. Kun GnRH-agonisteja annostellaan jatkuvasti, vaikutus muuttuu päinvastaiseksi. Jatkuva annostelu aiheuttaa GnRH:n reseptorien häviämisen aivolisäkkeen etulohkon gonadotropiineja erittävien solujen pinnalta. Tämän seurauksena munasarjojen toimintaa aktivoivien gonadotropiinien eritys loppuu. Seurauksena on väliaikainen munasarjojen toiminnan pysähtyminen ja hormonierityksen loppuminen. GnRH-agonistihoidon aikana estradiolipitoisuudet laskevat vaihdevuosien jälkeisille tasoille 3–5 viikon kuluessa hoidon aloituksesta (50). Tätä vaikutusta käytetään hyväksi endometrioosin hoidossa. Kun estrogeenipitoisuudet pysyvät hoidon ajan hyvin matalina, oletetaan endometrioosipesäkkeiden kasvun estyvän ja hoidon parhaimmillaan johtavan pesäkkeiden surkastumiseen.

Busereliini, gosereliini, leuproreliini, nafareliini ja triptoreliini ovat nykyisin saatavilla olevia GnRH-agonisteja. Ne annostellaan päivittäin nenäsumutteina tai kerran kuukaudessa lihaksen sisäisinä injektioina, ihonalaisina pitkävaikutteisina injektioina tai implantteina. Hoidon pituus on yleensä kuusi kuukautta.

GnRH-agonistien vaikutusta koskevassa Cochrane-katsauksessa on 26 tutkimusta (5) ja se on päivitetty viimeksi tammikuussa 1999. Tämän jälkeen Medlinestä löytyi kirjallisuushaulla yksi satunnaistettu tutkimus, jossa on tutkittu GnRH-agonistin tehoa endometrioosiin liittyvien kipuoireiden hoidossa (51). Mukaan on otettu lisäksi yksi satunnaistettu tutkimus, jossa tutkitaan GnRH-agonistihoidon vaikutusta luun tiheyteen (52).

GnRH-agonisti verrattuna lumelääkkeeseen

Vain yhdessä tutkimuksessa on satunnaistetusti verrattu GnRH-agonistin tehoa lumelääkkeeseen (53). Tässä monikeskustutkimuksessa oli mukana 52 potilasta, joilla oli stage I–IV -endometrioosi. Potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista koeryhmä (n = 32) sai leuproreliinia 3,75 mg lihakseen kuukausittain ja kontrolliryhmä (n = 31) sai lumelääkettä. Kipuoireina mitattiin kuukautiskipuja, yhdyntäkipuja ja kuukautisiin liittymättömiä lantion alueen kipuja. Lääkityksen oli tarkoitus jatkua 20 viikkoa, mutta jos 12 viikon hoidolla ei ollut tehoa kipuoireisiin, voitiin satunnaistamiskoodi purkaa. 12 viikon lääkityksen jälkeen 24 lumelääkettä saaneista potilaista lopetti tutkimuksen hoidon huonon tehon vuoksi. Vain yksi potilas jatkoi lumelääkitystä 20 viikkoa. Tutkimuksessa ilmoitettiin teho kipuoireeseen käytetyn kipuskaalan arvojen keskimääräisinä muutoksina. 12 viikon hoidon jälkeen GnRH-agonistia saaneiden potilaiden keskimääräinen muutos neliportaisen kipuskaalan arvoissa oli -2,2 ja lumelääkettä saaneiden -0,2.

GnRH-agonisti verrattuna ehkäisypilleriin.

Cochrane-katsauksessa on yksi tutkimus, jossa verrattiin GnRH-agonistin ja ehkäisypillerin tehoa endometrioosiin liittyvien kipuoireiden hoidossa (48). Tätä tutkimusta on käsitelty yksityiskohtaisemmin sivuilla 12–13.

GnRH-agonisti verrattuna danatsoliin

Cochrane-katsaukseen mukaan otetuista tutkimuksista viidessätoista verrattiin GnRH-agonistin tehoa danatsoliin (5). Meta-analyysia varten tutkimukset yhdistettiin GnRH-agonisti- ja danatsoli-ryhmiksi huolimatta siitä, että valmisteet ja annokset vaihtelivat tutkimusten välillä. Kaikissa tutkimuksissa mitattiin hoidon tehoa kipuun, mutta kahdessa tutkimuksessa tulokset oli ilmoitettu siten, että niitä ei voitu ottaa mukaan analyysiin (54, 55). Meta-analyysi ei osoittanut eroja endometrioosiin liittyvän kipuoireen hoitovasteessa GnRH-agonistien ja danatsolin välillä.

GnRH-agonistit ja danatsoli olivat yhtä tehokkaita endometrioosimuutoksien vähentämisessä. Yhdessä tutkimuksessa käytettiin hoidon tehokkuuden mittarina vähintään 50 %:n laskua rAFS-luvussa (54). Tämä oli ainoa tutkimus, jossa todettiin tilastollisesti merkitsevä ero GnRH-agonistin ja danatsolin välillä rAFS-luvuissa hoidon loputtua. GnRH-agonistilla hoidetuista potilaista 59 %:lla ja danatsolilla hoidetuista potilaista 44 %:lla rAFS-luku oli pienentynyt vähintään 50 %.

Taulukko 1. Tutkimuksissa käytetyt GnRH-a ja danatsolin annokset

Vaikuttava aine	Lääkeannos
Gosereliini	3,6 mg s.c./28vrk
Leuproreliini	3,75 mg s.c. tai i.m./28vrk
Triptoreliini	3,75 mg i.m./28 vrk
Busereliini	200 mikrog s.c. x 1/vrk, 400 mikrog i.n. x 3/vrk
Nafareliini	200 mikrog i.n. x 2/vrk
Danatsoli	400–800 mg/vrk

Sivuvaikutusten vuoksi hoidon lopettaneiden potilaiden määrässä ei ollut eroja eri hoitojen kesken. GnRH-agonistit aiheuttivat subjektiivisina sivuvaikutuksina kuumia aaltoja (89 %), unettomuutta (34 %), seksuaalista haluttomuutta, emättimen limakalvojen kuivumista ja päänsärkyä. Danatsolihoitoon liittyi painon nousua (33 %), aknea (25 %), välivuotoja, raajojen pistelyä, ihon rasvoittumista, hirsutismia ja äänen madaltumista.

Täydentävä hormonihoito

Muiden sivuvaikutusten ohella GnRH-agonistihoito aiheuttaa luun tiheyden vähenemistä. Tämän takia pitkäaikaisia hoitoja vältetään. Ilmeisesti luun tiheys palautuu ennalleen hoidon jälkeen, mutta toistaiseksi tutkimustulokset ovat ristiriitaisia (50). GnRH-agonistien käyttöön liittyvien sivuvaikutusten ehkäisemiseksi hoitoon voi liittää täydentävän hormonihoidon (add-back-hoidon). Täydentävä hormonihoito perustuu Barbierin estrogeenikynnys-hypoteesiin, jonka mukaan luustolla ja endometrioosipesäkkeillä olisi erilainen herkkyys estrogeenille siten, että endometrioosikudoksen kasvu vaatisi suuremman estradiolipitoisuuden kuin vaihdevuosioireiden ja osteoporoosin esto (56).

Cochrane-katsauksen viidessä tutkimuksessa GnRH-agonisteja yksin verrattiin GnRH-agonistiin täydentävän hormonihoidon kanssa (5). Kaikissa tutkimuksissa verrattiin hoitojen vaikutusta kipuoireeseen ja endometrioosipesäkkeiden määrään sekä hoitoihin liittyviä sivuvaikutuksia. Analyysia varten tutkimukset yhdistettiin pelkkää GnRH-agonistia saaneiden (n = 115) sekä GnRH-agonistia ja täydentävää hormonihoitoa saaneiden (n = 114) ryhmiksi, huolimatta siitä, että GnRH-agonistit ja täydentävä hormonihoito vaihtelivat tutkimusten välillä.

Hoitoryhmien välillä ei todettu merkitseviä eroja lääkkeiden tehoissa kipuoireisiin tai endometrioosipesäkkeiden esiintymiseen. Sivuvaikutuksissa hoitojen välillä todettiin merkitsevät erot. GnRH-agonistia täydentävän hormonihoidon kanssa saaneilla potilailla oli merkitsevästi vähemmän kuumia aaltoja kuin pelkkää GnRH-agonistia saaneilla potilailla.

Taulukko 2. Tutkimuksissa käytetyt GnRH-agonisti- ja add-back-hoidot

GnRH-agonisti	Add-back
Gosereliini 3,6 mg s.c./28vrk	25 mikrog estrogeenilaastari + 5 mg MPA/vrk
Gosereliini 3,6 mg s.c./28vrk	2 mg estradioli + 1 mg NETA/vrk
Triptoreliini 3,75 mg i.m./28vrk	2,5 mg tiboloni/vrk
Gosereliini 3,6 mg s.c./28vrk	100 mg MPA/vrk
Leuproreliini 3,75 mg i.m./8vrk	5 mg NETA/vrk 4 vk, jonka jälkeen 10 mg NETA/vrk

Cochrane-katsauksessa ei käsitelty luun tiheyden muutoksia eri hoitoryhmien välillä. Katsauksessa mukana olleista tutkimuksista kolmessa tutkittiin täydentävän hormonihoidon vaikutusta luun tiheyteen (57–59). Luun tiheyden muutoksia arvioitiin tiheysmittauksilla lannerangan nikamista L 2–4 (58, 59) tai mittaamalla virtsan kalsium/kreatiniini-suhdetta (57, 58).

Kuuden kuukauden GnRH-agonistihoidon todettiin aiheuttavan keskimäärin 5–6 prosentin laskun lannenikamien tiheydessä (58, 59). Kun täydentävänä hormonihoitona oli noretisteroniasetaatti (NETA 5 mg 4 vk + 10 mg 20 vk), luun tiheys laski vähemmän, keskimäärin 2,7 % (59). Tibolonia (2,5 mg) käytettäessä luun tiheys lannerangassa ei laskenut merkitsevästi lähtötilanteeseen verrattuna (58). Virtsan kalsium/kreatiniini-suhde kohosi kuuden kuukauden GnRH-agonistihoidon aikana merkitsevästi hoitoa edeltäneeseen tilanteeseen verrattuna (57, 58). Kun täydentävänä hormonihoitona käytettiin MPA:ta (100 mg) tai tibolonia (2,5 mg), kohoamista ei todettu.

Cochrane-katsauksen päivityksen jälkeen on ilmestynyt GnRH-agonistiin liitetystä täydentävästä hormonihoidosta yksi satunnaistettu tutkimus, jossa ei tutkittu vaikutusta kipuoireisiin, vaan luun tiheyteen (52). Pelkkää GnRH-agonistia saaneessa ryhmässä luun tiheys laski keskimäärin 5 %. Täydentävää hormonihoitoa saaneessa ryhmässä luun tiheys nousi 0,2 % kuuden kuukauden hoidon aikana. Täydentävänä hormonihoitona käytettiin valmistetta, jossa oli 2 mg estradiolia ja 1 mg noretisteroniasetaattia. Samaa täydentävää hormonihoitoa on tutkittu aiemmin Cochrane-katsauksessa mukana olleessa tutkimuksessa, eikä tämän lääkityksen todettu vähentävän GnRH-agonistin tehoa kipuoireisiin tai endometrioosipesäkkeisiin (60). Toistaiseksi ei voida arvioida, mikä täydentävänä hormonihoitona käytetyistä lääkkeistä olisi paras.

GnRH-agonistin annoksen suuruus ja hoidon pituus

GnRH-agonistin annosta pienentämällä voitaisiin teoriassa välttää täydentävän hormonihoidon tarve. GnRH-agonistin käytöstä pienemmällä annoksella on julkaistu yksi pilottitutkimus Cochrane-katsauksen tuoreimman päivityksen jälkeen (51). Tässä satunnaistetussa tutkimuksessa oli mukana 15 potilasta, joista seitsemän käytti GnRH-agonistia normaaliannoksena 24 viikkoa (nafareliini-nenäsumute 400 mikrogrammaa/vrk) ja kahdeksan potilasta käytti ensimmäiset neljä viikkoa normaaliannosta, minkä jälkeen annos puolitettiin seuraavien 20 viikon ajaksi. Kummassakin hoitoryhmässä kipuoireet vähenivät lähtötilanteeseen verrattuna hoidon aikana, eikä ryhmien välillä todettu eroja tehossa kipuoireisiin. Luun tiheys lannerangassa laski täyttä annosta saaneella ryhmällä keskimäärin 5,6 % ja puolitettua annosta saaneella ryhmällä keskimäärin 1,4 %.

Hornstein ym. vertasivat kolmen kuukauden ja kuuden kuukauden nafareliinihoidon (400 mikrogrammaa/vrk) tehoa kipuoireisiin (61). Vuoden seurannan aikana kuusi kuukautta GnRH-agonistia saaneilla potilailla oli vähemmän yhdyntäkipuja ja gynekologiseen tutkimukseen liittyviä kipuja verrattuna kolme kuukautta hoitoa saaneisiin potilaisiin. Kuukautiskipujen ja lantionalueen kipujen määrissä ei ollut eroja. Vaikutusta endometrioosipesäkkeiden määrään tai hoitoon liittyviä sivuvaikutuksia ei tutkittu. Toistaiseksi ei ole tutkimuksia, joissa olisi satunnaistetusti verrattu eri GnRH-agonistien tehoa endometrioosiin liittyvän kipuoireen hoidossa.

Danatsoli

Danatsoli on 17-etinyltestosteronin johdannainen, jolla on useita vaikutusmekanismeja. Danatsoli kilpailee vapaan testosteronin kanssa sitoutumisesta sukupuolihormoneja verenkierrossa sitovaan globuliiniin (62). Seurauksena on vapaan, biologisesti aktiivisen testosteronin pitoisuuden kohoaminen verenkierrossa. Danatsoli jarruttaa munasarjojen steroidituotantoa, jolloin estrogeenin eritys vähenee (63). Danatsolilla on progesteronireseptoreiden kautta suora kohdun limakalvon kasvua estävä vaikutus (46). Se ehkäisee myös munasarjan toimintaa säätelevien hormonien erittymistä aivolisäkkeestä (63). Danatsolihoidon aikana hormonitasapaino muuttuu androgeeniseen suuntaan. Samalla estrogeenitasot elimistössä laskevat. Tämän oletetaan aiheuttavan endometrioosipesäkkeiden surkastumisen.

Cochrane-ryhmän kirjallisuushaussa löytyi seitsemän tutkimusta danatsolin käytöstä endometrioosin hoidossa (2). Katsaus on päivitetty viimeksi helmikuussa 1997. Cochrane-katsausta tehtäessä jätettiin analyyseistä pois kolme tutkimusta, koska niissä ei ilmoitettu hoidon tehoa kipuoireeseen, vaan pelkästään lapsettomuuteen. Kaikki neljä tutkimusta, jotka otettiin mukaan katsaukseen, oli tehty Suomessa (46, 64–66).

Kaikki tutkimukset perustuvat samaan 119 endometrioosipotilaan aineistoon, jotka jaettiin kahteen ryhmään. 59 potilaalle tehtiin diagnostinen laparoskopia, minkä jälkeen potilaat satunnaistettiin kolmeen lääkehoitoryhmään (46). 60 potilalla endometrioosi hoidettiin ensin kirurgisesti (laparotomia) ja sen jälkeen potilaat satunnaistettiin kolmeen lääkehoitoryhmään (64). Lääkehoitoina käytettiin molemmissa tutkimuksissa danatsolia 600 mg/vrk, medroksiprogesteroniasetaattia 100 mg/vrk tai lumelääkettä. Hoidon kesto oli kuusi kuukautta. Tarkistusleikkaus tehtiin kuuden kuukauden kuluttua lääkityksen lopettamisesta. Kahdessa muussa katsaukseen mukaan otetussa tutkimuksessa on mukana potilaita molemmista edellisistä potilasryhmistä (65, 66).

Potilaiden jakautuminen diagnostiseen laparoskopiaan tai kirurgiseen hoitoon ei tapahtunut satunnaistetusti. 59 potilaan ryhmässä, jolle tehtiin diagnostinen laparoskopia, potilailla oli stage I tai II -endometrioosi. Kirurgisesti hoidetussa 60 potilaan ryhmässä 22 potilaalla (37 %) oli stage III tai IV -endometrioosi. Kirurgisen hoidon jälkeen valikoituminen eri lääkehoitoihin tapahtui satunnaistetusti ja hoito oli myös sokkoutettu.

Danatsolin ja lumelääkkeen tehoa kipuoireisiin verrattiin yhdessä tutkimuksessa (46). Danatsolilla hoidetuilla potilailla todettiin merkitsevästi vähemmän kuukautisiin liittymätöntä kipua, alaselkäkipua ja ulostamiskipuja kuin lumelääkettä saaneilla. Kaikkien kipuoireiden summa pieneni merkitsevästi enemmän danatsolia kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (WMD −5,7, 95 % CI −7,5–-3,8). Tulos oli sama seurantakäynneillä sekä kuuden kuukauden kuluttua lääkityksen lopettamisesta.

Kahdessa tutkimuksessa verrattiin, miten danatsoli ja lumelääke vähentävät endometrioosipesäkkeiden määrää (46, 65). Kauppilan ym. tutkimuksessa tulokset ilmoitettiin rAFS-luvun muutoksena ja Telimaan ym. tutkimuksessa vain vatsakalvon endometrioosin määrän muutoksena. rAFS-luvussa ei todettu merkitseviä eroja danatsolilla ja lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden välillä (WMD −0,4, 95 % CI −1,5–0,7). Vatsakalvon muutokset olivat danatsolilla hoidetuilla potilailla sen sijaan vähentyneet merkitsevästi enemmän kuin lumelääkkeellä (WMD −1,4, 95 % CI −2,2–-0,6).

Yhdessä tutkimuksessa vertailtiin hoitoihin liittyviä sivuvaikutuksia (46). Kuuden kuukauden hoidon jälkeen danatsolipotilailla oli lumelääkettä saaneisiin verrattuna merkitsevästi enemmän aknea (OR 10,8, 95 % CI 2,7–42,8), lihaskramppeja (OR 9,7, 95 % CI 1,7–55,3) ja turvotusta (OR 7,11, 95 % CI 1,5–31,6). Kolmen kuukauden hoidon jälkeen danatsoli aiheutti myös merkitsevästi enemmän tiputteluvuotoa (OR 14,0, 95 % CI 3,3–59,7). Kuuden kuukauden hoidon jälkeen tiputteluvuotojen esiintymisessä ei enää todettu eroa. Danatsolilla hoidettujen potilaiden paino nousi kuuden kuukauden hoidon aikana 5 % (hoidon alussa 59±1,2, hoidon lopussa 62,7±2,6). Lumelääkkeellä hoidetuilla paino pysyi ennallaan (57,8+1,8).

Koska Telimaan ym. toinen tutkimus (64) vertailee danatsolin ja lumelääkkeen tehoa kirurgisen hoidon jälkeen, on tutkimuksen tulokset tässä raportissa käsitelty luvussa 8.3.

Cochrane-katsaus GnRH-agonistien tehosta kipuoireisen endometrioosin hoidossa ilmestyi vuonna 1999. Siihen on otettu mukaan tutkimukset, joissa verrataan GnRH-agonistien ja danatsolin tehoa kipuoireisen endometrioosin hoidossa (5). Nämä tutkimukset on käsitelty tarkemmin GnRH-agonisteja käsittelevässä luvussa. Näissä katsauksissa mukana olevien tutkimusten lisäksi ei Medlinestä löydy uudempia tutkimuksia danatsolin käytöstä.

Yhteenveto ja johtopäätökset lääkehoidon tehosta endometrioosin aiheuttamien kipuoireiden hoidossa

Tulehduskipulääkkeistä tolfenaamihappo ja naprokseeni helpottavat endometrioosiin liittyvää kuukautiskipua lumelääkettä tehokkaammin. Tutkimustietoa tulehduskipulääkkeiden tehosta on vähän.

Progestiineistä medroksiprogesteroniasetaatti (100 mg) suun kautta otettuna jatkuvana lääkityksenä helpottaa endometrioosiin liittyviä kipuoireita lumelääkettä tehokkaammin. Sen teho kipuoireisiin on yhtä hyvä kuin danatsolin, mutta se ei muuta endometrioosin vaikeusatetta (stage). Pienempien MPA-annosten tehosta pelkän kipuoireen hoidossa ei ole satunnaistettuja tutkimuksia. Muiden progestiinien, kuten Suomessa yleisesti käytössä olevan lynestrenolin, tehoa kipuoireisiin tai vaikutusta endometrioosipesäkkeisiin ei ole koskaan satunnaistetusti tutkittu. MPA:n tehoa ei koskaan ole verrattu GnRH-agonisteihin, ehkäisypillereihin tai kirurgiseen hoitoon. Syklisesti käytettynä progestiineistä ei vaikuta olevan apua endometrioosiin liittyvien kipuoireiden hoidossa.

Ehkäisypillereitä käytetään yleisesti endometrioosiin liittyvien kipuoireiden hoitona, mutta niiden tehoa on tutkittu vain syklisesti käytettyjen ehkäisypillereiden osalta. Ehkäisypillerit vähentävät endometrioosiin liittyviä kipuoireita ja niiden teho on lähes yhtä hyvä kuin GnRH-agonistien. Ehkäisypillereiden tehoa ei ole verrattu lumelääkkeeseen. Suurelle osalle potilaista oireet palaavat kuudessa kuukaudessa lääkityksen lopetuksen jälkeen. Ehkäisypillereiden vaikutuksesta endometrioosipesäkkeiden määrään ei ole tutkimustietoa. Niiden tehoa endometrioosiin liittyvän kipuoireen hoidossa ei ole verrattu progestiineihin, danatsoliin tai kirurgiseen hoitoon.

GnRH-agonistit ovat endometrioosin hoitoon käytetyistä lääkkeistä eniten tutkittuja. GnRH-agonistit vähentävät endometrioosiin liittyviä kipuoireita lumelääkettä tehokkaammin; ne ovat yhtä tehokkaita kuin danatsoli ja hieman tehokkaampia

kuin ehkäisypillerit. Täydentävä hormonihoito ei vähennä GnRH-agonistien tehoa kipuoireisiin tai vaikutusta endometrioosipesäkkeiden määrään. Täydentävän hormonihoidon käyttö on suositeltavaa, mutta parhaasta valmisteesta ei vielä ole varmuutta. Nykyisin käytössä olevia GnRH-agonistien annoksia ei ole alun perin kehitetty endometrioosin hoitoon. Vaikuttaa siltä, että hyvä kivunlievitys voitaisiin saada pienemmälläkin GnRH-agonistiannoksella ja samalla vältettäisiin täydentävän hormonihoidon tarve. Sopivan annokseksen määrästä on toistaiseksi vähän tutkimustietoa. GnRH-agonisteja ei ole verrattu progestiineihin tai kirurgiseen hoitoon eikä eri agonisteja satunnaistetusti keskenään. GnRH-agonisteja täydentävän hormonihoidon kanssa ei ole verrattu muihin endometrioosin hoidossa käytettyihin lääkkeisiin tai kirurgiseen hoitoon.

Danatsoli on lumelääkettä tehokkaampi hoito endometrioosiin liittyvien kipuoireiden hoidossa. Danatsolin teho kipuoireisiin on yhtä hyvä kuin progestiinin ja GnRH-agonistien. Danatsolia ei ole verrattu ehkäisypillereihin tai kirurgiaan kipuoireisessa endometrioosissa.

Suurimmat erot hormonitoimintaan vaikuttavien lääkkeiden välillä ovat sivuvaikutuksissa. Sadan milligramman annoksella MPA aiheuttaa melko paljon sivuvaikutuksia. Ehkäisypillerit ovat lääkkeistä ainoita, joiden pitkäaikaiseenkin käyttöön tiedetään liittyvän vain vähän sivuvaikutuksia. Täydentävä hormonihoito vähentää GnRH-agonistihoitoon liittyviä sivuvaikutuksia vaikuttamatta lääkkeen tehoon. Eniten sivuvaikutuksia aiheuttaa danatsoli.

7.2 Kirurginen hoito

Endometrioosin kirurgisen hoidon tavoitteena on poistaa endometrioosipesäkkeet ja kiinnikkeet ja palauttaa normaali lantion alueen anatomia. Suurin osa endometrioosikirurgiasta on nykyään laparoskooppista. Vaikeimpien muotojen laparoskooppinen leikkaaminen on vaativaa gynekologista kirurgiaa, mikä edellyttää kokemusta. Siksi vaikeaa endometrioosia epäiltäessä päädytään usein laparotomiaan.

Endometrioosiin liittyvien kipuoireiden kirurgisesta hoidosta on julkaistu kaksi satunnaistettua tutkimusta (67, 68). Suttonin ym. tutkimus on ainoa, jossa osalle potilaista tehtiin vain diagnostinen toimenpide ilman kirurgista hoitoa. Berettan ym. tutkimuksessa verrattiin kahden eri leikkausmenetelmän tehoa kipuoireiden hoidossa potilailla, joilla oli endometriooma (68). Tätä tutkimusta on käsitelty tarkemmin endometrioomien hoitoa käsittelevässä luvussa.

Kirurgisen hoidon teho verrattuna seurantaan

Suttonin ym. tutkimuksessa oli 63 potilasta, joilla oli endometrioosiin sopivat kipuoireet (67). Potilailla oli stage I–III -endometrioosi. Koeryhmässä 32 potilaalle tehtiin diagnostinen laparoskopia ja kaikkien endometrioosipesäkkeiden poisto laserilla, kiinnikkeiden irrotus sekä kohdun kipuhermojen katkaisu (LUNA = laparoscopic uterine nerve ablation). Kontrolliryhmässä 31 potilaalle tehtiin pelkkä diagnostinen laparoskopia. Sekä potilaat että hoidon tulosten seuraajat olivat sokkoutettuja. Kuukautiskipuja, yhdyntäkipuja ja kuukautisiin liittymättömiä lantion alueen kipuja seurattiin. Kuuden kuukauden seurannan jälkeen kipuoireet olivat merkitsevästi vähentyneet kirurgisesti hoidetussa ryhmässä verrattuna ryhmään,

jossa oli tehty pelkkä diagnostinen laparoskopia (OR 4,97, 95 % CI 1,85–13,39). Hoidon teho näkyi parhaiten stage II ja III -endometrioosin hoidossa (OR 8,04, 95 % CI 2,12–30,51). Tutkimuksessa ei ilmoitettu hoitoon liittyneen sivuvaikutuksia tai komplikaatioita.

Vatsakalvon endometrioosin kirurginen hoito

Vatsakalvon endometrioosipesäkkeitä voidaan kirurgisesti hoitaa usealla menetelmällä. Pinnallisia pesäkkeitä voidaan elektrokoaguloida, höyrystää (vaporisoida) laserilla ja poistaa kokonaan saksin tai ultraääniveitsen avulla. Pelkästään vatsakalvon endometrioosin kirurgisen poiston vaikutusta kipuoireisiin ei ole tutkittu. Eri leikkausmenetelmien tehokkuutta vatsakalvon endometrioosipesäkkeiden hoidossa ei myöskään ole verrattu.

Endometrioomien hoito

Endometriooma on endometrioosin aiheuttama paksuseinäinen nesterakkula munasarjassa. Noin 35 %:lla niistä naisista, joilla on diagnosoitu endometrioosi, todetaan endometrioosia munasarjoissa (28). Se on lähes aina merkki laajalle pikkulantion ja suoliston alueelle levinneestä taudista. Tuoreen tutkimuksen mukaan 1 785 endometrioosipotilaan joukosta vain 1 %:lla todettiin endometrioosia yksinomaan munasarjoissa (28).

Endometrioomien kirurgisen poiston tehosta on yksi satunnaistettu tutkimus (68). Tähän raporttiin etsimme myös satunnaistamattomat tutkimukset, joita Medline-tietokannasta löytyi 14. Liitteessä 1 on esitetty ainoan satunnaistetun ja laadukkaiden satunnaistamattomien tutkimusten tuloksia kipuoireen tai endometriooman uusiutumisen suhteen (69–76). Näiden lisäksi löysimme kuusi tutkimusta, joissa potilailla oli leikkauksen aikana hormonihoito, tulokset ilmoitettiin pelkästään lapsettomuuden hoidosta, seuranta-aika oli alle kolme kuukautta tai julkaisussa kuvattiin vain kirurgista tekniikkaa (77–82).

Leikkausmenetelmät

Avoleikkauksessa endometriooma pyritään poistamaan munasarjasta kokonaisena (83). Laparoskooppisesti endometriooma voidaan poistaa eri tavoilla. Yleisin tapa on tyhjentää endometriooma ja poistaa kapseli munasarjasta (69, 70). Endometriooman kapseli voidaan jättää poistamatta ja silloin se poltetaan tyhjennyksen jälkeen diatermialla tai höyrystetään laserilla (74, 75). Endometriooma voidaan myös pelkästään avata ja tyhjentää (84, 85).

Endometriooman tyhjennys

Endometriooma voidaan tyhjentää ultraääniohjatusti emättimen tai vatsanpeitteiden kautta tai laparoskooppisen toimenpiteen yhteydessä. Endometriooman tyhjennyksen vaikutusta kipuoireiden esiintymiseen ei ole tutkittu. Endometriooman uusimisesta laparoskooppisen tyhjennyksen jälkeen on raportoitu kahdessa työssä, joista molemmat olivat eteneviä (prospektiivisiä) ja toinen satunnaistettu (84, 85). Kummassakin tutkimuksessa endometriooma oli uusinut kaikilla potilailla 4–6 kuukauden kuluessa tyhjennyksen jälkeen. Ultraääniohjatun tyhjennyksen te-

hosta on yksi satunnaistamaton tutkimus, jossa endometriooma uusiutui tyhjennyksen jälkeen lähes kaikilla potilailla (168:lla tutkituista 172 potilaasta) 2–3 kuukauden kuluttua (86). Emättimen kautta tehdyn ultraääniohjatun tyhjennyksen komplikaatioina on raportoitu lisääntynyttä kiinnikemuodostusta munasarjan ympärillä sekä märkäinen munasarjatulehdus (86–88).

Endometriooman kirurgisen poiston teho kipuoireisiin

Berettan ym. satunnaistetussa tutkimuksessa potilailla oli yli 3 cm endometriooma (68). Kaikille potilaille tehtiin laparoskopia, jossa endometriooma tyhjennettiin. Koeryhmässä kapseli poistettiin (n = 32) ja kontrolliryhmässä sen sisäpinta koaguloitiin diatermialla (n = 32). Molempien ryhmien potilailta poistettiin myös muut havaitut endometrioosimuutokset ja irrotettiin kiinnikkeet.

Kahden vuoden seurannan aikana kipuoireet palasivat nopeammin ja useammalle potilaalle kontrolliryhmässä (keskimäärin 9,5 kuukauden kuluttua leikkauksesta) verrattuna koeryhmän potilaisiin (keskimäärin 19 kuukauden kuluttua leikkauksesta). Seurannan aikana endometrioosi uusiutui koeryhmän kahdella ja kontrolliryhmän kuudella potilaalla. Ero ei ollut merkitsevä. Endometriooman uusiutumista ei raportoitu. Koeryhmässä yhdeksän ja kontrolliryhmässä 17 naista yritti raskautta leikkauksen jälkeen. Kahden vuoden seurannan aikana raskaus alkoi koeryhmässä kuudella yhdeksästä ja kontrolliryhmässä neljällä seitsemästätoista naisesta. Ero ryhmien välillä oli merkitsevä.

Satunnaistamattomissa tutkimuksissa endometriooman kirurginen poisto lievitti kipuoireita suurimmalla osalla potilaista. Endometriooma uusiutui 0–12 %:lla potilaista, kun seurannan pituus vaihteli yhdestä 11 vuoteen. (Liite 1)

Busacca ym. tutkivat endometriooman uusiutumiseen vaikuttavia tekijöitä 458 potilaalla, joilla oli yhteensä 655 endometrioomaa (89). Uusimiselle altistaviksi tekijöiksi todettiin endometriooman koko, kun se ylitti 4 cm (OR 1,96, 95 % CI 1,01–3,85), ja aiempi kirurginen toimenpide endometrioosin vuoksi (OR 1,75, 95 % CI 1,13–2,72). Endometriooman uusiutumiseen liittyi kipuoireen uusiutuminen 73 %:lla potilaista.

Syvän endometrioosin ja rektovaginaalitilan endometrioosin kirurginen hoito

Syväksi endometrioosiksi määritellään pesäkkeet, jotka kasvavat vähintään viisi millimetriä vatsakalvon alaiseen kudokseen (27). Pesäkkeet voivat kasvaa usean senttimetrin läpimittaisiksi. Endometrioosipesäkkeiden syvyyden on todettu suoraan liittyvän potilaan tunteman kivun määrään (26, 27).

Syvien endometrioosipesäkkeiden esiintymisen yleisyydestä on vähän tietoa. 1 785 laparoskooppisesti leikatun endometrioosipotilaan aineistossa 213 potilaalla (13 %) oli syvä pesäke emättimen ja peräsuolen välissä rektovaginaalisessa septumissa (28). Syviä pesäkkeitä todetaan myös vatsaontelon pohjalla ja kohturistiluusiteissä kohdunkaulan takana. Nämä alueet ovat yleisiä pinnallisen endometrioosin esiintymispaikkoja, eikä missään tutkimuksessa ole raportoitu erikseen syvien pesäkkeiden esiintymisen yleisyyttä näillä alueilla. Syviä pesäkkeitä voi olla myös suoliston tai virtsarakon seinämässä.

Syvien endometrioosipesäkkeiden kirurgisesta hoidosta ei ole satunnaistettuja tutkimuksia. Rektovaginaalitilan, kohtu-ristiluusiteiden ja vatsaontelon pohjan syvien endometrioosipesäkkeiden kirurgisesta hoidosta löytyi Medline-tietokannasta 21 satunnaistamatonta tutkimusta. Näistä kuudessa tutkittiin kirurgisen hoidon tehoa kipuoireisiin (Liite 2) (90–95). Yhdessä tutkimuksessa raportoitiin kirurgisen hoidon vaikutuksesta elämänlaatuun (96). Tutkimuksista 14:n tuloksia ei ole esitetty, koska tutkimuksissa kuvattiin pelkästään kirurgista tekniikkaa, mukana olleilla potilailla oli leikkauksen aikana hormonihoito tai seuranta-aika oli alle kolme kuukautta (97–110).

Leikkaustekniikat

Syvät pesäkkeet pyritään poistamaan kokonaan veitsellä, saksilla tai laserilla. Rektovaginaalitilan endometrioosipesäke voidaan hoitaa poistamalla peräsuolen osa (osittainen resektio tai anteriorinen resektio) (91, 102) tai kuorimalla pesäke peräsuolen pinnasta avaamatta suolta (93, 101). Jos pesäke kasvaa emättimen seinämän läpi, avataan emättimen takapohjukka ja osa seinämää poistetaan. Emättimen pohjukasta irrotettu pesäke voidaan poistaa vatsaontelon tai emättimen kautta. Ylempänä suolistossa sijaitsevat syvät pesäkkeet ja virtsarakon seinämän syvät pesäkkeet aiheuttavat erotusdiagnostisen ongelman. Usein potilaat päätyvät kirurgien leikattavaksi pahanlaatuisen kasvaimen epäilyn vuoksi. Pesäkkeet poistetaan yleensä kokonaan ja leikkausmenetelmänä käytetään suolen tai virtsarakon osan poistoa (segmenttiresektio).

Kirurgisen hoidon teho kipuoireisiin

Satunnaistamattomissa tutkimuksissa kipuoireet ovat helpottaneet suurimmalla osalla potilaista syvien endometrioosipesäkkeiden kirurgisen poiston jälkeen (Liite 2). Kaikissa tutkimuksissa myös muut endometrioosimuutokset poistettiin. Seuranta-ajat ovat vaihdelleet puolesta vuodesta 11 vuoteen ja hoidon teho tuntuu säilyvän vuosia. Kahdessa tutkimuksessa pieneltä osalta potilaista poistettiin myös munasarjat tai kohtu ja noin kymmenellä prosentilla potilaista kipuoireet helpottivat vasta uusintaleikkauksessa tehdyn munasarjojen poiston jälkeen (91, 111). Arvioiduissa tutkimuksissa oli vähän leikkauskomplikaatioita.

Garry ym. tutkivat vaikean endometrioosin ja sen kirurgisen hoidon vaikutusta elämänlaatuun (96). 57 potilaasta 49:llä kipu oli ensisijainen syy leikkaukseen. 44 potilaalla oli syvää endometrioosia kohtu-ristiluusiteissä, 34 potilaalla oli rektovaginaalinen endometrioosi ja 23 potilaalla oli endometriooma. Vatsaontelon pohja oli täysin umpeen muurautunut 19 potilaalla ja osittain 16 potilaalla. Leikkauksessa poistettiin kaikki näkyvä endometrioosi. Komplikaationa ilmeni leikkauksen aikana todettu peräsuolen aukeaminen yhdellä potilaalla, ilman leikkausta hoidettu lantion alueen verenpurkauma kahdella potilaalla ja laparoskooppisesti hoidettu lantion alueen märkäkertymä yhdellä potilaalla.

Elämänlaatua koskeva kysely tehtiin ennen leikkausta ja 4 kuukautta leikkauksen jälkeen. Fyysistä ja psyykkistä hyvinvointia ja yleistä terveydentilaa arvioitiin kahdella validilla mittarilla (SF12 ja EQ-5D). Ennen leikkausta kaikki tulokset olivat merkitsevästi huonompia kuin normaaliväestöllä. Leikkauksen jälkeen fyysisen hyvinvoinnin tulokset paranivat normaaliväestön tasolle. Henkinen hyvinvointi ja yleinen terveydentila paranivat, mutta eivät yltäneet normaaliväestön tasolle. Tutkimuksen suurin ongelma on lyhyt seuranta-aika, joka vaikeuttaa leikkausten jäl-

keen saatujen tulosten merkityksen arviointia. Pian leikkauksen jälkeen arvioituna vaikean endometrioosin kirurginen hoito näyttää parantavan elämänlaatua.

Hermotuksen katkaisu endometrioosiin liittyvien kuukautiskipujen hoidossa

Tuorein Cochrane-katsaus hermotuksen katkaisusta endometrioosiin liittyvien kuukautiskipujen hoidossa on päivitetty viimeksi elokuussa 1999 (3). Tämän jälkeen Medlinessä ei ole aiheesta uusia satunnaistettuja tutkimuksia. Cochrane-katsauksessa on arvioitu neljä julkaisua, joissa on tutkittu hermotuksen katkaisun tehokkuutta endometrioosiin liittyvän kuukautiskivun hoidossa.

Kohtu-ristiluusiteiden katkaisu

Kohtu-ristiluusiteet (sakrouteriiniset ligamentit) kulkevat kohdunkaulan takaa molemmilla puolilla lantion pohjaa pitkin ristiluuhun. Näissä kohdun tukisiteissä on osa alemman hypogastrisen hermopunoksen säikeistä. Hermopunoksessa kulkevat kohdun alaosan, kohdunkaulan ja emättimen yläosan kiputuntemuksia välittävät tuntohermot. Kohtu-ristiluusiteet voidaan katkaista kokonaan siteen ja kohdun liittymäkohdasta (uterosacral nerve ablation, UNA).

Cochrane-katsauksessa on arvioitu kaksi tutkimusta, joissa tutkittiin kohtu-ristiluusiteiden katkaisun tehoa endometrioosiin liittyvän kuukautiskivun hoidossa (112, 113). Molemmissa tutkimuksissa koeryhmälle tehtiin laparoskooppinen UNA ja endometrioosipesäkkeiden poisto ja kontrolliryhmälle vain laparoskooppinen endometrioosipesäkkeiden poisto. Vercellinin ym. tutkimuksessa (112) potilailla oli stage I–IV -endometrioosi ja Doverin ym. tutkimuksessa (113) stage I–III -endometrioosi. Kummassakaan tutkimuksessa ryhmien välillä ei todettu eroja kuukautiskipujen esiintymisessä. Seurantojen pituudet olivat 6–9 kuukautta. Toimenpiteisiin ei liittynyt komplikaatioita.

Hermopunoksen katkaisu

Presakraali neurektomia (PSN) on toimenpide, jossa alempi hypogastrinen hermopunos katkaistaan ristiluun päältä kulkevasta osastaan. UNA:han verrattuna se on teknisesti vaativampi toimenpide. Vatsakalvo avataan ristiluun päältä ja hermopunos sidotaan ja katkaistaan. Hermopunoksen lähellä sijaitsevat virtsajohtimet ja useita suuria verisuonia, joten toimenpide on teknisesti vaativa ja altis komplikaatioille. Myös tässä toimenpiteessä katkaistaan osa tuntohermoista, jotka välittävät kiputuntemusta kohdun alaosasta, kohdunkaulasta ja emättimen yläosasta.

PSN:n tehoa endometrioosiin liittyvän kuukautiskivun hoidossa tutkittiin kahdessa tutkimuksessa (114, 115), joissa kummassakin potilailla oli stage III tai IV -endometrioosi. Koeryhmälle tehtiin laprotomiateitse PSN ja endometrioosipesäkkeiden poisto ja kontrolliryhmälle pelkkä endometrioosipesäkkeiden poisto. Candiani ym. seurasivat potilaita 12 kuukautta toimenpiteen jälkeen, eikä ryhmien välillä todettu merkitseviä eroja kuukautiskipujen esiintymisessä (OR 1,6, 95 % CI 0,5–4,9). Koeryhmässä todettiin merkitsevästi enemmän komplikaatioita kontrolliryhmään verrattuna. 35 potilaasta, joille oli tehty PSN, 13:lla oli ummetusta ja kolmella tihentynyttä virtsaamisen tarvetta (urge-oire). Kontrolliryhmässä komplikaatioita ei ollut. Tjadenin ym. tutkimuksessa oli vain kahdeksan potilasta,

eikä siinäkään todettu ryhmien välillä eroja kuukautiskipujen esiintymisessä kuuden kuukauden seurannan jälkeen (114).

Kohdun ja munasarjojen poisto

Kohdun ja munasarjojen poistoa on pidetty endometrioosin parantavana hoitona, jonka tavoitteena ovat pysyvä oireiden helpotus ja endometrioosin katoaminen. Kohdun ja munasarjojen poistoa on käytetty potilailla, joilla muut hoitokeinot eivät ole auttaneet ja jotka eivät enää halua lapsia.

Kohdunpoisto poistaa kuukautiskivut ja retrogradisen menstruaation, jota pidetään edelleen varsin todennäköisenä vatsakalvon endometrioosin syntymekanismina. Kun munasarjat poistetaan, estrogeenin tuotanto lakkaa ja endometrioosin oletetaan surkastuvan. Näiden syiden vuoksi kohdunpoistosta ja kohdun sekä munasarjojen poistosta voi olettaa olevan ainakin osittaista apua kipuoireisiin ja kliinisen kokemuksen perusteella vaikuttaakin siltä.

Kahdessa satunnaistamattomassa tutkimuksessa, jossa kirurgisen hoidon todettiin auttavan vaikean endometrioosin (syvät pesäkkeet) aiheuttamiin kipuoireisiin, oli osalta potilaista poistettu myös munasarjat tai kohtu (90, 91). Lisäksi pieni osa potilaista jouduttiin leikkaamaan uudelleen jatkuvan kipuoireen vuoksi, ja helpotus kipuun saatiin vasta, kun munasarjat oli poistettu. Kummassakaan tutkimuksessa näitä potilaita ei arvioitu erikseen eikä kohdun tai munasarjojen poistoa kivun hoidossa verrattu pelkkään endometrioosimuutosten poistoon.

Yhteenveto kirurgisen hoidon tehosta

Laparoskooppinen endometrioosimuutosten poisto on tehokas hoito stage I–II -endometrioosiin liittyvien kipuoireiden hoidossa. Ainoassa satunnaistetussa tutkimuksessa ei ollut mukana stage IV -endometrioosia sairastavia potilaita ja stage III -potilaitakin oli yhteensä vain kuusi. Niinpä tutkimuksen perusteella ei voi arvioida toimenpiteen tehoa vaikeaan endometrioosiin liittyvien kipuoireiden hoidossa.

Kirurgisen hoidon tehoa ei ole tutkittu vaikeaa endometrioosia sairastavilla potilailla satunnaistetusti siten, että osaa potilaista olisi seurattu ilman hoitoa. Vaikeassa endometrioosissa endometrioosimuutoksia on yleensä paljon ja normaali pikkulantion anatomia on muuttunut. Eettisesti on vaikeaa perustella, miksi normaalia anatomiaa ei yritettäisi palauttaa poistamalla pesäkkeet ja kiinnikkeet kirurgisesti. Potilaiden suostuminen tällaiseen tutkimukseen on epätodennäköistä. Tämä selittänee osittain sen, miksi satunnaistettuja tutkimuksia ei ole.

Satunnaistamattomien tutkimusten perusteella endometrioosin kirurginen hoito vähentää kipuoireita myös vaikeassa taudissa. Jokaisessa tutkimuksessa kaikki endometrioosipesäkkeet on pyritty poistamaan ensimmäisessä leikkauksessa. Endometrioosileikkaus tarkoittaa kaikkien näkyvien pesäkkeiden poistoa, eikä osittaiselle pesäkkeiden poistolle ole kirjallisuudessa mitään perusteluja.

Endometriooman laparoskooppinen tyhjennys ja kapselin poisto on tehokkaampi kuin tyhjennys ja kapselin elektrokoagulaatio sekä kivun että lapsettomuuden hoidossa. Endometrioomaa leikattaessa olennaisinta on poistaa endomet-

rioosikudos kokonaan. Kirurgisen hoidon jälkeen endometriooma ilmeisesti uusii harvemmin kapselin poiston kuin polton jälkeen. Kapselin poistoa ja kapselin tuhoamista laserilla ei ole menetelminä verrattu keskenään. Pelkkä endometriooman tyhjennys johtaa aina endometriooman nopeaan uusimiseen.

Rektovaginaalisen endometrioosin ja muiden syvien endometrioosipesäkkeiden kirurginen poisto vähentää kipuoiretta suurimmalla osalla potilaista. Kirurgisen hoidon vaikutus voi säilyä vuosia. Kirurgisen hoidon jälkeen myös elämänlaatu paranee, joskin tietoa vaikutuksesta on vain lyhyeltä ajalta leikkauksen jälkeen.

Vaikea endometrioosi on gynekologinen hoito-ongelma, koska sen kirurginen hoito on vaativaa. Rektovaginaalisen endometrioosin kohdalla ongelma korostuu, koska gynekologit eivät ole yleensä perehtyneet peräsuoliongelmien preoperatiiviseen tutkimiseen ja suolileikkauksen valmisteluun. Vain harvat gynekologit pystyvät itsenäisesti toteuttamaan suolikirurgiaa syvällä vatsaontelon pohjalla. Tästä syystä vaikea endometrioosi saattaa jäädä hoitamatta varsinaista sairautta vakavampien komplikaatioiden pelossa. Leikkauksissa tarvitaan yhteistyötä kirurgien kanssa. Vakavien komplikaatioiden riski on suuri, jos leikkausmenetelmää ei hallita. Arvioiduissa tutkimuksissa vakavia komplikaatioita oli vähän. Kaikki tutkimukset on kuitenkin julkaistu keskuksista, jotka ovat erityisesti paneutuneet vaikean endometrioosin kirurgiseen hoitoon. Useimmiten suolitoimenpiteitä vaativat leikkaukset tehtiin yhteistyössä kirurgin kanssa.

Teknisesti vaativimmatkin toimenpiteet endometrioosin poistamiseksi voidaan suorittaa laparoskooppisesti. Laparoskopian jälkeen toipuminen leikkauksesta on avoleikkaukseen verrattuna nopeampaa ja kosmeettinen tulos on usein parempi. Kipuoireen hoidossa se, onko leikkaus laparoskopia vai laparotomia, vaikuttaa todennäköisesti vähän. Olennaisinta on hallita hyvin käytetty leikkausmenetelmä.

Kohdun kipuhermotusta välittävän hermopunoksen katkaisu ei ilmeisesti lisää muun kirurgisen hoidon tehoa endometrioosiin liittyvän kuukautiskivun hoidossa. PSN on teknisesti vaikea toimenpide, johon liittyy melko paljon komplikaatioita.

Tutkimustietoon pohjautuvaa arviota kohdunpoiston tai kohdun ja munasarjojen poiston merkityksestä kipuoireisen endometrioosin hoidossa on vaikea tehdä, sillä tutkimuksia näiden hyödystä kipuoireisille endometrioosipotilaille ei ole. Toimenpiteiden vaikutusta elämänlaatuun ei myöskään ole tutkittu. Kliinisen kokemuksen ja satunnaistamattomien tutkimusten perusteella munasarjojen poisto helpottaa kipuoireita. Kohdunpoiston merkitys endometrioosiin liittyvän kivun hoitona on epäselvempi. Jos kohtu, munasarjat tai molemmat poistetaan, tulisi muualla sijaitsevat endometrioosimuutokset poistaa samalla.

7.3 Pre- ja postoperatiivinen lääkehoito

Preoperatiivinen lääkehoito

Preoperatiivisesta lääkehoidosta on teoreettisesti arveltu olevan hyötyä endometrioosin hoidossa, koska diagnostista ja leikkausteknistä hankaluutta aiheuttavien toiminnallisten munasarjarakkuloiden oletetaan häviävän lääkityksen aikana. Lää-

kityksen oletetaan myös vähentävän endometrioosipesäkkeiden verekkyyttä (116).

Hormonitoimintaan vaikuttavien lääkkeiden on todettu vähentävän endometrioosipesäkkeitä. Lääkitys ei kuitenkaan hävitä pesäkkeitä, vaan se estää niiden kasvua ja samalla kuihduttaa pesäkkeet. On todennäköistä, että leikkauksen yhteydessä näkymättömiksi jäävistä kuihtuneista pesäkkeistä ainakin osa kasvaa uudelleen lääkityksen lopettamisen jälkeen (117). Preoperatiivinen hormonihoito voi siis haitata vatsakalvon endometrioosin diagnostiikkaa leikkaushetkellä ja vaikeuttaa siten endometrioosin kokonaishoitoa (117). Preoperatiivisen lääkehoidon tehosta ei toistaiseksi ole satunnaistettuja tutkimuksia endometrioosin hoidossa.

Postoperatiivinen lääkehoito

Endometrioosileikkauksen jälkeisellä lääkehoidolla tavoitellaan endometrioosin ja siihen liittyvien kipuoireiden uusiutumisen estämistä tai viivästämistä. Medline-haussa löytyi 7 satunnaistettua työtä, joissa tutkittiin postoperatiivisen lääkityksen tehoa kivun hoidossa (64, 118–123) (Liite 3).

Kuuden kuukauden GnRH-agonisti-hoito ei vähennä kipuoireen uusiutumista, mutta lykkää sen ilmenemistä kahden vuoden seurannassa (119, 122). Kolmen kuukauden GnRH-agonisti-hoito ei ole lumelääkettä parempi (118).

Kuuden kuukauden progestiinihoito (MPA 100 mg) tai danatsolihoito (600 mg) vähentää lumelääkkeeseen verrattuna kivun uusiutumisen todennäköisyyttä vuoden kuluttua leikkauksesta (64). Myös laparoskopiassa todetaan vuoden kuluttua vähäisemmät muutokset kuin lumehoidon jälkeen. Danatsoli ja medroksiprogesteroni ovat yhtä tehokkaita, mutta danatsoli aiheuttaa enemmän sivuvaikutuksia. Kolmen kuukauden postoperatiivinen danatsolihoito (600 mg päivässä) ei vähennä kivun uusiutumisen todennäköisyyttä seurantaan verrattuna (120).

Kuuden kuukauden syklinen ehkäisypillerihoito vähentää oireiden uusiutumista ensimmäisen vuoden aikana leikkauksesta pelkkään seurantaan verrattuna (123). Vaikutus ei kuitenkaan säily vuotta kauempaa.

Yhteenveto pre- ja postoperatiivisen lääkehoidon tehosta

Preoperatiivisen lääkehoidon käytöstä endometrioosiin liittyvän kivun hoidossa on vähän tutkimustietoa, eikä sen tehosta voi esittää arviota.

Postoperatiivisella lääkityksellä ei voida estää endometrioosin uusiutumista. Oireiden uusiutumista voidaan kuitenkin lykätä leikkauksen jälkeen annetulla 6 kuukauden mittaisella medroksiprogesteroni-, danatsoli- tai GnRH-agonisti-hoidolla tai syklisellä ehkäisypillerillä. Lyhyempi hoito ei ole osoittautunut tehokkaaksi. Vaikutuksen kestosta ei voi esittää luotettavaa arviota.

8. ENDOMETRIOOSIN UUSIUTUMINEN

Uusiutuminen on hankalin endometrioosin hoitoon liittyvä kliininen ongelma. Osa potilaista joutuu toistuviin lääkehoitoihin ja leikkauksiin endometrioosin vuoksi.

Endometrioosin uusiutumisesta hormonitoimintaan vaikuttavan lääkityksen jälkeen on vähän tutkimustietoa. Seuranta-ajan pituus on tutkimuksissa ollut vain kuusi kuukautta (46, 48). Uusiutuminen on ilmoitettu kipuoireiden uusiutumisena. Tutkimuksessa, jossa verrattiin ehkäisypillereiden ja GnRH-agonistin tehoa kipuoireisiin, todettiin kipuoireiden palanneen suurelle osalle potilaista, eikä seurannan päättyessä enää todettu merkitsevää eroa kipuoireiden esiintymisessä lähtötilanteeseen verrattuna (48). Telimaan ym. tutkimuksessa, jossa verrattiin danatsolin ja MPA:n (100 mg) tehoa lumelääkkeeseen, todettiin seurannan lopussa kipuoireita edelleen merkitsevästi vähemmän lähtötilanteeseen verrattuna (46).

Wheeler ja Malinak seurasivat tutkimuksessaan 361:tä potilasta, joilla endometrioosi oli hoidettu kirurgisesti (laparotomia) endometrioosiin liittyvän lapsettomuuden tai kipuoireiden vuoksi (124). 62 potilaalla toinen oireista uusi seurannan aikana, ja uusintaleikkauksessa todettiin endometrioosi 42 potilaalla. Seurantaa jatkettiin yhdeksän vuotta (vaihtelu 1–9 v), mutta tässä vaiheessa mukana oli enää 12 potilasta. Kolmen vuoden kumulatiivinen uusiutumisprosentti oli 13,5 % (23/170).

Redwine seurasi tutkimuksessaan 336:ta laparoskooppisesti leikattua potilasta, joiden kirurgisessa hoidossa oli erityisesti pyritty poistamaan kaikki näkyvät endometrioosimuutokset (125). Keskimääräiseksi seuranta-ajaksi ilmoitettiin kaksi vuotta (vaihtelu 6 vk–9 v). 81 (24 %) potilasta leikattiin uudelleen ja heillä todettiin uusiutunut endometrioosi. Kipuoireet olivat syy uusintaleikkaukseen suurimmalla osalla potilaista. Uusintaleikkaukseen johtaneita syitä ei ilmoitettu tutkimuksessa tarkemmin.

Endometrioomien uusiutuminen on ongelma erityisesti niillä potilailla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi. Endometrioomien toistuvat kirurgiset poistot voivat tuhota munarakkuloita, arpeuttaa munasarjaa ja heikentää sen toimintaa. Satunnaistamattomissa tutkimuksissa endometriooman on todettu kirurgisen hoidon jälkeen uusivan 0–12 %:lla potilaista, kun seurannan pituus vaihteli yhdestä 11 vuoteen (Liite 1). Endometriooman uusiutumiselle altistavia tekijöitä tutkittaessa todettiin kipuoireen uusiutumisen liittyvän endometriooman uusiutumiseen 73 %:lla potilaista (89).

Endometrioosi voi uusiutua myös kohdun ja munasarjojen poiston jälkeen (125, 126). Namnoum ym. julkaisivat vuonna 1995 tutkimuksen 138 potilaasta, joille tehtiin kohdunpoisto endometrioosin vuoksi (126). 109 potilaalta poistettiin myös munasarjat ja 29 potilaalle jäi ainakin osa munasarjakudosta jäljelle. Potilaita seurattiin toimenpiteen jälkeen keskimäärin 58 kk (2–169 kk). Kipuoireet uusivat 18 potilaalla, joilla munasarjakudosta oli jäljellä, ja uusintaleikkaus tehtiin yhdeksälle potilaalle. Kipuoireet uusivat 11 potilaalla, joilta molemmat munasarjat oli poistet-

tu, ja neljä potilasta leikattiin uudelleen. Hormonikorvaushoito oli kaikilla potilailla, joilta munasarjat oli poistettu.

Hormonikorvaushoidon vaikutuksesta endometrioosin uusiutumiseen on vähän tutkimustietoa. Redwine on julkaissut tutkimuksen 75 endometrioosipotilaasta, jotka joutuivat kipuoireiden vuoksi uusintaleikkaukseen kohdun ja munasarjojen poiston jälkeen. 70 potilasta oli joskus käyttänyt hormonikorvaushoitoa ja viisi ei koskaan (125).

Clayton ym. tutkivat estrogeeni- ja progesteronireseptoreiden esiintymistä endometrioosipesäkkeissä viidellä potilaalla, joilla kohtu ja munasarjat oli aiemmin poistettu endometrioosin vuoksi. Kaikilla potilailla oli jäänyt endometrioosipesäkkeitä vatsaonteloon. Oireet jatkuivat leikkauksen jälkeen ja uusintaleikkauksessa endometrioosikudos poistettiin. Poistetuissa pesäkkeissä oli estrogeeni- ja progesteronireseptoreita, minkä perusteella niitä pidettiin aktiivisina. Kaikilla potilailla oli hormonikorvaushoito (127).

Yhteenveto

Tutkimustietoa kipuoireiden uusimisesta lääkehoidon jälkeen on vähän ja seuranta-ajat ovat olleet lyhyitä. Näyttää kuitenkin siltä, että hormonitoimintaan vaikuttavan lääkityksen jälkeen kipuoireiden uusiminen on melko yleistä ja oireet voivat uusia nopeasti lääkityksen lopetuksen jälkeen. Osa lääkkeistä vähentää vatsakalvon endometrioosipesäkkeitä, mutta tietoa pesäkkeiden uusimisesta lääkehoidon jälkeen ei ole.

Kipuoireet voivat uusia myös kirurgisen hoidon jälkeen. Seuranta-ajat ovat kirurgisen hoidon jälkeen olleet huomattavasti pidempiä kuin lääkehoidon jälkeen. Kirurgisen hoidon jälkeen suurimman osan potilaista voi olettaa pysyvän vuosia oireettomana.

Kohdunpoistoa tai kohdun ja munasarjojen poistoa ei voida pitää endometrioosia parantavana toimenpiteenä, koska endometrioosi voi uusia myös näiden toimenpiteiden jälkeen. Munasarjojen poisto näyttäisi vähentävän endometrioosin uusiutumisriskiä. Jos molemmat munasarjat poistetaan, hormonikorvaushoito aloitetaan varsinkin nuorella potilaalla sen muiden hyötyjen vuoksi. Endometrioosi saattaa aktivoitua uudelleen hormonikorvaushoidon aikana. Hormonikorvaushoidon merkityksestä endometrioosin ja siihen liittyvien oireiden uusiutumisen laukaisijana on kuitenkin vähän tutkimustietoa, joten sen merkitystä on toistaiseksi mahdoton arvioida.

Endometrioosi näyttäisi uusivan osalla potilaista hoitomenetelmästä riippumatta ja tutkimustietoa endometrioosin uusiutumisesta on vähän. Ei myöskään tiedetä, mitkä tekijät uusiutumiselle altistavat. Koska endometrioosin syytä ei tunneta, eikä aiheuttajaan kohdistuvaa hoitoa ole, hoito kohdistuu oireisiin ja löydöksiin. Millään hoidolla ei varmasti voida parantaa endometrioosia. On mahdollista, että endometrioosi on tautitila, jota ajoittain lamaannutetaan ja poistetaan erilaisilla hoidoilla, mutta varsinainen sairaus pysyy ja ilmenee vaihtelevasti kaikista hoitoyrityksistä huolimatta.

9. YHTEENVETO KIRJALLISUUDESTA

Endometrioosia esiintyy 2–7 %:lla hedelmällisessä iässä olevista naisista. Endometrioosin diagnoosi perustuu usein anamneesiin ja kliiniseen tutkimukseen, mutta luotettavasti se voidaan todeta vain leikkauksessa. Sen vaikeusaste määritellään endometrioosimuutosten määrän ja laajuuden perusteella (luokat I–IV).

Endometrioosin aiheuttamia kipuoireita voidaan hoitaa ja niiden hoito on tärkeää. Parantavaa hoitoa endometrioosiin ei kuitenkaan ole. Endometrioosi on ilmeisesti ainakin osalla potilaista etenevä ja paheneva sairaus. Toistaiseksi ei tiedetä, paheneeko se ajan myötä kaikilla potilailla, tai sitä, mitkä tekijät pahenemiseen vaikuttavat. Ei myöskään tiedetä, voidaanko hoidolla vaikuttaa sairauden kulkuun, hidastaa tai estää sen pahenemista.

Endometrioosia hoidetaan lääkkeillä ja kirurgisesti. Tulehduskipulääkkeitä käytetään oireenmukaisena hoitona. Hormonitoimintaan vaikuttavilla lääkkeillä aiheutetaan endometrioosin kasvulle välttämättömän estrogeenin erityksen väheneminen. Suurin osa näistä lääkkeistä estää kohdun limakalvon kasvun, jolloin limakalvoa ei myöskään kulkeudu vatsaonteloon. Kirurgisella hoidolla pyritään poistamaan endometrioosipesäkkeet, irrottamaan kiinnikkeet ja korjaamaan pikkulantion elinten anatomia mahdollisimman normaaliksi.

Endometrioosiin liittyvien kuukautiskipujen syyksi on epäilty lisääntynyttä prostaglandiinien tuotantoa vatsaontelon alueella. Koska tulehduskipulääkkeet estävät prostaglandiinien muodostumista, käytetään niitä kuukautiskipujen hoitoon myös endometrioosipotilailla. Tulehduskipulääkkeiden tehosta endometrioosiin liittyvien kuukautiskipujen hoidossa on vähän tutkimustietoa. Kahdessa pienessä satunnaistetussa tutkimuksessa todettiin tolfenaamihapon ja naprokseenin lievittävän kuukautiskipuja lumelääkettä paremmin.

Hormonitoimintaan vaikuttavista lääkkeistä käytetään endometrioosin hoidossa progestiineja, ehkäisypillereitä, GnRH-agonisteja ja danatsolia. Lääkityksen tehosta kipuoireisiin on tietoa vain 6–12 kuukauden hoidoista. Lääkkeen lopetuksen jälkeen potilaita on pisimmällään seurattu vain kuusi kuukautta, joten minkään lääkityksen pidempiaikaisesta tehosta endometrioosiin liittyvän kipuoireen hoidossa ei ole tutkimustietoa. Oireiden on todettu palaavan nopeasti lääkityksen lopettamisen jälkeen.

GnRH-agonistit, progestiini ja danatsoli tuntuvat olevan yhtä tehokkaita kipuoireiden hoidossa ja ne kaikki vähentävät vatsakalvon endometrioosipesäkkeitä. Ehkäisypillereiden vaikutuksesta endometrioosipesäkkeisiin ei ole tutkimustietoa. Ehkäisypillereiden tehoa on verrattu vain GnRH-agonisteihin. Molemmat vähentävät kipuoireita, mutta GnRH-agonistien teho yhdyntäkipuihin on parempi. Minkään lääkkeen ei ole osoitettu poistavan endometrioomia, syviä endometrioosipesäkkeitä tai endometrioosiin liittyviä kiinnikkeitä.

Muut erot lääkkeiden välillä ovat sivuvaikutuksissa. Ehkäisypillerit ovat endometrioosin hoitoon käytetyistä lääkkeistä ainoita, joiden pitkäaikaiseenkin käyttöön tiedetään liittyvän vain vähän sivuvaikutuksia. Danatsoli aiheuttaa endometrioosin

hoitoon käytetyistä lääkkeistä eniten sivuvaikutuksia ja MPA:lla 100 mg:n annoksella sivuvaikutuksia todetaan melko paljon. GnRH-agonistien sivuvaikutukset voidaan estää täydentävällä hormonilääkityksellä ilman, että teho kipuoireisiin vähenee.

Kirurginen hoito helpottaa lievään endometrioosiin (stage I ja II) liittyviä kipuoireita. Kirurgisen hoidon tehoa vaikean endometrioosin (stage III ja IV) hoidossa ei ole tutkittu siten, että osa potilaista leikataan ja osa ei. Vaikea endometrioosi aiheuttaa suuret anatomiset muutokset ja usein paljon kipuoireita, mikä selittänee sen, miksi tällaisia satunnaistettuja tutkimuksia ei ole. Todennäköistä on, että myöskään tulevaisuudessa ei pystytä tekemään tutkimuksia tällä asetelmalla.

Endometriooman poisto näyttää helpottavan kipuoireita. Laparoskooppinen endometriooman kapselin poisto on kivun hoidossa tehokkaampi kuin endometriooman tyhjennys ja kapselin elektrokoagulaatio. Muita leikkausmenetelmiä ei ole satunnaistetusti verrattu keskenään. Pelkkä tyhjennys johtaa endometriooman nopeaan uusiutumiseen. Endometriooman lisäksi myös muut endometrioosipesäkkeet tulisi poistaa samassa toimenpiteessä.

Satunnaistamattomien tutkimusten perusteella syvien endometrioosipesäkkeiden kirurginen poisto helpottaa kipuoireita. Kohdun kipuhermojen katkaisu ei paranna hoitotulosta. Tutkimuksissa on korostettu kaikkien endometrioosimuutosten poiston tärkeyttä. Epätäydellinen poisto voi johtaa toistuviin leikkauksiin.

Kohdun, munasarjojen tai molempien poiston vaikutuksesta endometrioosin aiheuttamien kipuoireiden hoidossa ei ole tutkimustietoa. Kliinisen kokemuksen perusteella kohdun ja munasarjojen poisto helpottaa kipuoireita osalla potilaista. Kohdun ja munasarjojen poistoa ei voida pitää endometrioosin parantavana hoitona, koska endometrioosin on todettu uusiutuvan myös näiden toimenpiteiden jälkeen.

Suurin osa endometrioosileikkauksista tehdään nykyisin laparoskooppisesti. Laparoskopiaa ja laparotomiaa ei leikkausmenetelminä ole satunnaistetusti verrattu endometrioosin hoidossa. Kipuoireen hoidossa leikkaustapa (laparoskopia tai laparotomia) ei liene ratkaiseva. Olennaisinta on hallita hyvin käytetty leikkausmenetelmä. Erityisesti vaikean endometrioosin kirurginen hoito vaatii paljon kokemusta ja leikkaustekniikan hyvää hallintaa, sillä muuten vakavien komplikaatioiden riski on suuri. Yhteistyö kirurgien kanssa etenkin suoliston ja virtsateiden endometrioosin leikkauksissa on suositeltavaa. Arvioiduissa tutkimuksissa vakavia komplikaatioita oli vähän. Kaikki tutkimukset on kuitenkin julkaistu keskuksista, jotka ovat erityisesti paneutuneet vaikean endometrioosin kirurgiseen hoitoon. Useimmiten suolitoimenpiteitä vaativat leikkaukset tehtiin yhteistyössä kirurgin kanssa.

Kirurgisella hoidolla saadaan kipuoireisiin pysyvämpi tulos kuin lääkehoidoilla. Vaikka endometrioosi voi uusiutua leikkaushoidon jälkeen, suurin osa potilaista saa avun vuosiksi. Kirurginen hoito myös parantaa elämänlaatua.

Leikkauksen jälkeen annettu kuuden kuukauden lääkehoito voi lykätä kipuoireiden uusiutumista. Leikkauksen jälkeen annetun hormonilääkityksen vaikutuksen kestosta on toistaiseksi vähän tietoa.

10. HOITOSUOSITUS

Endometrioosin hoidosta on julkaistu vähän hoitosuosituksia. Olive ja Pritts ovat vastikään julkaisseet katsausartikkelin ja esittäneet oman hoitosuosituksensa kipuoireisen endometrioosin hoidosta (128). Tämän raportin johtopäätösten perusteella laadimme hoitosuosituksen, jossa hoidon valinta perustuu epäilyyn endometrioosin vaikeusasteesta, kipuoireen voimakkuuteen ja potilaan toivomukseen hoidosta (Kaavio 1).

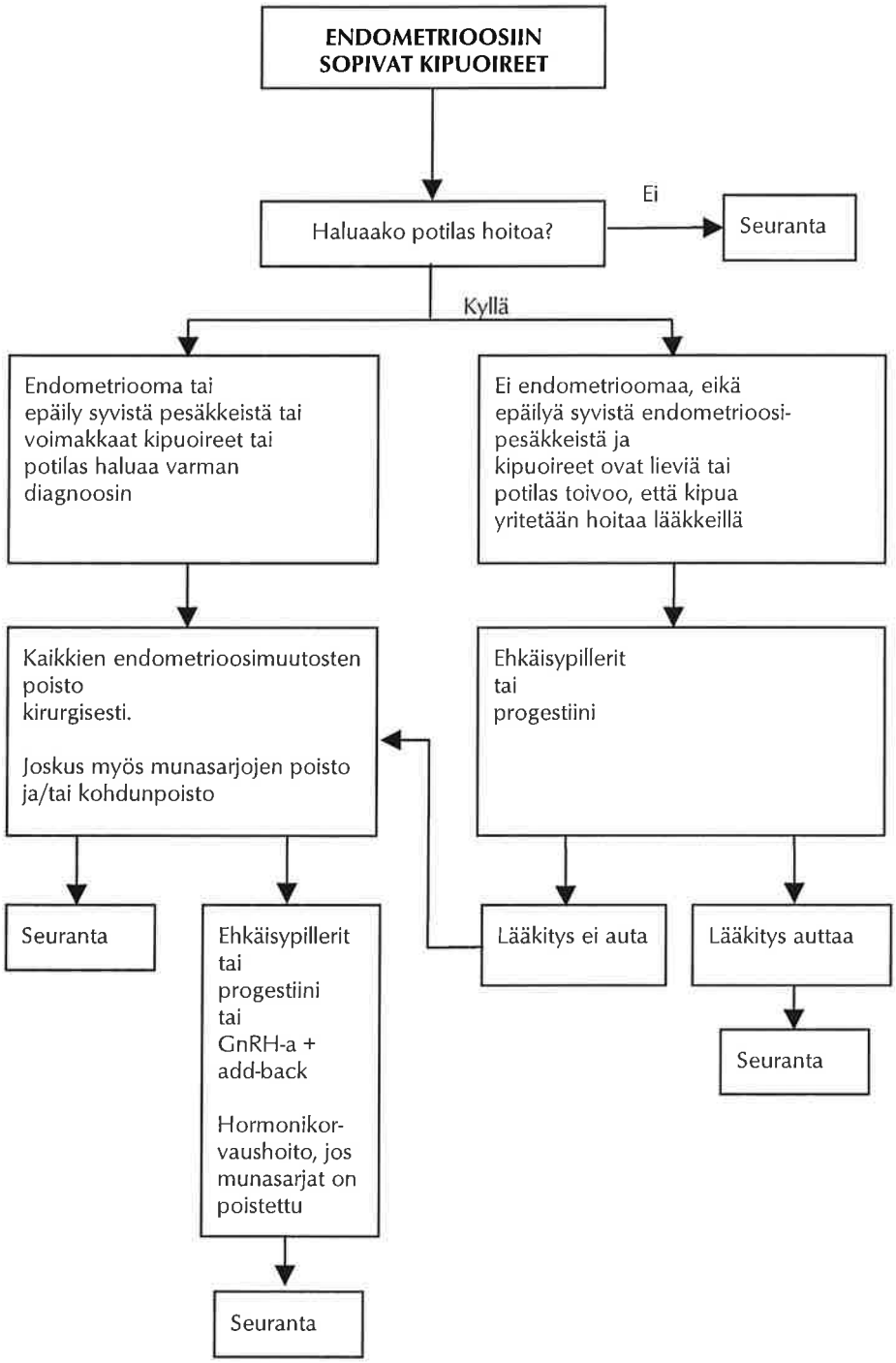
Kirurginen hoito on perusteltu ensisijaisena hoitona, jos kipuoireet ovat voimakkaat tai jos epäillään vaikeaa endometrioosia. Leikkausmenetelmäksi valitaan laparoskopia tai laparotomia leikkaajan taitojen ja endometrioosin vaikeusasteen mukaan. Leikkauksessa on syytä varautua poistamaan kaikki endometrioosimuutokset. Tarvittaessa leikkaus suunnitellaan tehtäväksi yhdessä suoliston tai virtsateiden leikkaamiseen perehtyneen kirurgin kanssa. Nuorilla potilailla endometrioosimuutokset poistetaan ja pikkulantion elinten anatomia pyritään palauttamaan ja säilyttämään. Munasarjan tai munasarjojen poiston täytyy olla erityisen harkittu. Jos ne poistetaan, potilaille aloitetaan useimmiten hormonikorvaushoito, vaikka se saattaakin lisätä endometrioosin uusiutumisriskiä. Vanhemmilla potilailla harkitaan herkemmin munasarjan tai munasarjojen poistoa endometrioosin hoitona varsinkin, jos potilaalla on vaikea endometrioosi. Leikkauksen laajuus suunnitellaan yhdessä potilaan kanssa. Päätökseen vaikuttavat endometrioosin lisäksi myös muut potilaan oireet ja sairaudet sekä raskaustoive.

Lääkkeet voidaan valita ensisijaiseksi hoidoksi, jos epäillään lievää endometrioosia ja jos kipuoireet eivät ole voimakkaat. Hoito voidaan aloittaa ilman varmaa diagnoosia. Tällöin oireiden täytyy sopia ensisijaisesti endometrioosin aiheuttamiksi; huolellisella gynekologisella tutkimuksella ja siihen yhdistetyllä ultraäänitutkimuksella pyritään sulkemaan pois endometriooma, syvät endometrioosipesäkkeet ja muut gynekologiset sairaudet. Jos halutaan varma diagnoosi, leikkaus on syytä tehdä. Laparoskopian tekeminen pelkän diagnoosin saamiseksi ei vaikuta järkevältä, vaan samalla on valmistauduttava hoitamaan endometrioosia.

Lääkehoidon valinnasta on vaikea antaa suositusta. Jos potilaalla epäillään lievää endometrioosia ja oireena ovat pelkästään kuukautiskivut, voi pelkkä kipulääke olla riittävä hoito. Tosin nämä potilaat ovat jo ennen hoitoon hakeutumista usein käyttäneet jotain kipulääkettä. Jos lääkitys ei ole tehonnut, voidaan kokeilla annoksen nostoa tai toista valmistetta. Tulehduskipulääkettä voidaan myös käyttää muiden lääkehoitojen ohella sekä potilailla, jotka odottavat leikkausta tai joille muut hoidot eivät sovi.

Kaikkien hormonitoimintaan vaikuttavien lääkehoitojen teho kipuoireisiin on jokseenkin yhtä hyvä, eikä lääkkeiden paremmuudesta eri ikäryhmissä tai endometrioosin vaikeusasteissa ole tutkimustietoa. Jos lievää endometrioosia hoidetaan hormonitoimintaan vaikuttavilla lääkkeillä ilman varmaa diagnoosia, ehkäisypillerit tai progestiini vaikuttavat järkevimmiltä vaihtoehdoilta. Eri ehkäisypillereiden tehosta ei ole vertailuja, joten hoitoon voi käyttää valmistetta, joka potilaalle parhai-

Kaavio 1


ENDOMETRIOOSIIN SOPIVAT KIPUOIREET
Haluaako potilas hoitoa?
Ei
Seuranta
Kyllä
Endometriooma tai epäily syvistä pesäkkeistä tai voimakkaat kipuoireet tai potilas haluaa varman diagnoosin
Ei endometrioomaa, eikä epäilyä syvistä endometrioosi-pesäkkeistä ja kipuoireet ovat lieviä tai potilas toivoo, että kipua yritetään hoitaa lääkkeillä
Kaikkien endometrioosimuutosten poisto kirurgisesti.
Joskus myös munasarjojen poisto ja/tai kohdunpoisto
Ehkäisypillerit tai progestiini
Seuranta
Ehkäisypillerit tai progestiini tai GnRH-a + add-back
Hormonikor-vaushoito, jos munasarjat on poistettu
Seuranta
Lääkitys ei auta
Lääkitys auttaa
Seuranta

ten sopii. Progestiinien tehosta vain medroksiprogesteroniasetaatista 100 mg:n päiväannoksella on tutkimusnäyttöä. GnRH-agonisti täydentävän hormonihoidon kanssa on muita lääkehoitoja selvästi kalliimpi hoito, eikä sen käyttöä tästä syystä voi suositella ilman varmaa diagnoosia. Danatsoli-lääkitykseen liittyy paljon sivuvaikutuksia, eikä sitä siksi voi suositella käytettäväksi ensisijaisena hoitona. Toistaiseksi ei tiedetä, hyötyykö potilas lääkityksen vaihtamisesta toiseen, jos ensiksi valittu lääke ei auta kipuoireisiin. Vaikuttaa siltä, että tällaisessa tilanteessa leikkaushoitoa kannattaa harkita edellä mainitun kirurgisen hoitolinjan mukaisesti.

Leikkauksen jälkeen annettu kuuden kuukauden lääkehoito voi lykätä kipuoireiden uusiutumista. Lääkityksenä voidaan käyttää syklistä ehkäisypilleriä, progestiiniä tai GnRH-agonisteja. Vaikka GnRH-agonisteista täydentävän hormonihoidon kanssa ei ole tutkimuksia leikkauksen jälkeen annettuna hoitona, voidaan täydentävää hormonihoitoa suositella, sillä sen ei ole todettu vähentävän GnRH-agonistien tehoa muissa tutkimuksissa. Endometrioosi ei kuitenkaan uusi kaikilla potilailla, eikä toistaiseksi tiedetä, mitkä tekijät uusiutumiselle altistavat. Postoperatiivisen lääkityksen vaikutuksen kestosta ei myöskään ole tarpeeksi tutkimustietoa, jotta rutiininomaista hoitoa voisi suositella kaikille potilaille.

Potilaan informointi endometrioosisairauden luonteesta ja eri hoitovaihtoehtojen tehosta ja rajoituksista on erityisen tärkeää. Päätöksentekoon vaikuttavat paitsi potilaan ikä ja kokemus aiempien hoitojen tehokkuudesta myös potilaan oma toivomus hoidon tarpeesta ja aktiivisuudesta. Lapsettomuusongelman vaikutusta hoidon valintaan ei tässä raportissa käsitellä, mutta hoidettaessa potilasta, jolla kipuoireiden lisäksi on myös lapsettomuusongelma, on suositeltavaa suunnitella hoito yhdessä hedelmällisyyshoidoista vastaavien lääkäreiden kanssa.

Endometrioosipotilaiden seurannan hyödystä ei ole tutkimuksiin perustuvaa näyttöä, mutta kliinisen kokemuksen perusteella seurantaa voi suositella. Lääkehoidoista GnRH-agonisteja ja progestiinejä käytetään usein puolen vuoden, enintään vuoden ensisijaisena hoitona tai postoperatiivisena lääkityksenä. Lääkityksen loputtua tarvitaan uusi tilannearvio ja mahdollisen jatkohoidon suunnittelu. Tilannearvio on hyvä tehdä parin kuukauden kuluttua lääkityksen lopettamisen jälkeen. Ehkäisypillereitä voidaan käyttää pidempään, mutta jos niitä käytetään endometrioosin hoitoon, potilasta tulisi seurata lääkkeen tehon selvittämiseksi.

Osalla potilaista endometrioosi uusii hoidosta huolimatta. Säännöllisessä seurannassa oleva potilas pääsee tarvittaessa nopeasti hoitoon. Potilaiden informointi seurannan tarpeellisuudesta on tärkeää, ja heitä olisi syytä kannustaa itsenäisesti hakeutumaan säännölliseen seurantaan.

11. KIPUOIREISEN ENDOMETRIOOSIN HOITO SUOMESSA

Tätä katsausta varten endometrioosin hoitokäytäntöjä Suomessa selvitettiin sekä Stakesin hoitoilmoitusrekisteristä että sairaaloille suunnatulla kyselyllä.

Hoitoilmoitusrekisteristä poimittiin vuosina 1998–1999 ne hoitojaksot, joissa ensimmäisen tai toinen ICD-10 tautiluokituksen mukainen diagnoosikoodi oli endometrioosi (N80.1–N80.9, mutta ei adenomyoosi N80.0). Nämä hoitojaksot ja niihin liittyvät toimenpiteet (toimenpideluokitus 1996) poimittiin sairaanhoitopiireittäin ja yhdistettiin edelleen yliopistosairaanhoitopiireittäin.

Endometrioosin vuoksi hoitojaksoja oli vuodessa noin 2 400, ja niistä valtaosassa tehtiin toimenpide (95 %). Toimenpiteiden yleisyys vaihteli yliopistosairaanhoitopiireittäin. Eniten toimenpiteitä tehtiin Turun ja vähiten Kuopion yliopistosairaanhoitopiirin alueella (Liite 4). Kohtalaisen suurta vaihtelua havaittiin myös yliopistosairaanhoitopiirien sisällä.

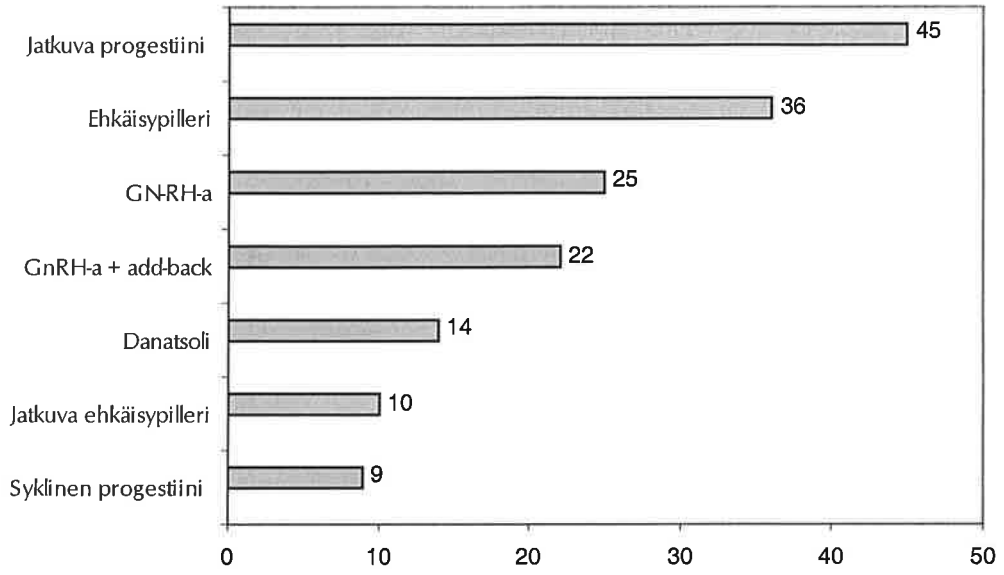
Endometrioosin vuoksi tehdyistä toimenpiteistä hieman vajaa puolet (47 %) oli munasarjojen toimenpiteitä (LA-toimenpideryhmä). Vatsanpeitteiden, vatsakalvon ja vatsapaidan (JA-ryhmä) sekä kohdun ja sen kannatinsiteiden toimenpiteitä (LC-ryhmä) oli molempia noin neljännes (Liite 4). Kohtuun ja sen kannatinsiteisiin kohdistuvien toimenpiteiden (suurin osa näistä kohdunpoistoja) osuus vaihteli kohtalaisen paljon myös sairaanhoitopiireittäin. Turun ja Oulun yliopistosairaanhoitopiirien alueilla näiden toimenpiteiden osuus endometrioosileikkauksista oli viidennes, kun taas Tampereen ja Kuopion yliopistosairaanhoitopiirien alueilla se oli kolmannes (Liite 4).

Sairaaloille suunnatulla kyselyllä selvitettiin, miten kipuoireista endometrioosia Suomessa hoidetaan ja onko hoidossa alueellisia eroja. Vastaajia pyydettiin kuvaamaan oman sairaalansa ensisijaisia hoitolinjoja muistaen, että kaikkia samantyyppistä endometrioosia sairastavia potilaita ei voida hoitaa samalla tavalla.

Kysely lähetettiin ylilääkäreille niihin sairaaloihin, joissa vuonna 2001 oli toimiva naistentautien osasto (n = 49). Näistä viisi oli yliopistollisia keskussairaaloita, 16 keskussairaaloita, 12 aluesairaaloita, 11 muita alueellisia sairaaloita ja viisi terveyskeskusten erikoislääkärijohtoisia naistentautien yksiköitä. Kysely lähetettiin postitse ja vastaukset kysyttiin puhelimitse huhti–toukokuussa 2001. Kyselyyn saatiin vastaukset 47 sairaalasta (96 %).

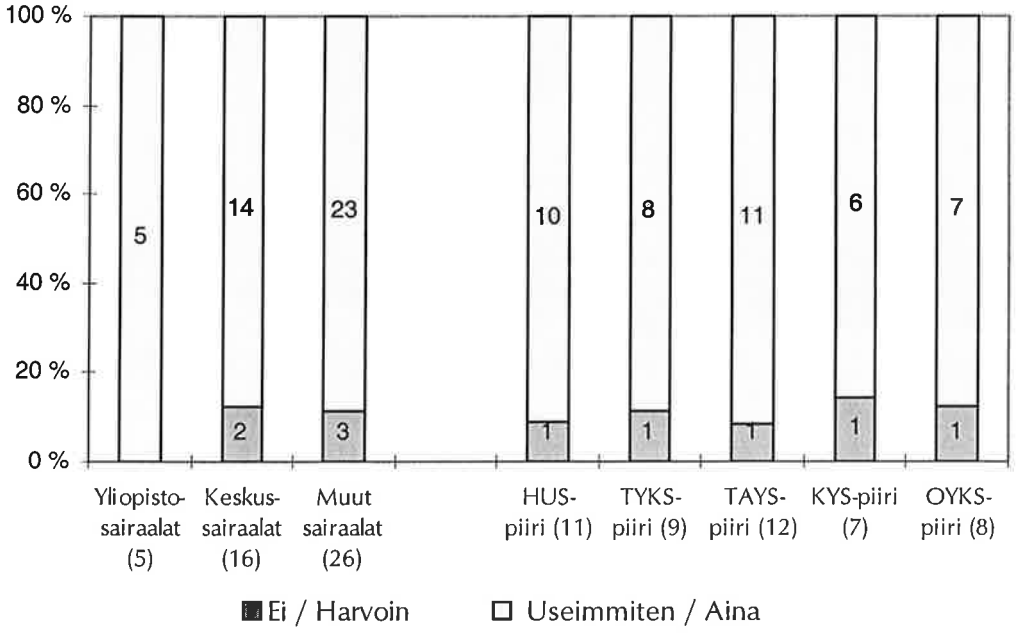
Hormonitoimintaan vaikuttavia lääkkeitä käytetään kipuoireisen endometrioosin hoitoon kaikissa kyselyyn vastanneissa sairaaloissa ja niissä käytetään useita eri lääkkeitä. Jatkuva progestiini-lääkitys, syklisesti käytetyt ehkäisypillerit ja GnRH-agonistit ovat yleisimmin käytetyt lääkkeet kaikissa sairaaloissa (kuvio 1).

Hormonilääkityksen käyttö kipuoireiden hoidossa



Kuvio 1. Kysymys: Hoidetaanko sairaalanne hoitokäytännön mukaan endometrioosiin liittyvää kipuoiretta jollakin seuraavista lääkkeistä (voit valita useita vaihtoehtoja)?

Diagnostinen laparoskopia



Kuvio 2. Kysymys: Jos diagnostisessa laparoskopiassa todetaan endometrioosi, hoidetaanko endometrioosi kirurgisesti saman toimenpiteen yhteydessä?

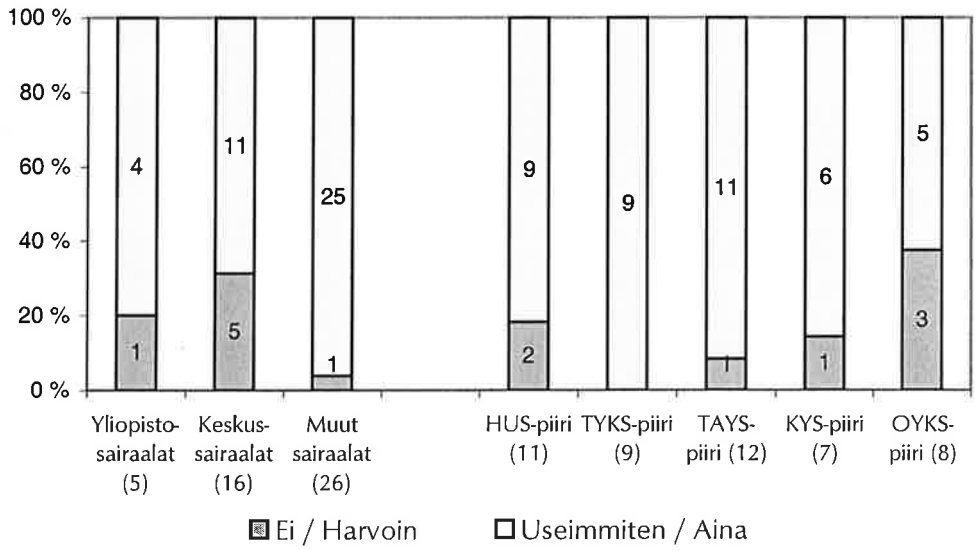
Endometrioosia hoidetaan kirurgisesti kaikissa kyselyyn osallistuneissa sairaaloissa. Neljässä sairaalassa käytetään endometrioosin hoidossa perinteisten leikkausmenetelmien lisäksi laparoskooppista laseria ja viidessä ultraääniveistä.

Diagnostisia laparoskopioita endometrioosin toteamiseksi tehdään kaikissa sairaaloissa. Toimenpiteeseen pääsee lähes kaikissa sairaaloissa kuuden kuukauden sisällä (46/47). Endometrioosi hoidetaan useimmiten kirurgisesti diagnostisen laparoskopian yhteydessä (kuvio 2). Yleisin syy siihen, että toimenpidettä ei tehdä diagnostisen toimenpiteen yhteydessä, on yllättäen todettu vaikea-asteinen endometrioosi (25/47). Kolmessa sairaalassa tehdään ensin diagnostinen toimenpide ja toteutetaan mahdolliset kirurgiset jatkohoidot myöhemmin.

Lievä vatsakalvon endometrioosi hoidetaan kipuoireisella potilaalla yleensä kirurgisesti 40 sairaalassa (kuvio 3). Yllättävää on, että **laaja-alaista vatsakalvon endometrioosia** ei hoideta kirurgisesti yhtä yleisesti kuin lievää (kuvio 4). 35 sairaalaa ilmoitti hoitavansa yleensä kirurgisesti laaja-alaista vatsakalvon endometrioosia. Sen vuoksi potilaita lähetetään viidestä sairaalasta satunnaisesti toiseen sairaalaan leikattaviksi. Lievän vatsakalvon endometrioosin vuoksi potilaita ei lähetetä lainkaan toiseen sairaalaan leikattaviksi.

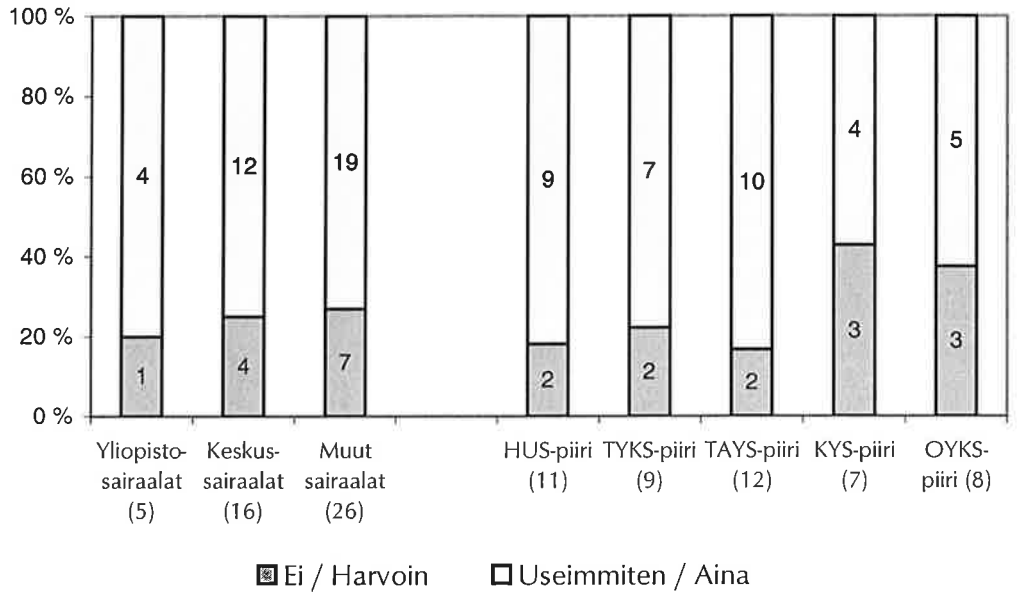
Yli 3 cm:n läpimittaisia endometrioomia hoidetaan kipuoireisella potilaalla kirurgisesti muissa paitsi yhdessä sairaalassa, josta potilaat lähetetään toiseen sairaalaan leikattaviksi. Suurimmassa osassa sairaaloista laparoskopia on yleisimmin käytetty leikkausmenetelmä (35 sairaalaa). Yleisin menetelmä on endometriooman tyhjentäminen ja sen kapselin poistaminen (44 sairaalaa). Yhdessä sairaalassa endometriooman kapseli yleensä elektrokoaguloidaan ja yhdessä poistetaan koko munasarja.

Lievän vatsakalvon endometrioosin kirurginen hoito



Kuvio 3. Kysymys: Jos potilaalla todetaan lievä peritoneaalinen endometrioosi, hoidetaanko se sairaalassanne kirurgisesti?

Laaja-alaisen vatsakalvon endometrioosin kirurginen hoito



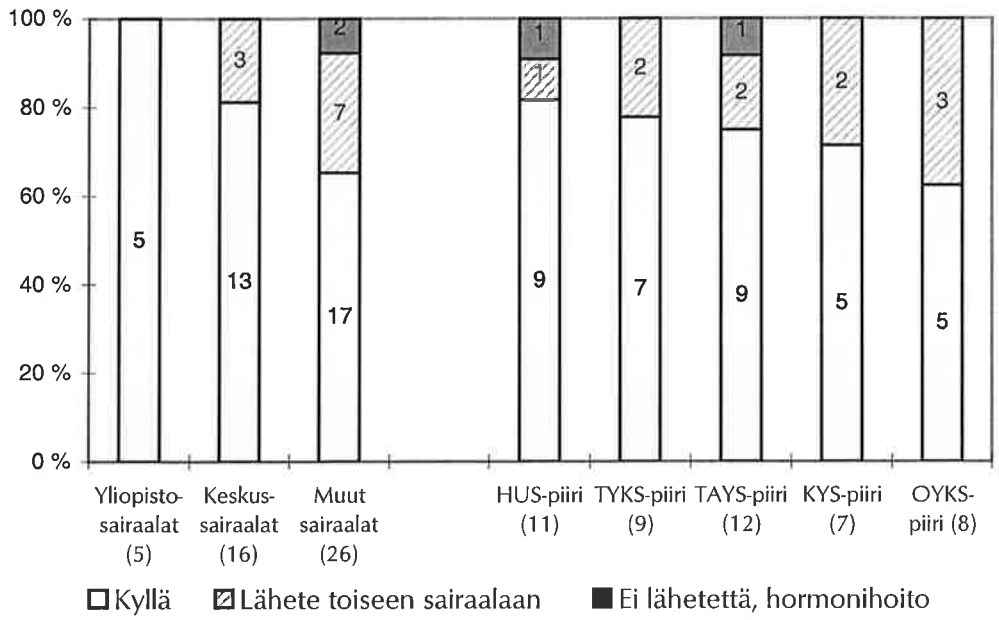
Kuvio 4. Kysymys: Jos potilaalla todetaan laaja-alainen peritoneaalinen endometrioosi, hoidetaanko se sairaalassanne kirurgisesti?

Rektovaginaalista endometrioosia hoidetaan kirurgisesti 35 sairaalassa (kuvio 5). Kymmenen sairaalaa lähettää potilaat toiseen sairaalaan, jossa rektovaginaalista endometrioosia hoidetaan kirurgisesti; kahdessa sairaalassa ei leikata itse, muttei myöskään lähetä toiseen sairaalaan. Rektovaginaalinen endometrioosi leikataan useimmiten avoleikkauksella (25 sairaalaa), viidessä sairaalassa käytetään laparoskopian ja laparotomian yhdistelmää ja yhdessä sairaalassa laparoskopia on ensisijainen leikkausmenetelmä. Noin puolessa sairaaloista rektovaginaalista endometrioosia leikataan yhdessä kirurgin kanssa.

Preoperatiivista lääkehoitoa käyttää Suomessa vain yksi keskussairaala ja viisi pienempää sairaalaa. **Postoperatiivista lääkehoitoa** käytetään sen sijaan yleisesti yli 2/3:ssa sairaaloista. Sairaalat seuraavat hoitamiaan endometrioosipotilaita vaihtelevasti. Pienemmissä sairaaloissa **seuranta** sairaalan poliklinikalla on selvästi yleisempää kuin suurissa (kuvio 6).

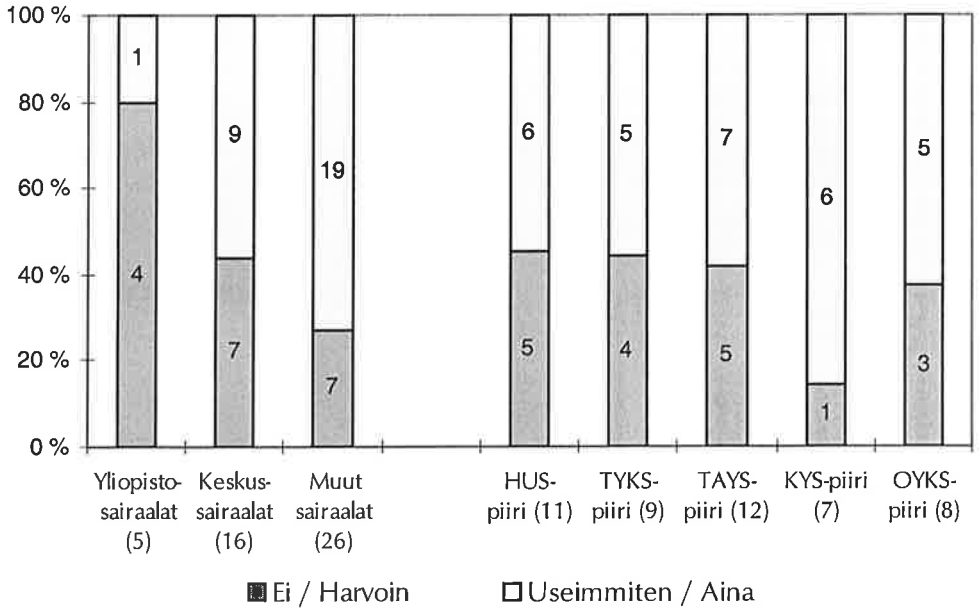
Endometrioosipotilaan hoitoa kysyttiin yksityiskohtaisemmin tilanteissa, joissa potilaalla kipuoireiden lisäksi oli endometriooma tai rektovaginaalinen endometrioosi, sekä tilanteissa, joissa näitä kumpaakaan ei ollut. Kysymykset rajattiin koskemaan potilaita, joilla on endometrioosiin sopivat kipuoireet, mutta ei aikaisempaa endometrioosidiagnoosia. Samalla kartoitettiin potilaan iän ja raskaustoiveen vaikutuksia hoidon valintaan.

Rektovaginaalisen endometrioosin kirurginen hoito



Kuvio 5. Kysymys: Jos kipuoireisella potilaalla todetaan rektovaginaalinen endometrioosi, hoidetaanko se sairaalassanne kirurgisesti?

Seuranta hoidon jälkeen



Kuvio 6. Kysymys: Seuraatteko hoitamianne endometrioosipotilaita omassa sairaalassanne (mahdollisen jälkitarkastuksen jälkeen)?

Endometrioomien hoito on melko yhtenäistä koko maassa. Endometrioomat hoidetaan kipuoireisella potilaalla lähes aina kirurgisesti. Nuorilta potilailta poistetaan endometriooma ja munasarja pyritään säästämään. Potilaan raskaustoive ei juuri muuta hoitoa. Kirurgisen hoidon laajuus lisääntyy potilaan iän kasvaessa. Kuitenkin yli 40-vuotiailtakin on yleisempää poistaa pelkkä endometriooma kuin koko munasarja. Noin kolmasosassa sairaaloista vanhemmilta potilailta poistetaan myös kohtu. (kuvio 7a–c)

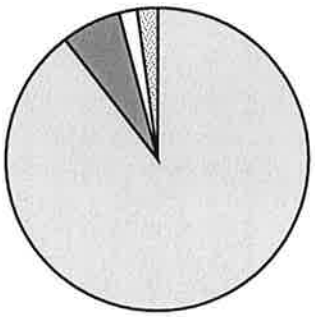
Rektovaginaalisen endometrioosin hoitokäytännöt vaihtelevat. Kirurginen hoito on myös rektovaginaalisen endometrioosin yleisin hoito. Toisaalta noin kolmasosassa sairaaloista hoidetaan nuoren potilaan kipuoireista rektovaginaalista endometrioosia ensisijaisesti hormonilääkityksellä. Nuorilta potilailta endometrioosipesäke poistetaan ja kohtu ja munasarjat säästetään. Kirurginen hoito on yleisin hoito potilailla, jotka toivovat raskautta. Raskaustoive vähentää hormonihoitoa ja osa potilaista ohjataan suoraan hedelmöityshoitoihin. Yli 40-vuotiaat potilaat leikataan lähes kaikissa sairaaloissa ja potilaan iän kasvaessa kirurgia muuttuu vähemmän säästäväksi. Kohdunpoisto yhdessä endometrioosipesäkkeen poiston kanssa on yleisempää kuin pelkän endometrioosipesäkkeen poisto. Joissakin sairaaloissa potilailta poistetaan myös munasarjat. Kahdeksasta sairaalasta lähetetään kaikki kipuoireista rektovaginaalista endometrioosia sairastavat potilaat hoidettaviksi toisiin sairaaloihin, joissa kaikissa potilaat hoidetaan ensiaijaisesti kirurgisesti. (kuvio 8a–c)

Suurimmat vaihtelut hoitokäytännöissä tulivat esiin niiden potilaiden hoidossa, joilla on **endometrioosiin sopivat kipuoireet, mutta ei viitteitä endometrioomasta tai rektovaginaalisesta endometrioosista.** Nuorilla potilailla, joilla ei ole välitöntä raskaustoivetta, yleisin hoito on diagnostinen laparoskopia. Lähes kaikissa sairaaloissa endometrioosi hoidetaan kirurgisesti diagnostisen skopian yhteydessä. Hormonihoito on ensisijainen hoito noin kolmasosassa sairaaloista. Jos potilailla on lisäksi raskaustoiveita, hormonihoitoja vähennetään ja suurimmalle osalle tehdään diagnostinen laparoskopia. Neljässä sairaalassa potilaat ohjataan suoraan hedelmöityshoitoihin. Yli 40-vuotiaiden potilaiden hoitokäytännöt vaihtelevat eniten. Kolmasosassa sairaaloista ensisijainen hoito on lääkehoito. Näistä kahdessa käytetään kipulääkitystä ja muissa hormonihoitoa. Kirurgisesti hoitavista sairaaloista noin puolessa tehdään diagnostinen laparoskopia ja useimmiten samalla hoidetaan endometrioosi. Lopuissa sairaaloissa potilaille tehdään kohdunpoisto ja yhdessä sairaalassa poistetaan myös munasarjat. (kuvio 9a–c)

KYSYMYS: Sairaalasi poliklinikalle tulee potilas, jolla on endometrioosiin sopivat kipuoireet ja ultraäänen perusteella epäily yli 3cm:n endometrioomasta. Potilaalla ei ole aikaisempaa endometrioosidiagnoosia. Mikä alla mainituista vaihtoehdoista kuvastaa klinikkanne hoitokäytäntöä parhaiten?

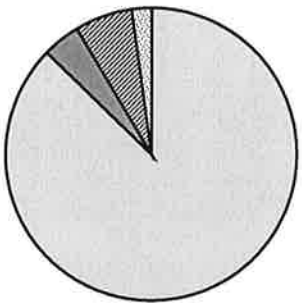
ANNETUT VASTAUSVAIHTOEHDOT: ei hoitoa, kipulääkitys, ehkäisypillerit, progestiinit, GnRH-agonisti, GnRH-agonisti + add-back, diagnostinen laparoskopia, endometriooman kirurginen poisto, munasarjan poisto, kohdunpoisto + endometriooman poisto, kohdunpoisto + munasarjan poisto, kohdunpoisto + molempien munasarjojen poisto, hedelmöityshoidot, muu, mikä?

a. Alle 40-vuotias potilas, ei raskaustoivetta



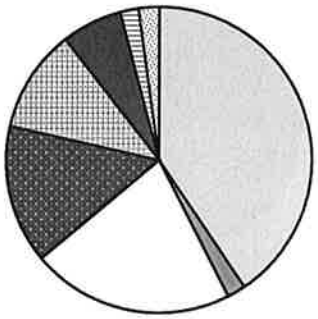
- Endometriooman poisto (n=42)
- Diagnostinen laparoskopia (n=3)
- Kipulääke (n=1)
- Lähete toiseen sairaalaan (n=1)

b. Potilaalla on raskaustoive



- Endometriooman poisto (n=41)
- Diagnostinen laparoskopia (n=2)
- Hedelmöityshoito (n=3)
- Lähete toiseen sairaalaan (n=1)

c. Yli 40-vuotias potilas, ei raskaustoivetta



- Endometriooman poisto (n=19)
- Diagnostinen laparoskopia (n=1)
- Munasarjan poisto (n=10)
- HY + munasarjan poisto (n=7)
- HY + endometriooman poisto (n=5)
- HY + BSO (n=3)
- Hormonihoito (n=1)
- Lähete toiseen sairaalaan (n=1)

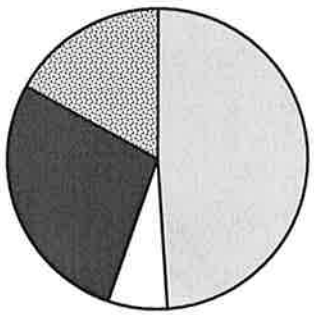
HY = kohdunpoisto
BSO = molempien munasarjojen poisto

Kuvio 7 a-c. Kipuoire ja endometriooma

KYSYMYS: Sairaalasi poliklinikalle tulee potilas, jolla on endometrioosiin sopivat kipuoireet ja emättimestä läpi kasvava rektovaginaalinen endometrioosi. Potilaalla ei ole aikaisempaa endometrioosidiagnoosia. Mikä alla olevista vaihtoehdoista kuvaa sairaalanne hoitokäytäntöä parhaiten?

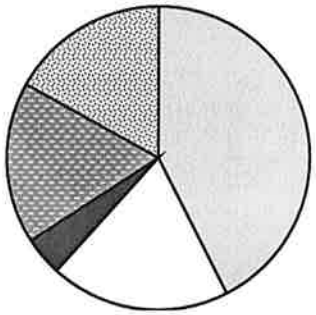
ANNETUT VASTAUSVAIHTOEHDOT: ei hoitoa, kipulääkitys, ehkäisypillerit, progestiinit, GnRH-agonisti, GnRH-agonisti + add-back, diagnostinen laparoskopia, endometrioosipesäkkeen kirurginen poisto, kohdunpoisto, kohdunpoisto + endometrioosipesäkkeen kirurginen poisto, kohdunpoisto + molempien munasarjojen poisto, kohdunpoisto + molempien munasarjojen poisto + endometrioosipesäkkeen poisto, hedelmöityshoidot, muu, mikä?

a. Alle 40-vuotias potilas, ei raskaustoivetta



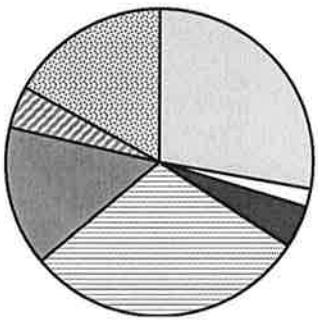
- Pesäkkeen poisto (n=23)
- Diagnostinen laparoskopia (n=3)
- Hormonihoito (n=13)
- Lähete toiseen sairaalaan (n=8)

b. Potilaalla on raskaustoive



- Pesäkkeen poisto (n=20)
- Diagnostinen laparoskopia (n=9)
- Hormonihoito (n=2)
- Hedelmöityshoito (n=8)
- Lähete toiseen sairaalaan (n=8)

c. Yli 40-vuotias potilas, ei raskaustoivetta



- Pesäkkeen poisto (n=13)
- Diagnostinen laparoskopia (n=1)
- Hormonihoito (n=2)
- HY + pesäkkeen poisto (n=14)
- HY + BSO + pesäkkeen poisto (n=7)
- HY + BSO (n=2)
- Lähete toiseen sairaalaan (n=8)

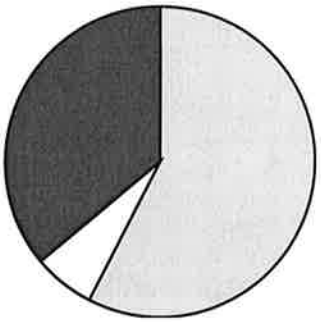
HY = kohdunpoisto
BSO = molempien munasarjojen poisto

Kuvio 8a–c. Kipuoire ja rektovaginaalinen endometrioosi

KYSYMYS: Sairaalasi poliklinikalle tulee potilas, jolla on endometrioosiin sopivat kipuoireet ja löydökset, mutta ei viitteitä endometrioomasta tai rektovaginaalisesta endometrioosista. Potilaalla ei ole aikaisempaa endometrioosidiagnoosia. Mikä alla olevista vaihtoehdoista kuvaa sairaalanne hoitokäytäntöä parhaiten?

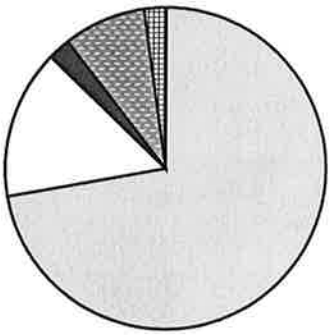
ANNETUT VASTAUSVAIHTOEHDOT: ei hoitoa, kipulääkitys, ehkäisypillerit, progestiinit, GnRH-agonisti, GnRH-agonisti + add-back, diagnostinen laparoskopia, diagnostinen laparoskopia ja endometrioosin kirurginen hoito, kohdunpoisto, kohdunpoisto + molempien munasarjojen poisto, hedelmöityshoidot, muu, mikä?

a. Alle 40-vuotias potilas, ei raskaustoivetta



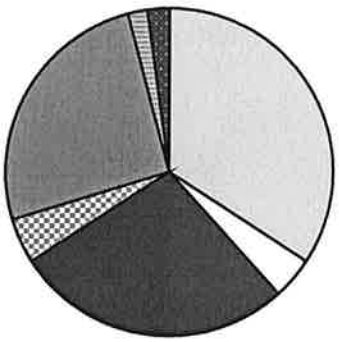
- Diagnostinen laparoskopia + kirurginen hoito (n=27)
- Diagnostinen laparoskopia (n=3)
- Hormonihoito (n=17)

b. Potilaalla on raskaustoive



- Diagnostinen laparoskopia + kirurginen hoito (n=34)
- Diagnostinen laparoskopia (n=7)
- Hormonihoito (n=1)
- Hedelmöityshoito (n=4)
- Muu (n=1), vaginaalinen hydrolaparoskopia

c. Yli 40-vuotias potilas, ei raskaustoivetta



- Diagnostinen laparoskopia + kirurginen hoito (n=16)
- Diagnostinen laparoskopia (n=2)
- Hormonihoito (n=13)
- Kipulääke (n=2)
- HY (n=12)
- HY + BSO (n=1)
- Ei hoitoa (n=1)

HY = kohdunpoisto
BSO = molempien munasarjojen poisto

Kuviot 9a–c. Kipuoire, ei endometrioomaa tai rektovaginaalista endometrioosia.

11.1 Yhteenveto hoitokäytännöistä

Endometrioosia diagnosoidaan ja hoidetaan Suomessa melko aktiivisesti. Kipuoireisen endometrioosin hoidossa ei ole kovin suuria eroja verrattaessa sairaaloita toisiinsa. Hoitokäytäntöjen vaihtelu lienee suurempi, jos otetaan huomioon kussakin sairaalassa hoidettujen potilaiden erilaiset määrät. On muistettava, että kysely antaa vain summittaista tietoa, koska vastaajia ei pyydetty kokoamaan aiheesta potilaskohtaisia tietoja.

Hormonilääkityksen käyttö kipuoireisen endometrioosin hoidossa on Suomessa jokseenkin yhteneväistä. Endometriooma hoidetaan yleisesti kirurgisesti. Laajaalaisen vatsakalvon endometrioosin ja rektovaginaalisen endometrioosin hoitokäytännöissä sen sijaan on eroja. Osan tästä selittänevät erot leikkaushoidon resursseissa, osan hoitokäytäntöperinne. Satunnaistettuihin tutkimuksiin perustuva näyttö kirurgisen hoidon hyödystä vaikean endometrioosin hoidossa puuttuu, koska voimakasoireisten potilaiden satunnaistaminen lumehoitoon on eettisesti ongelmallista. Satunnaistamattomien tutkimusten valossa näyttää siltä, että vaikeaoireiset potilaat hyötyvät leikkaushoidosta. Maan eri alueilla tulisi tarjota potilaille yhtenevät mahdollisuudet vaikean endometrioosin asiantuntevaan kirurgiseen hoitoon.

LÄHTEET

1. Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev (2): Cd001019, 2000.
2. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev (2): Cd000068, 2000.
3. Wilson ML, Farquhar CM, Sinclair OJ, Johnson NP. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev (2): Cd001896, 2000.
4. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev (2): Cd002122, 2000.
5. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev (2): Cd000346, 2000.
6. Ridley JH. The histogenesis of endometriosis: A rewiev of facts and fancies. Obstet Gynecol Surv 23: 1-35, 1968.
7. Sampson J. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol 14: 422-469, 1927.
8. Levander G, Normann P. The pathogenesis of endometriosis. An experimental study. Acta Obstet Gynecol Scand 34: 366-398., 1995.
9. Merrill JA. Endometrial induction of endometriosis across Millipore filters. Am J Obstet Gynecol 94: 780-790, 1966.
10. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic rectovaginal nodules are three different entities. Fertil Steril 68 (4): 585-596, 1997.
11. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. Obstet Gynecol 64 (2): 151-4, 1984.
12. Giudice L, Tazuke S, Swiersz L. Status of current research on endometriosis. J Reprod Med 43 (3(suppl)): 252-262, 1998.
13. Oosterlynck D, Meuleman C, Waer M, Vandeputte M, Koninckx P. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. Fertil Steril 56 (1): 45-51, 1991.
14. Oosterlynck D, Meuleman C, Waer M, Vandeputte M, Koninckx P. The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes decreased in women with endometriosis. Fertil Steril 58 (2): 290-295, 1992.
15. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 24 (2): 235-58, 1997.
16. Houston DE, Noller KL, Melton LJd, Selwyn BJ, Hardy RJ. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. Am J Epidemiol 125 (6): 959-969, 1987.
17. Vessey MP, Villard Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics [see comments]. BMJ 306 (6871): 182-184, 1993.
18. Kjerulff KH, Erickson BA, Langenberg PW. Chronic gynecological conditions reported by US women: findings from the National Health Interview Survey, 1984 to 1992. Am J Public Health 86 (2): 195-199, 1996.
19. Simpson J, Elias S, Malinak L, Buttram V. Heritable aspects of endometriosis. Am J Obstet Gynecol 137: 327-331., 1980.

20. Moen MH, Muus KM. Endometriosis in pregnant and non-pregnant women at tubal sterilization. Hum Reprod 6 (5): 699-702, 1991.
21. dos Reis RM, de Sa MF, de Moura MD, Nogueira AA, Ribeiro JU, Ramos ES, Ferriani RA. Familial risk among patients with endometriosis. J Assist Reprod Genet 16 (9): 500-503, 1999.
22. Kennedy S, Mardon H, Barlow D. Familial endometriosis. J Assist Reprod Genet 12 (1): 32-34, 1995.
23. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH. Endometriosis in monozygotic twins. Fertil Steril 68 (5): 941-942, 1997.
24. Vercellini P, Bocciolone L, Vendola N, Colombo A, Rognoni MT, Fedele L. Peritoneal endometriosis. Morphologic appearance in women with chronic pelvic pain. J Reprod Med 36 (7): 533-536, 1991.
25. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. Fertil Steril 65 (2): 299-304, 1996.
26. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. Fertil Steril 53 (6): 978-983, 1990.
27. Koninckx P, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie F. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. Fertil Steril 55 (4): 759-765, 1991.
28. Redwine D. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. Fertil Steril 72 (2): 310-315, 1999.
29. Vernon M, Beard J, Graves K, Wilson E. Classification of endometriotic implants by morphologic appearance and capasity to synthesize prostaglandin F. Fertil Steril 46 (5): 801-806, 1986.
30. Mais V, Guerriero S, Ajossa S, Angiolucci M, Paoletti AM, Melis GB. The efficiency of transvaginal ultrasonigraphy in the diagnosis of endometrioma. Fertil Steril 60 (5): 776-779, 1993.
31. Tanaka Y, Nishida M, Kurosaki Y, Itai Y, Tsunoda H, Kubo T. Differential diagnosis of gynaecological "stained glass" tumours on MRI. Br J Radiol 72: 414-420, 1999.
32. Fedele L, Bianchi S, Portuese A, Borruto F, Dorta M. Transrectal ultrasonography in the assessment of rectovaginal endometriosis. Obstet Gynecol 91 (3): 444-448, 1998.
33. Chapron C, Dumontier I, Dousset B, Fritel X, Tardif D, Roseau G, Chaussade S, Couturier D, Dubuisson JB. Results and role of rectal endoscopic ultrasonography for patients with deep pelvic endometriosis. Hum Reprod 13 (8): 2266-2270, 1998.
34. Jansen RP, Russell P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic, and pathologic definition. Am J Obstet Gynecol 155 (6): 1154-1159, 1986.
35. Jenkins S, Olive D, Haney A. Endometriosis: pathogenic implications of the anatomic distribution. Obstet Gynecol 67: 335-338, 1986.
36. AFS. Revised american fertility society classification of endometriosis: 1985. Fertil Steril 43 (3): 351-352, 1985.
37. Hoeger K, Guzick D. An update on the classification of endometriosis. Clin Obstet Gynecol 42 (3): 611-619, 1999.
38. Guzick D, Silliman N, Adamson G, Buttram V, Canis M, Malinak L, Schenken R. Prediction on pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive medicine`s revised classification of endometriosis. Fertil Steril 67 (5): 822-829, 1997.
39. Fedele L, Parazzini F, Bianchi S, Arcaini L, Candiani G. Stage and localization of pelvic endometriosis and pain. Fertil Steril 53 (1): 155-158, 1990.

40. Muzii L, Marana R, Pedulla S, Catalano G, Mancuso S. Correlation between endometriosis-associated dysmenorrhea and the presence of typical or atypical lesions. Fertil Steril 68 (1): 19-22, 1997.
41. Kauppila A, Puolakka J, Ylikorkala O. Prostaglandin biosynthesis inhibitors and endometriosis. Prostaglandins 18 (4): 655-661, 1979.
42. Kauppila A, Rönnberg L. Naproxen sodium in dysmenorrhea secondary to endometriosis. Obstet Gynecol 65 (3): 379-383, 1985.
43. Moghissi K. Medical Treatment of endometriosis. Clin Obstet Gynecol 42 (3): 620-632., 1999.
44. Overton CE, Lindsay PC, Johal B, Collins SA, Siddle NC, Shaw RW, Barlow DH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of luteal phase dydrogesterone (Duphaston) in women with minimal to mild endometriosis. Fertil Steril 62 (4): 701-707, 1994.
45. Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, Cortesi I, Panazza S, Crosignani PG. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis [see comments]. Am J Obstet Gynecol 175 (2): 396-401, 1996.
46. Telimaa S, Puolakka J, Rönnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. Gynecol Endocrinol 1 (1): 13-23, 1987.
47. Harrison RF, Barry Kinsella C. Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Fertil Steril 74 (1): 24-30, 2000.
48. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. Fertil Steril 60 (1): 75-79, 1993.
49. Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L, Moroni S, Ardovino I, Struzziero E, Falsetti L, Bianchi A, Bracco G, Pellegrini A, Bertulessi C, Romanini C, Zupi E, Massobrio M, Guidetti D, Troiano L, Beretta P, Franchi M. Estroprogestin vs. gonadotrophin agonists plus estroprogestin in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 88 (1): 11-14, 2000.
50. Pickersgill A. GnRH agonists and add-back therapy: is there a perfect combination? Br J Obstet Gynaecol 105 (475-485), 1998.
51. 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 73 (4): 799-804, 2000.
52. 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 74 (3): 534-539, 2000.
53. 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 54 (3): 419-427, 1990.
54. Rock J. A multicenter comparison of GnRH agonist (Zoladex) and danazol in the treatment of endometriosis. Fertil Steril 56: S48, 1991.
55. Chang SP, Ng HT. A randomized comparative study of the effect of leuprorelin acetate depot and danazol in the treatment of endometriosis. Chung Hua I Hsueh Tsa Chih Taipei 57 (6): 431-437, 1996.
56. Barbieri R. Hormone treatment of endometriosis: The estrogen threshold hypothesis. Am J Obstet Gynecol 166 (2): 740-745, 1992.
57. Mäkäräinen L, Rönnberg L, Kauppila A. Medroxyprogesterone acetate supplementation diminishes the hypoestrogenic side effects of gonadotropin-releasing hor-

mone agonist without changing its efficacy in endometriosis. Fertil Steril 65 (1): 29-34, 1996.

58. Lindsay PC, Shaw RW, Bennink HJ, Kicovic P. The effect of add-back treatment with tibolone (Livial) on patients treated with the gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin (Decapeptyl). Fertil Steril 65 (2): 342-348, 1996.

59. 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 75 (2): 558-563, 1992.

60. 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 [see comments]. Fertil Steril 64 (5): 903-908, 1995.

61. 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 [see comments]. Fertil Steril 63 (5): 955-962, 1995.

62. Nilsson B, Södergård R, Damber M-G, von Schoultz B. Danazol and gestagen displacement of testosterone and influence on sex-hormone-binding globulin capacity. Fertil Steril 38: 48-53, 1982.

63. Barbieri R, Ryan K. Danazol: Endocrine pharmacology and therapeutic applications. Am J Obstet Gynecol 141: 453-463, 1981.

64. Telimaa S, Rönnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis after conservative surgery. Gynecol Endocrinol 1 (4): 363-371, 1987.

65. Kauppila A, Telimaa S, Rönnberg L, Vuori J. Placebo-controlled study on serum concentrations of CA-125 before and after treatment of endometriosis with danazol or high-dose medroxyprogesterone acetate alone or after surgery. Fertil Steril 49 (1): 37-41, 1988.

66. Telimaa S, Apter D, Reinila M, Rönnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of hormonal and biochemical effects of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 36 (1-2): 97-105, 1990.

67. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis [see comments]. Fertil Steril 62 (4): 696-700, 1994.

68. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation [see comments]. Fertil Steril 70 (6): 1176-1180, 1998.

69. Reich H. Treatment of ovarian endometriomas using laparoscopic surgical techniques. J Reprod Med 31 (7): 577-584, 1986.

70. Bateman BG, Kolp LA, Mills S. Endoscopic versus laparotomy management of endometriomas. Fertil Steril 62 (4): 690-695, 1994.

71. Brosens I, Van Ballaer P, Puttemans P, Deprest J. Reconstruction of the ovary containing large endometriomas by an extraovarian endosurgical technique. Fertil Steril 66 (4): 517-521, 1996.

72. Catalano GF, Marana R, Caruana P, Muzii L, Mancuso S. Laparoscopy versus microsurgery by laparotomy for excision of ovarian cysts in patients with moderate or severe endometriosis. J Am Assoc Gynecol Laparosc 3 (2): 267-270, 1996.

73. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Salim B, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. Hum Reprod 11 (3): 641-646, 1996.

74. Sutton CJ, Ewen SP, Jacobs SA, Whitelaw NL. Laser laparoscopic surgery in the treatment of ovarian endometriomas. J Am Assoc Gynecol Laparosc 4 (3): 319-323, 1997.

75. Hemmings R, Bissonnette F, Bouzayen R. Results of laparoscopic treatments of ovarian endometriomas: laparoscopic ovarian fenestration and coagulation. Fertil Steril 70 (3): 527-529, 1998.
76. Saleh A, Tulandi T. Reoperation after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas by excision and by fenestration. Fertil Steril 72 (2): 322-324, 1999.
77. Kojima E, Morita M, Otaka K, Yano Y. Nd:YAG laser laparoscopy for ovarian endometriomas. J Reprod Med 35 (6): 592-596, 1990.
78. Daniell JF, Kurtz BR, Gurley LD. Laser laparoscopic management of large endometriomas. Fertil Steril 55 (4): 692-695, 1991.
79. Fayez JA, Vogel MF. Comparison of different treatment methods of endometriomas by laparoscopy [see comments]. Obstet Gynecol 78 (4): 660-665, 1991.
80. Marrs RP. The use of potassium-titanyl-phosphate laser for laparoscopic removal of ovarian endometrioma. Am J Obstet Gynecol 164 (6 Pt 1): 1622-1626, 1991.
81. Adamson GD, Subak LL, Pasta DJ, Hurd SJ, von Franque O, Rodriguez BD. Comparison of CO2 laser laparoscopy with laparotomy for treatment of endometriomata. Fertil Steril 57 (5): 965-973, 1992.
82. Sawada T, Ohara S, Kawakami S. Laparoscopic surgery vs. laparotomy management for infertile patients with ovarian endometrioma. Gynaecol Endosc 8: 17-19, 1999.
83. Gordts S, Boeckx W, Brosens I. Microsurgery of endometriosis in infertile patients. Fertil steril 42 (4): 520-525, 1984.
84. Vercellini P, Vendola N, Bocciolone L, Colombo A, Rognoni MT, Bolis G. Laparoscopic aspiration of ovarian endometriomas. Effect with postoperative gonadotropin releasing hormone agonist treatment. J Reprod Med 37 (7): 577-580, 1992.
85. 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 62 (1): 63-66, 1994.
86. Zanetta G, Lissoni A, Dalla Valle C, Trio D, Pittelli M, Rangoni G. Ultrasound-guided aspiration of endometriomas: possible applications and limitations. Fertil Steril 64 (4): 709-713, 1995.
87. Padilla S. Ovarian abscess following puncture of an endometrioma during ultrasound-guided oocyte retrieval. Hum Reprod 8 (8): 1282-1283, 1993.
88. Mikamo H, Kamazoe K, Sato Y, Itoh M, Tamaya T. Ovarian abscess caused by peptostrptococcus magnus following transvaginal ultrasound-guided aspiration of ovarian endometrioma and fixation with pure ethanol. Infect Dis Obstet Gynecol 6 (2): 66-68, 1998.
89. Busacca M, Marana R, Caruana P, Candiani M, Muzii L, Calia C, Bianchi S. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. Am J Obstet Gynecol 180 (3 Pt 1): 519-523, 1999.
90. Nezhat F, Nezhat C, Pennington E, Ambroze W, Jr. Laparoscopic segmental resection for infiltrating endometriosis of the rectosigmoid colon: a preliminary report. Surg Laparosc Endosc 2 (3): 212-216, 1992.
91. Bailey HR, Ott MT, Hartendorp P. Aggressive surgical management for advanced colorectal endometriosis. Dis Colon Rectum 37 (8): 747-753, 1994.
92. Chapron C, Dubuisson JB. Laparoscopic treatment of deep endometriosis located on the uterosacral ligaments. Hum Reprod 11 (4): 868-873, 1996.
93. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Smets M, Bassil S, Casanas Roux F. Rectovaginal septum adenomyotic nodules: a series of 500 cases. Br J Obstet Gynaecol 104 (9): 1014-1018, 1997.
94. Chapron C, Jacob S, Dubuisson J-B, Vieira M, Liaras E, Fauconnier A. Laparoscopically assisted vaginal management of deep endometriosis infiltrating the rectovaginal septum. Acta Obstet Gynecol Scand 80: 349-354, 2001.

95. Redwine D, J.T. W. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. Fertil Steril 76 (2): 358-365, 2001.
96. Garry R, Clayton R, Hawe J. The effect of endometriosis and its radical laparoscopic excision on quality of life indicators. Br J Obstet Gynaecol 107 (1): 44-54, 2000.
97. Ruponen S, Taina E. Operative treatment of rectal endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand 57: 277-279, 1978.
98. Forsgren H, Lindhagen J, Melander S, Wågermark J. Colorectal endometriosis. Acta Chir Scand 149: 431-435, 1983.
99. Martin DC. Laparoscopic and vaginal colpotomy for the excision of infiltrating cul-de-sac endometriosis. J Reprod Med 33 (10): 806-808, 1988.
100. Coronado C, Franklin R, Lotze E, Bailey H, Valdes C. Surgical treatment of symptomatic colorectal endometriosis. Fertil Steril 53 (3): 411-416, 1990.
101. Reich H, McGlynn F, Salvat J. Laparoscopic treatment of cul-de-sac obliteration secondary to retrocervical deep fibrotic endometriosis. J Reprod Med 36 (7): 516-22, 1991.
102. Redwine DB. Laparoscopic en bloc resection for treatment of the obliterated cul-de-sac in endometriosis. J Reprod Med 37 (8): 695-698, 1992.
103. Nezhat F, Nezhat C, Pennington E. Laparoscopic proctectomy for infiltrating endometriosis of the rectum. Fertil Steril 57 (5): 1129-1132, 1992.
104. Donnez J, Nisolle M, Casanas Roux F, Bassil S, Anaf V. Rectovaginal septum, endometriosis or adenomyosis: laparoscopic management in a series of 231 patients. Hum Reprod 10 (3): 630-635, 1995.
105. Maher P, Wood C, Hill D. Excision of endometriosis in the pouch of Douglas by combined laparovaginal surgery using the Maher abdominal elevator. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2 (2): 199-202, 1995.
106. Bromberg S, Waisberg J, Franco M, Oliveira C, Lopes R, Godoy A. Surgical treatment of colorectal endometriosis. Int Surg 84: 234-238, 1999.
107. Chapron C, Dubuisson JB, Fritel X, Fernandez B, Poncelet C, Beguin S, Pinelli L. Operative management of deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments. J Am Assoc Gynecol Laparosc 6 (1): 31-37, 1999.
108. Jerby BL, Kessler H, Falcone T, Milsom JW. Laparoscopic management of colorectal endometriosis. Surg Endosc 13 (11): 1125-1128, 1999.
109. Possover M, Diebolder H, Plaul K, Schneider A. Laparascopically assisted vaginal resection of rectovaginal endometriosis. Obstet Gynecol 96 (2): 304-307, 2000.
110. Kwok A, Lam A, Ford R. Laparoscopic resection of deeply infiltrating endometriosis of the rectovaginal septum: effect on pelvic pain. Gynaecol Endosc 10: 7-11, 2001.
111. Nezhat C, Nezhat F, Pennington E. Laparoscopic treatment of infiltrative rectosigmoid colon and rectovaginal septum endometriosis by the technique of videolaparoscopy and the CO2 laser. Br J Obstet Gynaecol 99 (8): 664-667, 1992.
112. Vercellini P, Aimi G, Busacca M, Uglietti A, Viganali M, Crosignani P. Laparoscopic uterosacral ligament resection for dysmenorrhea associated with endometriosis: Results of a randomized controlled trial. Fertil Steril Oct Suppl: S3, 1997.
113. Dover R, Pooley P, Haines P, Sutton C. Prospective, randomised, double-blind controlled trial of laparoscopic laser uterine nerve ablation in the treatment of pelvic pain associated with endometriosis (unpublished clinical trial). , 1999.
114. Tjaden B, Schlaff WD, Kimball A, Rock JA. The efficacy of presacral neurectomy for the relief of midline dysmenorrhea. Obstet Gynecol 76 (1): 89-91, 1990.
115. Candiani GB, Fedele L, Vercellini P, Bianchi S, Di Nola G. Presacral neurectomy for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a controlled study. Am J Obstet Gynecol 167 (1): 100-103, 1992.

116. Malinak LR. Surgical treatment and adjunct therapy of endometriosis. Int J Gynaecol Obstet 40 Suppl: S43-47, 1993.
117. Hemmings R. Combined treatment of endometriosis. GnRH agonists and laparoscopic surgery. J Reprod Med 43 (3 Suppl): 316-320, 1998.
118. Parazzini F, Fedele L, Busacca M, Falsetti L, Pellegrini S, Venturini PL, Stella M. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 171 (5): 1205-1207, 1994.
119. Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, Heinrichs WL. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. Fertil Steril 68 (5): 860-864, 1997.
120. Bianchi S, Busacca M, Agnoli B, Candiani M, Calia C, Vignali M. Effects of 3 month therapy with danazol after laparoscopic surgery for stage III/IV endometriosis: a randomized study. Hum Reprod 14 (5): 1335-1337, 1999.
121. Morgante G, Ditto A, La Marca A, De Leo V. Low-dose danazol after combined surgical and medical therapy reduces the incidence of pelvic pain in women with moderate and severe endometriosis. Hum Reprod 14 (9): 2371-2374, 1999.
122. 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 106 (7): 672-677, 1999.
123. 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 183 (3): 588-592, 2000.
124. Wheeler J, Malinak L. Recurrent endometriosis: Incidence, management, and prognosis. Am J Obstet Gynecol 146 (3): 247-252, 1983.
125. Redwine D. Endometriosis persisting after castration: Clinical characteristics and results of surgical management. Obstet Gynecol 83 (3): 405-413, 1994.
126. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. Fertil Steril 64 (5): 898-902, 1995.
127. Clayton RD, Hawe JA, Love JC, Wilkinson N, Garry R. Recurrent pain after hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy for endometriosis: evaluation of laparoscopic excision of residual endometriosis. Br J Obstet Gynaecol 106 (7): 740-744, 1999.
128. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. NEJM 345 (4): 266-275, 2001.

LIITE 1

Tutkimukset endometrioomien kirurgisen hoidon vaikutuksesta kipuoireeseen ja endometriooman uusiutuminen kirurgisen hoidon jälkeen

HY = kohdunpoisto
UO = toisen munasarjan poisto

VAS = visual analog scale
LAS = linear analog scale

SA = satunnaistettu
ES = ei satunnaistettu

Tekijä, vuosi		n	Diagnoosi	Tulosmuuttuja	Mittari	Hoito	Muut toimenpiteet	Komplikaatiot	Seuranta	Tulos	Huom.!
Beretta ym. 1998	SA	64	≥ 3 cm:n endometriooma 8:lla molemmissa munasarjoissa. Ei aiempaa endometrioosin hoitoa.	Kuukautiskivut, yhdyntäkivut, lantionalueen kivut, kipuoireiden uusiminen leikkauksen jälkeen. Lapsettomuus: A (n = 9), B (n = 17).	VAS.	Laparoskopia. A (n = 32) tyhjennys ja kapselin poisto. B (n = 32) tyhjennys ja kapselin poltto diatermialla.	Kaikkien muidenkin endometrioosimuutosten poisto.	Ei komplikaatioita.	24 kk.	Kipuoire uusiutui 2 v:n seurannassa: kuukautiskipu A 3/19 B 9/17, yhdyntäkipu A 3/15 B 9/12, lantiokipu A 2/20 B 9/17, ($p < 0.05$). Kivun uusiutumiseen kulunut aika: A 19 kk (13–24) vrt. B 9.5 kk (3–20) ($p < 0.05$). Raskaus 2 v:n seurannassa: A 6/9 vrt. B 4/17 ($p < 0.05$).	Ei raportoitu, kuinka moni potilaista oli kivuton hoidon jälkeen.
Reich ym. 1986	ES	79, joista 33:lla kipu.	1–10 cm:n endometriooma.	Endometrioosin aiheuttamaksi sopiva kipu.	Ei validia mittaria kivun arvioinnissa.	Laparoskopia. Endometriooman tyhjennys ja kapselin poltto diatermialla tai tyhjennys ja kapselin poisto.	Kaikkien muidenkin endometrioosimuutosten poisto.	Ei komplikaatioita.	Ainakin 6 kk.	Kipu helpottui 19 potilaalla. Lisäksi yhdeksällä potilaalla kipu helpottui toisen leikkauksen jälkeen; niissä tehtiin HY 6, UO 3.	
Bateman ym. 1994	ES	47, joista 38:lla kipu.	2–9 cm:n endometriooma 22:lla molemmissa munasarjoissa.	Kuukautiskivut, yhdyntäkivut, lantionalueen kivut. Endometriooman uusiutuminen.	Ei validia mittaria kivun arvioinnissa. Uä + leikkaus.	Laparoskopia tai laparotomia. Endometriooman tyhjennys ja kapselin poisto tai poisto kokonaisena.	Kaikkien muidenkin endometrioosimuutosten poisto.	Haavainfektio (n = 1).	12 kk.	Kipuoire helpottui täysin (28) tai osittain 34/38 potilaalla. Endometriooma uusiutui 5 potilaalla seurannan aikana (11 %).	
Brosens ym. 1996	ES	16	≥ 3 cm:n endometriooma 4:llä molemmissa munasarjoissa.	Endometriooman uusiutuminen.	Uä.	Kolmivaiheinen hoito: 1. Laparoskopia, endometriooman avaus säteittäin, tyhjennys, kapselin biopsia ja osittainen poltto diatermialla. 2. 2–3 kk GnRH-a tai MPA. 3. Laparoskopia lääkityksen loppuessa, jäljellä olevan kapselin pinnallisten muutosten poisto.	Kaikkien muidenkin endometrioosimuutosten poisto.	Ei komplikaatioita.	30 kk (26–42).	Ei uusiutumista leikatuissa munasarjoissa seurannan aikana. Yhdelle potilaalle endometriooma toiseen munasarjaan.	

Tekijä, vuosi		n	Diagnoosi	Tulosmuuttuja	Mittari	Hoito	Muut toimenpiteet	Komplikaatiot	Seuranta	Tulos	Huom.!
Catalano ym. 1996	ES	132, joista 106:lla kipu.	3-16 cm:n endometriooma 59:llä molemmissa munasarjoissa.	Kuukautiskipu, yhdyntäkipu ja lantion alueen kipu. Endometriooman uusiutuminen.	LAS ennen leikkausta, ei leikkauksen jälkeen. Uä.	Laparoskopia tai laparotomia. Endomertriooman tyhjennys ja kapselin poisto tai poisto kokonaisena.	Kaikkien muidenkin endometrioosimuutosten poisto.	Kuume leikkauksen jälkeen (n = 1), suolilama (n = 1).	22-39 kk.	Kipuioireet helpottuivat 80 potilaalla (75 %). Endometriooma uusiutui 6 potilaalla (4,5 %).	
Donnez ym. 1996	ES	814	≥3 cm:n endometriooma. 8:lla potilaalla yli 15 cm. 639:llä potilaalla oli endometriooma molemmissa munasarjoissa.	Endometriooman uusiutuminen.	Uä + leikkaus.	Kolmivaiheinen hoito: 1. Laparoskopia, endometriooman avaus, tyhjennys, kapselin biopsia. 2. 4 kk GnRH-a. 3. Laparoskopia 12 vk ensimmäisen jälkeen. Endometriooman kapselin laservaporisaatio.	Kaikkien muidenkin endometrioosimuutosten poisto.	Ei raportoitu.	607:ää potilasta seurattiin 2-11 vuotta.	43 potilaalla endometriooma uusiutui (5 %). Lisäksi 8 potilaalla toiseen munasarjaan tuli seurannan aikana endometriooma.	
Sutton ym. 1997	ES	146, joista 122:lla kipu.	2-18 cm:n endomeriooma.	Kipu (keskivaikea tai vaikea). Endometriooman uusiutuminen.	Ei validia mittaria kivun arvioinnissa. Uä.	Laparoskopia. Endometriooman tyhjennys ja kapselin laservaporisaatio.	Kaikkien muidenkin endometrioosimuutosten poisto.	Ei komplikaatioita.	6 kk.	Kipuoireet helpottuivat täysin tai osittain 90 potilaalla (74 %). Endometriooma uusiutui 7 potilaalla (6 %) ja heillä kaikilla uusiutui myös aluksi hävinnyt kipuoire.	Osaa potilaista seurattiin kauemmin ja 19 potilaalla kipuoire uusiutui 12-36 kk laparoskopian jälkeen.
Hemmings ym. 1998	ES	156	≥ 3 cm:n endometriooma.	Endometriooman uusiutuminen.	Uä tai leikkaus.	A (n = 80) = laparoskopia, endometriooman tyhjennys ja kapselin poltto diatermialla. B (n = 23) = laparoskopia, endometriooman tyhjennys ja kapselin poisto. C (n = 55) = laparotomia, endometriooman poisto.	Kaikkien muidenkin endometrioosimuutosten poisto.	Ei raportoitu.	36 kk.	Endometriooma uusiutui A 12 %, B 8 %, C 9 %.	Leikkausmenetelmä valittiin leikkaajan toivomuksen ja kykyjen mukaan.
Saleh ym. 1999	ES	231	> 3 cm:n endometriooma.	Uusintaleikkaukseen johtanut endometriooman uusiutuminen samassa munasarjassa.	Uä + leikkaus.	A (n = 70) laparoskopia, endometriooman tyhjennys ja kapselin poltto diatermialla tai laservaporisaatio. B (n = 161) laparoskopia, endometriooman tyhjennys ja kapselin poisto.	Kaikkien muidenkin endometrioosimuutosten poisto.	Ei raportoitu.	12-48 kk.	Kumulatiivinen uusiutuminen 18 ja 42 kk:n kuluttua leikkauksesta. A 22 % ja 58 %, B 6 % ja 24 %. Merkitsevä ero.	Leikkausmenetelmän valinnan perusteita ei kerrottu.

LIITE 2

Tutkimukset syvien endometrioosipesäkkeiden kirurgisen hoidon vaikutuksesta kipuoireisiin

HY = kohdunpoisto
BO = molempien munasarjojen poisto
UO = toisen munasarjan poisto

RVE = rektovaginaalinen endometrioosi
SUL = sakrouteriiniset ligamentit
PSN = presakraali neurektomia

ES = ei satunnaistettu

Tekijä, vuosi		n	Diagnoosi	Tulosmuuttuja	Mittari	Hoito	Muut toimenpiteet	Komplikaatiot	Seuranta	Tulos	Huom.!
Nezhat ym. 1992	ES	174	RVE tai suolen seinämän endometrioosi.	Kipu.	Ei validia mittaria kivun arvioinnissa.	Kaikkien endometrioosimuutosten poisto.	HY+BO n = 4, BO n = 4, UO n = 8.	Peräsuolen aukeaminen (n=9). Uusintaleikkaus kiinnikkeiden vuoksi (n = 1).	1-5 vuotta.	Täydellinen tai osittainen kivun paraneminen 162:lla potilaalla.	Potilaita, joilta poistettiin kohtu tai munasarjat, ei analysoitu erikseen. Uusintaleikkaus 10 %:lle potilaista kivun helpottamiseksi.
Bailey ym. 1994	ES	134	RVE tai tai suolen seinämän endometrioosi.	Lantion alueen kivut. Yhdyntäkipu. Peräsuolen kipu.	Validi mittari.	Kaikkien endometrioosimuutosten poisto.	HY+BO n =52, BO n = 5, UO n = 14, HY n = 1.	Ei suolisauman pettämistä. Muita komplikaatioita ei raportoitu.	5 vuotta (16-184 kk).	Kipu helpottui täydellisesti tai merkittävästi: 103/111 lantion alueen kipu, 77/83 yhdyntäkipu, 62/68 peräsuolikipu.	Potilaita, joilta poistettiin kohtu tai munasarjat, ei analysoitu erikseen. 10 %:lla potilaista kipu helpottui vasta, kun munasarjat poistettiin uudessa leikkauksessa. 130 potilasta hoidettu aikaisemmin kirurgisesti endometrioosin vuoksi.
Chapron ym. 1996	ES	29	RVE tai syvä endometrioosi SUL:ssa.	Kuukautiskipu, yhdyntäkipu, lantion alueen kipu.	Validi mittari.	Kaikkien endometrioosimuutosten poisto.	Ei mitään.	Fisteli peräsuolen ja emättimen välillä (n = 1).	4 kk:n välein, kokonaispituutta ei ilmoitettu.	Kipu helpottui täydellisesti tai tyydyttävästi: 22/24 kuukautiskivut, 24/24 yhdyntäkivut, 13/14 lantion alueen kivut.	
Donnez ym. 1997	ES	500	RVE.	Kipu.	Ei validia mittaria kivun arvioinnissa.	Kaikkien endometrioosimuutosten poisto.	Ei mitään.	Peräsuolen aukeaminen (n = 4).	242:ta potilasta seurattiin 2 vuotta.	230 potilasta tyytyväisiä tulokseen kivun suhteen.	3 potilaalla RVE uusiutui seurannan aikana.

Tekijä, vuosi		n	Diagnoosi	Tulosmuuttuja	Mittari	Hoito	Muut toimenpiteet	Komplikaatiot	Seuranta	Tulos	Huom.!
Chapron ja Dubuisson 2001	ES	21	Syvä endometrioosi SUL:ssa.	Kuukautiskipu, yhdyntäkipu, lantion alueen kipu.	Validi mittari.	Kaikkien endometrioosimuutosten poisto.	Ei mitään.	Ei mitään.	1 vuosi.	Kipu helpottui selvästi tai kohtalaisesti: 16/19 kuukautiskipu, 16/17 yhdyntäkipu, 7/9 lantion alueen kipu.	
Redwine ja Wright 2001	ES	84	RVE ja fossa Douglas täysin ummessa.	Kipuoireet.	Validi mittari kivun arvioinnissa, skaala 1–5. 67/84 potilaalla kipua arvioitiin samalla mittarilla sekä ennen hoitoa että seurannan jälkeen.	Kaikkien endometrioosimuutosten poisto. 61 potilaalle jonkinlainen peräsuolen resektio. 43 potilaalta poistettiin endometriooma.	8 potilaalle PSN.	Kuume leikkauksen jälkeen (n = 2).	4 vuotta (1/2–11 v).	67 potilaalla, joilla kipua arvioitiin seurannan jälkeen, kipu oli edelleen helpottunut lähtötilanteeseen verrattuna: 40/59 kuukautiskipu, 23/35 yhdyntäkipu, 45/58 lantion alueen kipu. Potilailla, joilla oli vaikea kipuoire (4–5) ennen leikkausta, kipu oli edelleen helpottunut lähtötilanteeseen verrattuna: 26/29 kuukautiskipu, 9/11 yhdyntäkipu, 21/23 lantion alueen kipu.	10 potilaalle oli tehty HY seurannan aikana, syytä ei ilmoitettu. 13 potilaalle oli tehty kivun vuoksi leikkaus seurannan aikana. 10 potilasta oli saanut jotain hormonihoitoa seurannan aikana.

LIITE 3

Tutkimukset postoperativisen lääkehoidon vaikutuksesta kipuoireisen endometrioosin hoidossa

SA = satunnaistettu
LAS = linear analog scale

Tekijä, Vuosi		n	Potilaat	Tulosmuuttuja	Mittari	Hoito	Seuranta	Tulos	Huom.!
Telimaa ym. 1987	SA	60	Stage I-IV -endometrioosi. Ei aiempaa hoitoa endometrioosin vuoksi.	Kipuoireiden helpottuminen. Endometrioosimuutosten määrä.	Validi mittari kivun arvioinnissa. Second-look -laparoskopia 6 kk:n kuluttua lääkityksen lopetuksen jälkeen.	Leikkaus, jonka jälkeen 6 kk: A (n = 20) MPA 100 mg/vrk, B (n= 20) danatsoli 600 mg/vrk, C (n = 20) lumelääke.	12 kk leikkauksen jälkeen.	Lääkehoidon loppuessa kaikkien kipuoireiden summa oli MPA:ta ja danatsolia saaneilla potilailla merkitsevästi pienempi verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin ($p < 0.01$). 6 kk lääkityksen loppumisen jälkeen ei enää merkitsevää eroa. Endometrioosimuutoksia oli merkitsevästi vähemmän (AFS-luku pienempi) MPA:ta ja danatsolia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin ($p < 0.05$).	Raskaus A 3/20, B 2/20 ja C 3/20. Ei merkitsevää eroa.
Parazzini ym. 1994	SA	75	Stage III-IV -endometrioosi. Ei aiempaa hoitoa endometrioosin vuoksi. 60 potilaalla kipuoireet.	Kipuoireiden helpottuminen seurannan aikana. Raskaus seurannan aikana.	Kipu ennen hoitoa ja seurannan jälkeen: LAS ja monitekijäinen validoitu mittari.	Leikkaus, jonka jälkeen 3 kk: A (n = 36) nafareliini 400 mikrogr/vrk, B (n = 39) lumelääke.	12 kk leikkauksen jälkeen.	Keskimääräinen kivun helpottuminen verrattuna alkutilanteeseen. Monitekijäinen validoitu mittari: A 3.6 ja B 4.0. LAS: A 7.0 ja B 6.9. Ei merkitseviä eroja.	Raskaus A 7/36 ja B 7/39. Ei merkitsevää eroa.
Hornstein ym. 1997	SA	109	Stage I-IV -endometrioosi. Ei endometrioosin lääkehoitoa 2-3 kk ennen leikkausta.	Kuukautiskivut, yhdyntäkivut, lantion alueen kivut. Teho kipuoireisiin ja muun kipua vähentävän hoidon tarve seurannan aikana.	Validi mittari kivun arvioinnissa.	Leikkaus, jonka jälkeen 6 kk: A (n = 56) nafareliini 400 mikrogr/vrk, B (n = 53) lumelääke.	24 kk leikkauksen jälkeen.	Lääkityksen loppuessa kipuoireen voimakkuus vähentynyt keskimäärin: A 3.15 ja B 0.97. Merkitsevä ero. 6 kk lääkityksen loppumisen jälkeen ei enää eroa. Muuta kipua vähentävää lääkitystä tarvitsevien potilaiden määrä: A 15/49 ja B 25/44. Merkitsevä ero.	7 nafareliinilla hoidettua ja 9 lumelääkkeellä hoidettua potilasta keskeytti tutkimuksen. Eivät ole mukana tuloksissa.

Tekijä, Vuosi		n	Potilaat	Tulosmuuttuja	Mittari	Hoito	Seuranta	Tulos	Huom.!
Bianchi ym. 1999	SA	77	Stage III–IV -endometrioosi. Keskivaikeat tai vaikeat kipuoireet. Ei aiempaa hoitoa endometrioosin vuoksi. 60 potilaalla kipuoireet.	Kipuoireen uusiutuminen. Raskaus.	Kipu ennen hoitoa ja seurannan jälkeen: LAS ja monitekijäinen validoitu mittari.	Leikkaus, jonka jälkeen: A (n = 36) danatsoli 600 mg/vrk 3 kk ajan, B (n = 41) ei lääkitystä leikkauksen jälkeen.	6–36 kk.	Keskivaikea tai vaikea kipuoire palasi: A 7/31 ja B 9/29 potilaalle. Ei merkitsevää eroa.	Raskaus A 6/11 ja B 8/16. Ei merkitsevää eroa.
Morgante ym. 1999	SA	28	Stage III–IV -endometrioosi. Ei aiempaa hoitoa endometrioosin vuoksi.	Kuukautiskivut, lantion alueen kivut. Teho kipuoireisiin.	LAS	Leikkaus + 6 kk:n ajan GnRH-a (triptoreliini). Sen jälkeen: A (n = 14) danatsoli 100 mg/vrk 6 kk ajan, B (n = 14) ei lääkitystä.	24 kk leikkauksen jälkeen.	12 kuukauden kuluttua leikkauksesta (danatsolihoidon loppuessa) ja koko seurannan loppuessa ryhmässä A kipu merkitsevästi vähäisempää vrt. ryhmään B. (12 kk $p<0.01$, 24 kk $p<0.05$).	
Vercellini ym. 1999	SA	269	Stage I–IV -endometrioosi. Ainakin yksi keskivaikea tai vaikea kipuoire. Ei endometrioosin lääkehoitoa 3 kk edeltävänä aikana.	Kuukautiskipu, yhdyntäkivut, lantion alueen kivut. Kipuoireiden uusiutuminen vuoden seurannan aikana.	Monitekijäinen validoitu mittari ennen leikkausta. 4-asteinen mittari leikkauksen jälkeen.	Leikkaus, jonka jälkeen: A (n = 133) goserelini 3.6 mg/kk 6 kk, B (n = 134) ei lääkitystä leikkauksen jälkeen.	210 potilasta 12 kk leikkauksen jälkeen. 155 potilasta 24 kk leikkauksen jälkeen.	Keskivaikea tai vaikea kipuoire 12 kk ja 24 kk seurannan päättyessä: A 14/107 ja 19/81 B 22/103 ja 27/74 potilaalla. Ei merkitsevää eroa. Oireet palasivat ryhmässä A merkitsevästi pidemmän ajan kuluttua kuin ryhmässä B ($p = 0.041$).	2 potilasta poistettiin ennen satunnaistamista ja 57 potilasta keskeytti satunnaistamisen jälkeen. Eivät ole mukana tuloksissa. Raskaus A 8/69 ja B 14/76. Ei merkitsevää eroa.
Muzii ym. 2000	SA	70	Stage III–IV -endometrioosi. Kaikilla potilailla endometrioma. Keskivaikea tai vaikea kuukautiskipu ja/tai lantion alueen kipu.	Kipuoireiden uusiutumineen.	VAS ja life-table -analysis.	Leikkaus, jonka jälkeen: A (n = 35) syklinen ehkäisypilleri 6 kk:n ajan, B (n = 35) ei lääkitystä leikkauksen jälkeen.	22 kk (12–48 kk).	Kipuoire uusiutui seurannan aikana A 3/33 ja B 6/35. Ei merkitsevää eroa. Kivun tai endometriooman kumulatiivinen uusiutuminen 12 kk:n aikana vähäisempää ryhmässä A vrt. ryhmään B (0.094 vrt. 0.136, $p = 0.041$). 24 kk ja 36 kk kuluttua. Ei merkitsevää eroa.	2 potilasta keskeytti lääkityksen; eivät ole mukana tuloksissa. Endometriooma uusiutui: A 2/33 ja B 1/35. Ei merkitseviä eroja.

LIITE 4

Vuosina 1998–1999 endometrioosi-diagnoosilla tehdyt leikkaukset (keskiarvo) 100 000:ta 15–49-vuotiasta naista kohden yliopistopiireittäin Ahvenanmaata lukuun ottamatta

Yliopistopiiri	Hoitojaksojen määrä	Esiintyvyys naisilla 1/100 000 (15–49-v.)
HELSINKI	850	199
TURKU	355	221
TAMPERE	543	198
KUOPIO	321	161
OULU	308	179
KOKO MAA	2 375	193

Vuosina 1998–1999 endometrioosi-diagnoosilla tehdyt leikkaukset (keskiarvo) toimenpideryhmittäin ja toimenpideryhmän prosentuaalinen osuus endometrioosin vuoksi tehdyistä toimenpiteistä

JA = vatsanpeitteiden, vatsakalvon ja vatsapaidan toimenpiteet
LA = munasarjojen toimenpiteet
LC = kohdun ja sen kannatinsiteiden toimenpiteet

Yliopistopiiri	Toimenpideryhmä JA	osuus %	Toimenpideryhmä LA	osuus %	Toimenpideryhmä LC	osuus %
HELSINKI	50	25	97	49	52	26
TURKU	75	34	100	45	46	21
TAMPERE	45	23	90	46	62	32
KUOPIO	27	17	81	50	54	33
OULU	60	33	80	44	40	22
KOKO MAA	50	26	91	47	52	27

FinOHTA
TERVEYDENHUOLLON MENETELMIEN ARVIOINTIYKSIKKÖ
FINNISH OFFICE FOR HEALTH CARE TECHNOLOGY ASSESSMENT

STAKES / FinOHTA, PL 220, 00531 HELSINKI
p. (09) 3967 2297, f. (09) 3967 2278, e-mail finohta@stakes.fi
internet http://www.stakes.fi/finohta/

- Terveydenhuollon menetelmien arviointiyksikkö FinOHTA tuottaa tietoa terveydenhuollon päätöksenteon tueksi.
- FinOHTA toimii Stakesissa ja se on perustettu 1995.
- FinOHTAn tavoitteena on edistää hyvien ja tieteelliseen näyttöön perustuvien menetelmien käyttöä Suomen terveydenhuollossa ja siten edistää terveydenhuollon tehokkuutta ja vaikuttavuutta.
- FinOHTA edistää kotimaista arviointitutkimusta koordinoimalla arviointityötä, välittämällä tietoa ja tukemalla tutkimuksia taidollisesti ja taloudellisesti.
- Arvioitavia menetelmiä ovat kaikki terveydenhuollon käytössä olevat lääkkeet, laitteet, toimenpiteet ja hallinnolliset tukijärjestelmät.
- Arvioinnin tuottamasta tieteellisesti perustellusta tiedosta hyötyvät kaikki, niin terveydenhuollon työntekijät, poliittiset päättäjät kuin asiakkaatkin.

ISBN 951-33-0533-3
ISSN 1239-6273

STAKES
SOSIAALI- JA TERVEYSALAN TUTKIMUS- JA KEHITTÄMISKESKUS
FORSKNINGS- OCH UTVECKLINGSCENTRALEN FÖR SOCIAL- OCH HÄLSOVÅRDEN
NATIONAL RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTRE FOR WELFARE AND HEALTH