

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja Endometriosisról

Készítette: A Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

Definíció

Endometriosisról beszélünk, ha a működő endometrium szövet (stróma és mirigyek) a méh üregén kívül helyezkedik el. A petefészek endometriosisos eredetű cystáját endometriomának nevezzük. Jóindulatú megbetegedés. Ösztrogénfüggő elváltozás: a kóros elhelyezkedésű nyálkahártya követi a normális cyclicus változásokat, ezért a mensis alatt felgyülemelő véres váladék, az ennek hatására fellépő immunológiai reakciók és sejtmediátor anyagok felszabadulása valamint a következményes összenövések súlyos panaszokat és elváltozásokat okozhatnak (fájdalom és infertilitás).

Az endometriosis gyakorisága

Endometriosis a reprodukív korban lévő nők 5–15%-ban fordul elő, 95%-ban a fertilis életszakaszban. Nem szült nőkben gyakoribb. Infertilitás miatt vizsgált nőkben kb 20-30%-ban, dysmenorrhoea, chronicus kismencedei fájdalom miatt vizsgált nőknél mintegy 40-60%-ban találnak endometriosisot. Menopausában ritka, postmenopausalis endometriosis általában exogen oestrogenkezeléssel van összefüggésben.

Endometriosis rizikófaktorai

Fokozott rizikó

- korai menarche, késői menopausa
- első terhesség késői vállalása
- családi előfordulás (első fokú rokon esetén csaknem tízszeres kockázatnövekedés)
- oestrogen status
- 30-44 év közötti életkor
- bőséges menstruatio
- rövid menstruatios cyclus
- méhen belüli eszköz (intrauterine device, IUD) hosszantartó viselése
- alkohol
- túlsúly
- környezeti faktorok

Csökkent rizikó (oestrogen szintet csökkentő tényezők)

- fogamzásgátló szedése
- fokozott fizikai megterhelés, sportolás okozta menstruációs zavarok
- alacsony test zsír arány
- dohányzás

Endometriosis megjelenési formái

1. Az endometriosisos elváltozás leggyakrabban a nemi szerveken vagy azok közvetlen közelében jön létre (Endometriosis externa)
Formái: - ovarialis endometrioma (csokoládécysta – dekomponált, haemolizált vér): cysta ruptura peritonealis izgalmat, heves hasi panaszokat okoz, a reaktív gyulladás adhaesiókhoz vezet.
- pelvicus peritonealis, retrocervicalis, cervicalis, vaginalis.
2. Adenomyosis- ha az endometriosisos elváltozás az uterus falában a myometriumban található (Endometriosis interna).
3. Endometriosis extragenitalis – az endometriosisos elváltozás ritkán előfordulhat bármely más szervben, (pl. húgyhólyag, bél, bronchusok stb.) ezen esetben a tünetek az érintett szervre jellegzetesek, gyakran ciklusosak:
 - *Gastrointestinalis tractus*: 50% - Diarrhoea, rectalis vérzés, fájdalmas defecatio, tenesmus, colikás hasi fájdalom
 - *Urinalis tractus*: 1-4% - Dysuria, haematuria, gyakori vizeletürítés, hólyagtáji fájdalom
 - *Mellkas*

- Rekesz
- Bőr
- Idegrendszer
- Műtéti beavatkozás nyomán jelentkezhet nőgyógyászati műtét, császármetszés, gátmetszés hegében.
- Férfiaknál: orchidectomia után magas dózisu oestrogen therapia után

Endometriosis pathogenesis

Az endometriosis oka ismeretlen.

Az endometriosis kialakulásának lehetőségei:

- *Implantatio*

- Retrograd menstruatio – a kürtökön keresztül a kismedencébe jutnak és implantálódnak endometrium részek
- Lymphogen szóródás (pl. endometrioma, extraperitonealis szervek endometriosisa)
- Haematogen szóródás (pl. agy, tüdő endometriosis)
- Direct ráterjedés

- *In situ kifejlődés*

- Coeloma metaplasia – coeloma hámból vagy mesenchyma sejtekből nem specifikus ingerek hatására keletkeznek endometrikus szigetek (oestrogén therapia vagy hysterectomia után kifejlődő endometriosis)

- *E mellett szerepet játszhatnak:*

- Immunologiai tényezők: csökkent localis immunválasz.
- Autoimmun tényezők: normálistól eltérő immunválasz.
- Fokozott aromatáz aktivitás megváltozott szabályozás miatt
- Genetikai tényezők – pl. endometriosisos nőbeteg elsőfokú nőrokonaiban tízszer gyakoribb a betegség előfordulása.

Endometriosis prognóza

Kezelés nélkül csak a peritonealis endometriosis mutat spontán gyógyulási hajlamot. A peritonealis endometriosis nem gyógyult formája azonban, - az általa okozott hegesedések, összenövések, tasakképződések miatt az endometriosisra visszavezethető kismedencei fájdalom legvalószínűbb oka. Az endometriosis többi formája spontán gyógyhajlamot nem mutat.

Egy vizsgálat szerint kezelés nélkül az endometriosis esetek 30%-a 6-12 hónapon belül spontán meggyógyult.

(Harrison RF, Barry-Kinsella C: Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Fertil Steril 2000 Jul; 74(1): 24-30)

Endometriosis osztályozása:

A legelterjedtebb osztályozási rendszer a heterotop endometrium szigetek nagysága, színe, elhelyezkedése illetve az összenövések alapján, a betegség súlyossága szerint, (melyeket pontokkal fejezünk ki) négy stádiumot különböztet meg (ASRM osztályozás - Endometriosis Classification for Infertility Subcommittee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Korábban R-AFS osztályozás - Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. Fertil Steril. 1985 Mar;43(3):351-2.):

- I. stádium: (minimális, 1-5 pont) a kismedencei peritoneumon szétszórortan 5mm-nél kisebb, nodusokat nem alkotó elváltozások összenövés nélkül.

- II. stádium: (enyhe 6-15 pont) 5mm-nél nagyobb endometrium szigetek, melyek megjelennek a sacrauterin szalagokon és nodusokat is képeznek.

- III. stádium: (mérsékelt 16-40 pont) kiterjedt, egymással összekapaszkodó implantatumok, helyenként csokoládécystát képezve, kismedencei összenövésekkel.

- IV. stádium: (súlyos 31-54 pont) extragenitalis localisatio súlyos összenövésekkel

(American Society for Reproductive Medicine: Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997 May; 67(5): 817-21)

Segítségével megfelelő pontossággal leírható az elváltozás foka, időbeni változása. Viszont a stádium beosztás nem korrelál a beteg panaszaiival, valamint meddség kezelésénél nem alkalmazható a teherbeesés valószínűségének megállapítására.

II. Diagnózis

Az endometriosis diagnóisa:

1. Anamnesis

- reproductív kor
- rövid menstruációs cyclus (< 27 nap)
- infertilitás
- családi előfordulás

2. Tünetek, panaszok

- ciklikus fájdalom, derékfájás a menstruáció idején
- chronicus kismencedei fájdalom
- acut fájdalom (endometrioma ruptura)
- dysmenorrhoea (kétszer gyakoribb)
- dyspareunia (ált. sacrouterin szalagok érintettsége, fixált retroflexio, adhaesio)
- deréktáji fájdalom
- dyschesia
- praemenstruációs peccsételő vérzés
- menstruációs irregularitás
- gastrointestinalis panaszok (tenesmus vagy diarrhoea)
- vizeletési panaszok (dysuria, haematuria)

Összefüggés a tünetek és az endometriosis között:

<i>Tünet, panasz</i>	<i>endometriosis előfordulása %</i>
Dysmenorrhoea	60-80%
Kismencedei fájdalom	30-50%
Infertilitás	30-40%
Dyspareunia	25-40%
Menstruációs irregularitás	10-20%
Cyclicus dysuria	1-2%
Dyschesia	1-2%

A tünetek és a laparoscoppal talált kép súlyossága nem mutat szoros összefüggést. A panaszok inkább az infiltráció mélységével mint felszíni kiterjedtségével vannak arányban. Az endometriosis jelentős arányban tünetmentes.

3. Bimanualis vizsgálat

- tapintható, fájdalmas, hűszerű vagy göbös sacrouterin szalagok
- érzékenység menstruáció idején
- multiplex göbök a rectovaginalis térben
- adnexképlet
- fixált retroflexio
- kékes foltok a hüvelyfalon

4. Diagnosztikus vizsgálati eljárások

- **Laparoscopia:** a legfontosabb diagnosztikus eszköz, a leghatékonyabb az endometriosis típusának és stádiumának meghatározásában. **(B)**

(Harkki-Siren P, Sjoberg J, Kurki T. Major complications of laparoscopy: a follow-up Finnish study. *Obstet Gynecol* 1999; 94:94-8.)

- Szükség esetén rectoscopia, colonoscopia ill. cystoscopia segíthet a kiterjedés megítélésében.

- **Szövetteni vizsgálat** különösen kétséges ovarialis cysta esetén valamint ectopiás elhelyezkedés esetén indokolt. A laparoscopia során, nem egyértelmű esetben igazolhatja a diagnózist. Típusos endometriosisos panaszok esetén normálisnak tűnő peritoneumból vett szövettani minta nem ritkán igazol mikroszkópikus méretű léziókat. Az endometriosis diagnózisának felállításához nem indokolt a rutinszerű szövettani mintavétel.

- **Képkalkáló eljárások (UH, CT, MRI)**

A képkalkáló eljárások inkább adnexképlet vagy kismencedei képlet esetén segítenek a diagnózis felállításában.

A transvaginalis ultrahang vizsgálat segíti az endometriosis diagnózisának felállítását illetve kizárását, különösen az ovarialis endometriosis esetén. **(B)**

(Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002 Dec;20(6):630-4.)

Szinkódolt ultrahangvizsgálattal történő keringésvizsgálat endometrioma esetén segíthet a malignus ovariumfolyamattól való elkülönítésben.

A transrectalis ultrahang vizsgálat a mélyen infiltráló endometriosis (rectovaginalis septum, rectum beszűrtég, sacrouterin szalagok) diagnosztikájában jó hatékonysággal és magas negatív prediktív értékkel nyújthat segítséget.

(Bazot M, Darai E. Sonography and MR imaging for the assessment of deep pelvic endometriosis. J Minim Invasive Gynecol. 2005 Mar-Apr;12(2):178-85)

Az MRI a mélyen elhelyezkedő és kis méretű endometriosis kimutatásában hasznos, különösen rectovaginalis és Douglasban található elváltozások diagnosztizálásánál. Magas költségigénye miatt rutinszerű alkalmazása a diagnosztikában nem indokolt.

(B)

(Kinkel K, Chapron C, Balleyguier C, Fritel X, Dubuisson JB, Moreau JF. Magnetic resonance imaging characteristics of deep endometriosis. Hum Reprod 1999; 14:1080-6.

Manfredi R, Valentini AL. Magnetic resonance imaging of pelvic endometriosis. Rays 1998; 23:702-8.)

-Immunoassay (CA-125)

A CA-125 endometriosis szűrésére korlátozott értékű, alacsony szenzitivitása miatt. Ovarialis képlet differenciáldiagnózisában vagy a kezelés eredményességének követésére alkalmas lehet, de ennek klinikai haszna nem kellően vizsgált. Rutinszerű használata nem javasolható.

(A)

(Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. Fertil Steril 1998; 70:1101-8.)

- gyakran **mellékleletként** kerül felfedezésre tünetmentes nőknél.

Differenciál diagnosztika

- kismedencei gyulladás (pelvic inflammatory disease, PID)
- irritábilis bél szindróma
- colitis, diverticulitis
- kismedencei összenövések (korábbi műtét vagy gyulladás után)
- chronicus lumbosacralis fájdalom
- rupturált, torquált petefészek cysta
- méhenkívüli terhesség
- appendicitis

III. Kezelés

Endometriosis kezelése

Az endometriosis kezelése hatékonyabban valósítható meg centrumokban, ahol megfelelő operatív laparoszkópos felkészültség és a gyógyszeres terápiában, betegkövetésben szerzett tapasztalat áll rendelkezésre. Az endometriosis chronicus betegség ezért a beteg folyamatos gondozása, ellenőrzése javasolt.

A kezelés megválasztásánál meg kell határozni az elsődleges terápiás célt: fájdalomcsillapítás vagy a sterilitás kezelése. A hormonkezelésről nem bizonyított, hogy önmagában javítja a fertilitást.

1. Fájdalomcsillapítás endometriosisban – gyógyszeres kezelés

A gyógyszerek közötti választás (orális fogamzásgátló, gestagén, danazol, GnRH agonista) főleg a mellékhatásuktól függ, mivel az endometriosis eredetű fájdalmat hasonló mértékben csökkentik.

(A)

A gyógyszeres kezelések célja az ectopiás endometrium atrophijája hormonális úton (- kivéve a non steroid gyulladáscsökkentőket). Valószínűleg nem befolyásolják a betegség kialakulásában szerepet játszó alapvető biológiai folyamatokat. Nem mindig eredményeznek teljes tünetmentességet és gyakori a tünetek visszatérése a kezelés után.

Választható készítmények: Gestagén túlsúlyos monofasisos fogamzásgátló tableta, gestagének, danazol, GnRH antagonisták készítmények, antiprogeszteronok (RU-486), non steroid gyulladáscsökkentők.

(Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2005.

Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, et al. Gonadotrophin releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2005

Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and antiprogestagens for pain associated with endometriosis. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2005.

Selak V, Farquhar C, Prentice A, et al. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2005.)

A három hónapos GnRH agonista kezelés hatékonysága a fájdalomcsillapításban hasonló a hat hónapig tartóhoz. Ha három hónapnál hosszabb kezelés szükséges, a GnRH terápiát gestagén kezeléssel (ösztrogénnel vagy

anélkül) javasolt kiegészíteni a csontritkulás illetve menopausális mellékhatások miatt.

(B)

(Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2005.

Zupi E, Marconi D, Sdracia M, et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. Fertil Steril 2004;82:1303–1308.

Hornstein MD, Yuzpe AA, Burry KA, Heinrichs LR, Buttram-VL J, Orwoll ES. Prospective randomized double-blind trial of 3 versus 6 months of nafarelin therapy for endometriosis associated pelvic pain. Fertil Steril 1995; 63:955-62.)

GnRH analóg kezelés alkalmas az ovarialis endometrioma méretének csökkentésére, de bizonyíthatóan nem csökkenti a következményes fájdalmat, az esetleges cystectomya műtéti idejét vagy a kiújulás kockázatát.

Extrapelvicus endometriosis esetén a GnRH kezelés a választandó.

Endometriosis gyanúja esetén, ha kismencedencei elváltozás nem tapintható, és a beteg nem tervez terhességet, alapos kivizsgálás után megkísérelhető terápiás céllal adott kombinált orális fogamzásgátló vagy gestagén és non-steroid gyulladáscsökkentő a fájdalom csillapítására, - diagnosztikus laparoscopia nélkül is. Ha a panaszok három hónap múlva is fennállnak, indokolt a műtétes kivizsgálás.

(J)

A non-steroid gyulladáscsökkentők hatékonyak lehetnek az endometriosis eredetű fájdalom csillapításában.

(A)

(Waller KG, Shaw RW. Endometriosis, pelvic pain and psychological functioning. Fertil Steril 1995; 63:796-800.)

2. Fájdalomcsillapítás endometriosisban – sebészi kezelés

A konzervatív, szervmegtartó kezelés az elváltozás laparoscopos eltávolítását jelenti: teljes excisio, adhaesiolysis, resectio, vaporisatio, sacrauterin szalag denervatioja, praesacralis neurectomia. Az elváltozások teljes eltávolítása általában lehetetlen, ugyanis gyakran nem láthatóak.

A laparoscopos beavatkozással gyorsabb a felépülés, kevesebb a postoperatív adhaesio, szövődmény a laparotomiához képest.

A laparoscopos ablatio rövid távon (6 hónap) csökkenti a fájdalmat a minimális - mérsékelt fokú endometriosis esetén. A sacrouterin szalagok átégetésének szerepe a fájdalomcsillapításban nem kellően vizsgált, dyspareuniában, derékfájásban alkalmas lehet a panaszok csökkentésére.

(A)

(Abbott J, Hawe J, Hunter D, et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. Fertil Steril 2004;82:878–884.

Jacobson TZ, Barlow DH, Garry R, Koninckx P. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2)

Sutton CJ, Pooley AS, Ewen SP, Haines P. Follow-up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. Fertil Steril 1997; 68:1070-4.)

Endometrioma esetén cystectomya hatékonyabbnak tűnik a fájdalomcsillapításban a draináláshoz, cystafal ablatiohoz képest.

(B)

(Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME, et al. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. Fertil Steril 2004;82:1633–1637.)

Endometrioma esetén a betegség kiváltója az endometrioid szövet, ezért punctio, fenestratio után a betegség hamarosan recidivál. Ezért a megfelelő kezelés a cystafal eltávolítása vagy az endometrioid szövet desztrukciója (electrocauter, laser).

Súlyos fokú endometriosis esetén szükségessé válhat radikális sebészi beavatkozás. Ureter, bél érintettsége resectiót tehet szükségessé. A radikális sebészeti megoldást választjuk, ha a beteg változókorban van, családtervezése lezárt, az endometriosis elváltozás mindkét petefészket roncsolja.

Radikális műtétet követő hormonpótló kezelés esetén nem bizonyított, hogy gyakoribb lenne az endometriosis kiújulása. A kérdés nem kellően vizsgált.

(C)

(Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, et al. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. Fertil Steril 2002;77:303–308.)

3. Fájdalomcsillapítás endometriosisban – kombinált kezelés

Mérsékelt fokú elváltozás esetén prae- vagy posztoperatív ovarium szupresszióval szignifikánsan megnyújtható a fájdalommentes periódus hossza. Súlyos fokú endometriosisnál ez a hatás nem igazolható.

(A)

(Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2005.)

Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C, Sismondi P. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106:672-7.)

Konzervatív, szervmegtartó műtétet követően 6 havi danazol, medroxyprogesteron acetát vagy GnRH agonista kezelés esetén mérsékeltebb fájdalom várható a kezelést követő két évben, mint kezelés nélkül.

4. Sterilitás endometriosisban – gyógyszeres kezelés

Endometriosiszal összefüggő sterilitás kezelésében nincs létjogosultsága ovarium szupressziót okozó hormonkezelésnek. Az endometriosiszal összefüggő fájdalmas panaszok gyógyszerrel való megszüntetése vagy nem kezelése nem befolyásolja a teherbe esés valószínűségét. A gyógyszeres kezelés segítségével nem emelkedik a teherbeesési ráta, viszont számos mellékhatással valamint idővesztéssel jár.

(A)

(Hughes E, Fedorkow D, Collins J, et al. Ovulation suppression for endometriosis. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003.)

5. Sterilitás endometriosisban – sebészi kezelés

Az endometriosisos elváltozások laparoscopos ablatiójával növelhető a fertilitás, illetve magasabb a teherbeesési és a születési arány, mint gyógyszeres monoterápia esetén.

(A)

(Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. Am J Obstet Gynecol 1994; 171:1488-504.)

Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD001398.

Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. New England Journal Of Medicine 1997;337:217-222)

6. Sterilitás endometriosisban – asszisztált reprodukció

Gonadotropinokkal végzett hyperstimulatio és intrauterin inseminatio kombinációjával jobb eredmény érhető el, mint kezelés nélkül vagy inseminatioval önmagában.

(A)

(Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotrophin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. Obstet Gynecol 1993; 82:780-6.

Tummon IS, Asher LJ, Martin JSB, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. Fertil Steril 1997; 68:8-12.)

Endometriosis esetén valamivel rosszabb asszisztált reprodukciós eredmények érhetők el, elsősorban a kürt eredetű meddőségi magasabb arányának következtében. Feltételezhető az endometriosis kialakulásában szerepet játszó immunológiai folyamatok befolyása is. A kérdés nem kellően vizsgált.

(C)

(Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris, C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. Fertil Steril 2002;77:1148–1155. Search date 1999; primary sources Medline and hand searches of references.)

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

A szakmai protokoll érvényessége: 2009. december 31.

VII. Melléklet

Bizonyítékok és ajánlások szintjei

Az ajánlás foka	Bizonyíték
A	Közvetlenül I. szintű bizonyítékon alapul
B	Közvetlenül II. szintű bizonyítékon alapul, vagy I. szintű bizonyítékból vezethető le.
C	Közvetlenül III. szintű bizonyítékon alapul, vagy I. vagy II. szintű bizonyítékból vezethető le.
D	Közvetlenül IV. szintű bizonyítékon alapul, vagy I., II. vagy III. szintű bizonyítékból vezethető le.
J (Tapasztalati jótanács)	Az irányelv fejlesztő csoport álláspontja
A bizonyíték foka	Forrás
I	A bizonyíték randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) metaanalíziséből (Ia), vagy legalább egy randomizált kontrollált tanulmányból (Ib) származik.
II	A bizonyíték legalább egy kontrollált, nem randomizált vizsgálatból (IIa) vagy legalább egy kísérletes vizsgálatból (IIb) származik.
III	A bizonyíték leíró jellegű tanulmányokból, - összehasonlító, eset-kontroll tanulmányokból származik.
IV	A bizonyíték szakértő bizottságok jelentésén, elismert szaktekintélyek véleményén, klinikai tapasztalatán alapszik.

(Eccles M, Mason J (2001) How to develop cost-conscious guidelines. Health Technology Assessment 5 (16) nyomán)