

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Forfattere

Hanna Kristina Bertoli	Reservelæge	Kræftens Bekæmpelse
Christian Seerup S. Frandsen	Reservelæge	Rigshospitalet
Rikke Lindgaard Hedeland	Reservelæge	Herlev Hospital
Anna Klajnbard	Overlæge	Herlev Hospital
Elisabeth Clare Larsen	Overlæge	Dansk Fertilitetsklinik
Vicky Wetterstrand	Reservelæge	Sjællands Universitetshospital, Roskilde
Marie Louise Wissing	1. reservelæge	Herlev Hospital

Tovholder og korrespondance

Anna Klajnbard (email: Anna.Klajnbard@regionh.dk)

Status

Første udkast:	1. december 2017
Diskuteret og godkendt på DFS:	Marts 2018
Diskuteret på Hindsgavl:	September 2018

Eksternt review:

Der er ikke udført eksternt review, idet guidelinen er godkendt på DFS Årsmøde, marts 2018

Indholdsfortegnelse

Indledning	side 2
Forkortelser	side 4
Evidensens kvalitet og anbefalingens styrke	side 5
Litteratursøgningsmetode	side 5
Resumé af kliniske rekommandationer	side 6
Fokuseret spørgsmål 1: Tubar årsag til infertilitet Er HSG bedre end HSU til at diagnosticere tubapatologi?	side 7
Fokuseret spørgsmål 2: Uterine årsager til infertilitet Er 3D-ultralyd bedre end 2D-ultralyd til at påvise intrauterin patologi?	side 11
Fokuseret spørgsmål 3: Ovariereserve Er AMH og AFC ligeværdige mht. at måle ovariereserve?	side 14
Fokuseret spørgsmål 4: Udredning af thyroidea funktion Har TSH og TPO antistof måling forud for fertilitetsbehandling indvirkning på opnåelse af graviditet, abortfrekvens og Live Birth Rate?	side 18
Referencer	side 22
Bilag 1: Flowchart for udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling	side 30
Bilag 2: Søgeprofiler	side 31

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Indledning

Denne guideline beskriver den primære udredning af kvinden, som alene eller sammen med en partner ønsker behandling for infertilitet. Langt hovedparten af vejledning og undersøgelser kan og bør foregå i primærsektoren hos den praktiserende læge eller hos en praktiserende speciallæge i gynækologi og obstetrik, mens den mere specielle diagnostik kan foregå på behandlende fertilitetsklinik (se bilag 1). Der er generel konsensus om, at udredning påbegyndes efter 1 års uhonoreret graviditetsønske medmindre der er oplagte mulige forklaringer på kvindens eller parrets barnløshed. F.eks:

- Amenore/Oligomenore
- Kendt kvindelig tubafaktor (bilateral salpingektomi, steriliseret)
- Kendt mandlig sterilitet (vasektomi, kryopræservede sæd forud for stråle- og kemoterapi)
- Enlig kvinde eller lesbisk par

Der er undersøgelser som vi i henhold til love, vejledninger og bekendtgørelser indenfor Assisteret Reproduktion *skal* foretage inden opstart af fertilitetsbehandling. Derudover undersøgelser som vi *bør* foretage, men som ikke er lovkrav. Endelig er der undersøgelser, som er *"State of the Art"*.

Loven om Assisteret Reproduktion stiller bl.a. krav om, at der bør ske en vurdering, om kvinden/parret vil kunne drage fornøden omsorg for et barn efter fødslen (Forældreuegnethed). Ved tvivl skal sagen indbringes for Statsforvaltningen, som træffer afgørelse om, hvorvidt der kan iværksættes behandling med assisteret reproduktion.

Lov om Assisteret Reproduktion forbyder barnløshedsbehandling af nært beslægtede eller nærmere beslægtede par: *"Ved nærtbeslægtede eller i øvrigt nærmere beslægtede forstås slægtninge i ret op- og nedstigende linje samt søskende og disses ret op- og nedstigende linje"*.

Inden opstart af fertilitetsbehandling skal der foreligge svar på smittemarkører (HBV, HCV og HIV 1+2). Disse prøver skal tages på et *vævsautoriseret* laboratorium, og skal gentages hvert 2. år (Vejledning om sundhedspersoners og vævscentres virksomhed og forpligtelser i forbindelse med assisteret reproduktion).

I Styrelsen for Patientsikkerheds seneste vejledning om Assisteret Reproduktion er der krav for så vidt angår undersøgelser inden behandling for ufrivillig barnløshed (Stk. 5.1). *"Undersøgelserne omfatter gynækologisk undersøgelse, ovulationsbestemmelse, sædanalyse og hysterosalpingografi (HSG) eller andre undersøgelser, som ækvivalerer dette omfang"*.

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Med hensyn til ”State of the Art” drejer det sig helt overvejende om anbefalinger udstukket af Styrelsen for Patientsikkerhed (tidligere Sundhedsstyrelsen). De relevante er:

1. At sikre immunitet overfor Rubella.
2. At sikre cervixcytologi-svar hos kvinder i aldersgruppen 23-46 år.
Prøven bør gentages hvert 3. år.
3. At sikre negativ klamydiapodning hos kvinder i forbindelse med udredning for infertilitet.
Med hensyn til hvor gammel undersøgelsen må være, er der ikke udstukket retningslinje, og må derfor bero på et skøn.
4. At sikre Folinsyreindtag i en dosis på 400 ug daglig.
5. At man som sundhedsperson forholder sig til oplysninger om kost, rygning, alkohol og motion (KRAM-faktorer), og rådgiver kvinden desangående.

Indenfor den mere specialiserede diagnostik er der sket en udvikling i de seneste år. Måling af Anti Müllersk Hormon (AMH) er på flere fertilitetsklinikker blevet standard. Ydermere er røntgenundersøgelsen af uterinkaviteten og salpinges flere steder blevet erstattet af henholdsvis vandskanning og hysterosalpingoultrasonografi (HSU). Sluttelig er der kommet fokus på thyroideasygdom blandt infertile kvinder.

Formålet med denne guideline er ved hjælp af PICO/PIRO spørgsmål og GRADE at belyse evidensen for undersøgelse af tubapathologi, intrauterin patologi, ovariereserve og thyroidea-diagnostik.

Afgrænsning af emnet

Denne guideline omhandler udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling dvs. forud for intrauterin insemination eller in vitro fertilisation (IVF)/intra cytoplasmatisk spermatozo injektion (ICSI).

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Forkortelser:

AFC:	Antral Follicle Count
AMH:	Anti Müllersk hormon
ART:	Omfatter al lægelig behandling og diagnostik, som bygger på eller kombineres med udtagning af menneskelige æg og/eller instrumentelt assisteret befrugtning med sædceller (IVF/ICSI)
HyCoSy:	Hysterosalpingo Contrast Sonografi (med saltvand/luftblanding)
HyFoSy:	Hysterosalpingo Foam Sonografi
HSG:	Hysterosalpingografi
HSU:	Hysterosalpingoultrasonografi
KRAM faktorer:	Kost, rygning, alkohol og motion
LSC:	Laparoskopi med pertubation (methylenblåt)
TSH:	= Thyrotropin TSH stimulerer thyreoideas sekretion af thyreoideahormonerne thyroxin (T4) og i mindre grad trijodthyronin (T3)
TPO antistof:	Thyreoideaperoxidase antistof

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Evidensens kvalitet og anbefalingens styrke:

I afsnit med PICO spørgsmål er graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baseret på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

GRADE

Høj (⊕⊕⊕⊕) Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat (⊕⊕⊕⊖) Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav (⊕⊕⊖⊖) Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Meget lav (⊕⊖⊖⊖) Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Stærk anbefaling for ↑↑ der gives en stærk anbefaling for, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne.

Svag/betinget anbefaling for ↑ der gives en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Svag/betinget anbefaling imod ↓ der gives en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Stærk anbefaling imod ↓↓ der gives en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærkanbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

God praksis √ God praksis bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje, og anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen.

Oxford centre for Evidence-based Medicine.

I afsnit hvor der ikke er brugt GRADE er evidensen beskrevet med referencer til diverse metaanalyser, RCT og andre relevante studier og evidensstyrke er gradueret i henhold til Oxford Centre for evidence-based Medicine Levels of Evidence (<http://www.cebm.net/?o=1025>).

Litteratursøgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: Oktober 2017 (opdateret januar 2018 forud for DFS).

Vi har søgt i PubMed, UpToDate, NICE Guidelines, Embase og Cochrane Library. Se venligst søgemetoder og søgetermer i bilag 2.

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Resumé af kliniske rekommandationer

Kliniske rekommandationer:

GRADE:

1	Hysterosalpingo Foam Sonografi (HyFoSy) kan anvendes til at undersøge tuba passage.	Evidens: Lav Anbefalings styrke: Svag/betinget anbefaling for
2	Hysterosalpingo Foam Sonografi (HyFoSy) er mere patientvenlig, kan foretages ambulant ved gynækolog og udsætter ikke kvinden for røntgenstråler.	Evidens: Moderat Anbefalings styrke: Svag/betinget anbefaling for
3	2D-UL/3-UL anbefales som den nuværende standard i udredningen af asymptomatiske kvinder med uhonoreret graviditetsønske.	Evidens: Moderat Anbefalings styrke: Stærk anbefaling for
4	3D-UL kan anbefales ved mistanke om uterine anomalier eller hvor man ved 2D-UL mistænker uterin patologi	Evidens: Moderat Anbefalings styrke: Stærk anbefaling for
5	MR, hysteroskopi og laparoskopi anbefales til gruppen af patienter under udredning for komplekse anomalier	Evidens: Moderat Anbefalings styrke: Stærk anbefaling for
6	Antral Follicle Count (AFC) bør anvendes ved udredning af ovariereserve	Evidens: Moderat Anbefalings styrke: Stærk anbefaling for
7	Anti Müllersk hormon (AMH) kan anvendes som supplement ved udredning af ovariereserven	Evidens: Moderat Anbefalings styrke: God praksis
8	Blandt asymptomatiske kvinder, der opsøger fertilitetsbehandling, kan screening med måling af TSH og TPO-antistoffer foretages	Evidens: Lav Anbefalings styrke: Svag/betinget anbefaling for
9	Blandt symptomatiske kvinder, der opsøger fertilitetsbehandling, bør screening med måling af TSH og TPO-antistoffer foretages	Evidens: Moderat Anbefalings styrke: Stærk anbefaling for

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Fokuseret spørgsmål 1: Tubar årsag til infertilitet

Problemstilling

Population (P): Kvinder under 46 år der søger fertilitetsbehandling

Intervention (I): HSU

Reference (R): HSG

Outcome (O): Er HSG bedre end HSU til at diagnosticere tubapatologi?

Introduktion

Tubar årsag til infertilitet ses hos ca. 25-35 % (Honore *et al.* 1999; Schmidt *et al.* 1995). Hyppigste årsag til tubafaktor er følger efter tidligere underlivsbetændelse – primært klamydia (Gorwitz *et al.* 2017. Andre kendte årsager er tidligere bækkenkirurgi og appendicitis, med en fem gange forøget risiko ved perforeret appendicit (Mueller *et al.* 1986, Waljee 2006).

De metoder, der bruges til undersøgelse af eventuel tubafaktor er røntgenundersøgelse med kontraststof, så kaldt *hysterosalpingografi* (HSG) eller konventionel ultralyd så kaldt *Hystero Salpingo Ultrasonografi* (HSU) der udføres med enten natriumklorid opløsning blandet med luft (Hysterosalpingo Contrast Sonografi; forkortet: HyCoSy) eller med Foam (Hysterosalpingo Foam Sonografi; forkortet: HyFoSy). Procedurene udføres ambulant og typisk i den follikulære fase af cyklus, hvor det må antages, at kvinden ikke er gravid.

Studier i denne guideline inkluderer både ultralyd med 2D/3D og med Doppler. Guidelinen fokuserer på ultralyd med 2D, som er den konventionelle teknik. De fleste relevante studier til guidelinen har kun sammenlignet de tidligere nævnte procedurer mod hinanden, selv om laparoskopi med pertubation (methylenblåt) (LSC) anses som State of The Art i bedømmelse af tubar årsag til infertilitet.

Laparoskopi er dog forbundet med en ikke ubetydelig morbiditet hvorfor HyCoSy/HyFoSy eller HSG normalt bruges ved den primære udredning (Tsuji *et al.* 2012).

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Baggrund

Hysterosalpingografi (HSG)

Ved HSG installeres kontrast gennem cervix under samtidig røntgen-gennemlysning og -fotografering. Ulempen ved HSG er, at kvindens ovarier udsættes for røntgenstråler. Den gennemsnitlige dose-area product (DAP) for HSG er 1,7 Gy/cm² sammenlignet med et thorax røntgen på 0,7 Gy/cm² (Laurel *et al.* 2014).

Hysterosalpingo Contrast Sonografi med saltvand (HyCoSy)

Ved HSU-NaCl er saltvand blandet med luft således at man kan følge luftboblernes passage gennem tuba.

Hysterosalpingo Foam Sonografi (HyFoSy)

ExEm Foam indeholder hydroxyethyl cellulose og glycerol og er non-embryotoksisk . ExEm Foam har en stor viskositet og er derfor stabil i lang tid, hvilket resulterer i god visualisering af tuba i minimum 1 minut (Bij de Vaate *et al.* 2010)(⊕⊕⊕⊖) (Van den Bosch *et al.* 2009)(⊕⊕⊖⊖). Ved manglende visualisering er dette med stor sandsynlighed et resultat af okklusion af en eller begge tubae (Exalto *et al.* 2014)(⊕⊕⊖⊖).

Resumé af evidens

Der er til dags dato ingen studier, der sammenligner HyFoSy med HSG, hvor laparoskopi er brugt som State of The Art. Tre studier sammenligner HyFoSy med HSG som standard reference, hvilket ikke giver et klart billede af de to undersøgelsers evne og kapacitet.

Nedenfor ses en opgørelse over de forskellige studier.

GRADE gradering er foretaget af guidelinegruppen, og skal kun ses som en litteratur oversigt over fundne studier på området. Væsentligst er der nedgraderet for få patienter i studierne og heterogenitet samt uigennemsigtige dataindsamlinger.

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Studie/ Evidensgrad	Studietype	Undersøgelse	Reference	Primære resultater		Sekundære resultater / Bemærkninger
				Sensitivitet (%)	Specificitet (%)	
Swart et al. 1995 (⊕⊕⊕⊕)	Metaanalyse N=4179	HSG	LSC	65	83	
Volpi et al. 1996 (⊕⊕⊕⊕)	Prospektivt studie N=39	HyCoSy	LSC	85	91,6	
Inki et al. 1998 (⊕⊕⊕⊕)	Prospektivt studie N=28	HyCoSy	LSC	90,2	83,3	
Darwish et al. 1999 (⊕⊕⊕⊕)	Prospektivt komparativt studie N= 84	HyCoSy vs LSC HSG vs LSC	LSC	-	-	HyCoSy vs LSC: 72.4 % og 60,5 % konkordans for påvisning af okklusion i hhv hø og ve tuba HSG vs LSC: 94 % og 90,4 % konkordans for påvisning af okklusion i hhv hø og ve tuba
Exacoustus et al. 2003 (⊕⊕⊕⊕)	Prospektivt studie N=34	HyCoSy	HSG LSC	80 75	94 91	HyCoSy vs HSG: Konkordans på 89,6 % HyCoSy vs LSC: Konkordans på 86,7 %
		HSG	LSC	88	86	HSG vs LSC: Konkordans på 86,7 %
Alborzi et al. 2003 (⊕⊕⊕⊕)	Prospektivt studie N=186	HyCoSy vs HSG	LSC	Unilat. okklusion: 83,3 (HyCoSy) 93,5 (HyCoSy) 77,8 (HSG) 92,3 (HSG) Bilat. okklusion: 100 (HyCoSy) 98,9 (HyCoSy) 100 (HSG) 97,1 (HSG)		
Hajishafiha et al. 2009 (⊕⊕⊕⊕)	Prospektivt studie N=40	HyCoSy vs HSG (N=40) HyCoSy vs LSC (N=8)	LSC	94	100	Bilat okklusion påvist ved HSG -> HyCoSy :Unilat okklusion påvist i 80 % Bilat okklusion påvist i 20 %
Hamed et al. 2009 (⊕⊕⊕⊕)	Prospektivt studie N= 88	HyCoSy HSG	LSC	76,1 81,8	79,4 77,1	Konkordans for HSG vs LSC på 79,9 %
Emanuel et al. 2011 (⊕⊕⊕⊕)	Prospektivt studie N=10	HyFoSy vs HSG		-	-	Konkordans på 50%
Van Schoubroeck et al. 2013 (⊕⊕⊕⊕)	Observations studie N=20	HyFoSy	LSC	-	-	Konkordans på 100%
Maheux-Lacroix et al. 2014 (⊕⊕⊕⊕)	Metanalyse N=582	HyCoSy HSG	LSC	95 94	93 92	9 studier, hvoraf 3 anvendte galactose og ikke NaCl/luft blanding
Dreyer et al. 2014 (⊕⊕⊕⊕)	Prospektivt randomiseret studie N=40	HyFoSy	HSG	-	-	VAS score: HyFoSy: 1.7cm HSG: 3.7cm (p<0.01) Proceduretid: HyFoSy: 5 min (median) HSG: 12.5 min (median) (p<0.01)
Dreyer et al. 2015 (⊕⊕⊕⊕)	Prospektivt cross- over studie N=26	HyFoSy	HSG	97,1	100	Konkordans på 97,4%
Ngowa et al. 2015 (⊕⊕⊕⊕)	Retrospektivt komparativt studie N=208	HSG	LSC	Bilat prox okklusion: 51 90 Distal okklusion: 86,8 42,2		
Lim et al. 2015 (⊕⊕⊕⊕)	Randomiseret cross-over N=40	HyFoSy vs HyCoSy		-	-	HyFoSy: tubapassage fandtes i 70 % HyCoSy: tubapassage fandtes i 40 % (p=0,01)
Robertshaw et al. 2016 (⊕⊕⊕⊕)	Prospektiv kohorte studie N=75	HyCoSy vs HSG		-	-	HyCoSy: tubapassage fandtes i 85,8 % HSG: tubapassage fandtes i 92,5 % Konkordans på 85,1 % (p<0.001)

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Konklusion

HSG har været den konventionelle metode til undersøgelse af tuba passage. I de senere år har HyCoSy samt HyFoSy vundet frem. Der foreligger få og mindre studier, der indikerer, at HyCoSy er ligeværdig til HSG. Foreløbige studier tyder også på, at HyFoSy er ligeværdig med HSG til at diagnosticere tubapassage.

Kvinder, der gennemgik HyFoSy havde færre smerter end ved HSG og proceduretiden ved HyFoSy blev angivet kortere end ved HSG.

Sammenlignende undersøgelse ml HSG og HyFoSy pågår. Resultater afventes.

Dog foretager man HSG med oliebaseret kontrast i undersøgelsen. I Danmark anvender man vandbaseret kontrast, idet det anses som mere sikkert frem for oliebaseret kontrast pga risiko for evt emboli, såfremt noget kontrast uheldigvis kommer i cirkulation.

	Fordele	Ulemper
HyFoSy	<ul style="list-style-type: none">• Få smerter• Kort proceduretid• Foam er længe synlig i tubae• Ligeveerdig med HSG• Sandsynligvis bedre end HyCoSy	<ul style="list-style-type: none">• Færre studier end ældre studier (HSG/HyCoSy/laparoskopi)
HSG	<ul style="list-style-type: none">• Velundersøgt• Pålidelige resultater	<ul style="list-style-type: none">• Ovarier udsættes for røntgenstråler• Studier angiver flere smerter end ved HyCoSy og HyFoSy
HyCoSy	<ul style="list-style-type: none">• Ligeveerdig med HSG	<ul style="list-style-type: none">• NaCl er kun synlig i kort tid i tubae• Flere smerter end ved HyFoSy

Resumé af kliniske rekommandationer/evidens

Klinisk rekommandation	GRADE
HyFoSy kan anvendes til at undersøge tuba passage	Evidens: Lav Anbefalings styrke: Svag/betinget anbefaling for
HyFoSy er mere patientvenlig, kan foretages ambulant ved gynækolog og udsætter ikke kvinden for røntgenstråler.	Evidens: Moderat Anbefalings styrke: Svag/betinget anbefaling for

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Fokuseret spørgsmål 2: Uterine årsager til infertilitet

Problemstilling

Population (P): Kvinder under 46 år, der søger fertilitetsbehandling.

Intervention (I): 3D-ultralyd

Comparison (C): 2D-ultralyd

Outcome (O): Er 3D-ultralyd bedre end 2D-ultralyd til at påvise intrauterin patologi?

Strukturelle abnormiteter i uterinkaviteten og endometriet kan medføre infertilitet ved at påvirke implantation og migration af oocyt/sædceller (Dijkhuizen *et al.*, 1996; Brucker *et al.*, 2011; Vaz *et al.*, 2017).

Overordnet kan uterine årsager til infertilitet grupperes som følgende:

Uterine årsager til infertilitet
<ul style="list-style-type: none">• Uterine anomalier• Intrauterin patologi (polypper, fibromer)• Adenomyose• Iatrogene årsager (synekkier/adhæreencer, Ashermans syndrom, isthmocele)

2D-UL giver information om mulig patologi gennem horisontale og sagittale planer, men begrænses af manglende mulighed for at bedømme mulig patologi i koronalplanet (Wong *et al.*, 2015).

3D-UL er en nyere teknik, der muliggør visualisering af de tre ortogonale planer simultant og rekonstruktion af arbitrære planer, der ikke er synlige med 2D-UL, hvorved uterus kan visualiseres fra enhver given vinkel.

Ved 3D-teknikken genereres et datasæt, der giver mulighed for offline analyse og billedmanipulation, for derved at opnå den maksimale information fra en given undersøgelse (Wong *et al.*, 2015).

3D-UL er for nuværende ikke så udbredt som 2D-UL. Dette skyldes bl.a. at det er nødvendigt med oplæring og træning af fagpersonale for optimal anvendelse af 3D-UL, da der ellers er risiko for artefakter og fejlvurderinger relateret til ikke-korrekt volumen bedømmelse/volumen forvrængning (Wong *et al.*, 2015). Slutteligt er udstyret bekosteligt at anskaffe.

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Resumé af evidens

Sammenligning af 2D-UL versus 3D-UL

Overordnet

Adskillige studier har undersøgt 2D versus 3D til brug i den indledende diagnostik.

Nyere studier viser, at såfremt der ses normale forhold ved 2D-UL, da giver efterfølgende 3D-UL kun yderligere information om patologi hos 5-8% hos patienterne (Andreotti *et al.* 2006; Armstrong *et al.* 2013; Benacerraf *et al.* 2008; Wong *et al.* 2015).

Såfremt man udelukkende undersøgte de patienter, der ved 2D-UL havde patologiske uterine forhold, opnåede man yderligere relevant information hos 53 % af patienterne (Andreotti *et al.*, 2006). Adskillige andre studier har opnået lignende resultater og konkluderer samlydende, at uterinpatologi oftest fremtræder mere tydeligt ved 3D-UL versus 2D-UL (Benacerraf *et al.*, 2005; Benacerraf *et al.*; 2008; Jurkovic *et al.*, 1995).

Det kan anbefales, at udføre 3D-UL, når endometrietykkelsen er over 5 mm, da der således er større kontrast til det mere hypoekkoene myometrium (Benacerraf *et al.*, 2008).

Uterine anomalier

Majoriteten af studier er enige om, at 3D-UL er signifikant bedre end 2D-UL i forbindelse med diagnostik af uterine anomalier (Ghi *et al.*, 2009; Jurkovic *et al.*, 1995; Benacerraf *et al.*, 2008; Woelfer *et al.*, 2001; Salim *et al.*, 2003; Benacerraf *et al.*, 2005; Moin *et al.*, 2013). 3D-UL forbedrer visualiseringen af fundus uteri og hjælper med identificeringen af abnormaliteter i fundus, men bidrager kun sparsomt i forhold til 2D-UL mht. endometrieabnormaliteter (Ghate *et al.*, 2008).

Fibromer/polypper/adenomyose

Fibromer visualiseres i majoriteten af tilfælde oftest relativt nemt ved hjælp af 2D-UL. Dog kan deres nøjagtige placering i forholdet til uterinkaviteten og serosa være vanskeligt at detektere på grund af skyggedannede artefakter. Disse vanskeligheder overvindes vha. anvendelse af koronalplanet, dvs. 3D-UL (Benacerraf *et al.*, 2008).

Ved hjælp af koronalplanet, kan næsten hele endometriet ses i et plan, hvilket kan hjælpe med at afgrænse fx en polyp (Wong *et al.*, 2015).

Cystiske hulrum, lokaliseret i overgangszonen mellem endometrium og myometrium, hos patienter med fx adenomyose, er oftest mere fremtrædende ved 3D-UL end ved almindelig 2D-UL (Exacoustos *et al.*, 2011).

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

3D-UL's begrænsninger

En af de vigtigste underliggende forudsætninger for et optimalt 3D-billede er et godt 2D-billede. Artefakter i 3D-rekonstruktioner kan være mindre genkendelige og kan fordreje et billede og dermed diagnostikken. Det er således vigtigt at gennemgå billedet i dets oprindelige plan, for at identificere disse artefakter (Armstrong *et al.*, 2013).

En anden potentiel ulempe er den betydelige indlæringskurve, der er forbundet med billedfortolkningen af 3D-UL. Forskellige indstillinger er maskinafhængige, og billedoptimering og manipulation kræver træning og tid (Andreotti *et al.*, 2014). Slutteligt er 3D-udstyr ofte dyrt, men har dog vist sig at være omkostningseffektivt (Bocca *et al.*, 2012).

Fordele	Ulemper
<ul style="list-style-type: none">• Ortogonale planer giver mulighed for at se samme billede i 3 planer• Uterin patologi fremtræder ofte tydeligere end ved 2D-UL• Virtuel semi-automatisk beregning af organstørrelse• Skærefunktion: Kan fjerne ikke ønskede sonografiske områder/organer• MR-lignende billeder: serielle billeder, kun adskilt med få mm	<ul style="list-style-type: none">• Nødvendigt med specialuddannet klinikpersonale• Omkosteligt at anskaffe• Mindre nyttigt, såfremt normal 2D-UL foreligger

Konklusion

2D-UL/3D-UL bør anvendes som standard i udredningen af asymptomatiske kvinder med uhonoreret graviditetsønske. Kontrast kan anvendes, i så fald, skal dette anvendes i den tidlige follikulære fase (Grimbizis *et al.*, 2016).

Når 2D-UL under et udredningsforløb er normal, er 3D-UL et mindre nyttigt supplement.

3D-UL kan anvendes ved mistanke om uterine anomalier.

MR, hysteroskopi og laparoscopi bør anvendes til gruppen af patienter under udredning for komplekse anomalier (Grimbizis *et al.*, 2016).

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Resumé af kliniske rekommandationer/evidens

Klinisk rekommandation	GRADE
2D-UL/3D-UL anbefales som den nuværende standard i udredningen af asymptomatiske kvinder med uhonoreret graviditetsønske.	Evidens: Moderat Anbefalings styrke: Stærk anbefaling for
3D-UL kan anvendes ved mistanke om uterine anomalier eller hvor man ved 2D-UL mistænker uterin patologi	Evidens: Moderat Anbefalings styrke: Stærk anbefaling for
MR, hysteroskopi og laparoskopi anbefales til gruppen af patienter under udredning for komplekse anomalier	Evidens: Moderat Anbefalings styrke: Stærk anbefaling for

Fokuseret spørgsmål 3: Ovariereserve

Problemstilling

Population (P): Kvinder under 46 år der søger fertilitetsbehandling

Intervention (I): Antral Follicle Count - AFC

Comparison (C): AMH

Outcome (O): Er de to undersøgelser ligeværdige mht. at måle ovariereserve?

Introduktion

Ovariereserve er et vigtigt mål, dels af hensyn til prognosen, dels af hensyn til valg af behandlingsstrategi.

Der findes flere mål for ovariereserve, som komplementerer hinanden. Både AFC, AMH og FSH bruges som mål for ovariereserve. Disse mål er kvantitative, dvs. at de kan sige noget om, hvor stor den tilbageværende ovariereserve er, men de er ikke et mål for kvaliteten af oocyterne. Kvindens alder er det eneste pålidelige mål for oocytkvalitet.

AMH kits har været kommercielt tilgængelig gennem en årrække, men brugbare cut-off grænser for lav/ høj ovariereserve har ikke været mulige at etablere, pga. to forskellige tilgængelige kits med forskellige måleintervaller og usikkerhed om omregningsfaktorer mellem kits. Således kan absolutte AMH-værdier ikke sammenlignes mellem studier, hvor der er brugt forskellige kits. De senere år har ét optimeret kit været tilgængeligt, således at det i fremtiden sandsynligvis bliver muligt at etablere cut-off grænser for nedsat ovariereserve, normal ovariereserve i henhold til alder samt excessiv follikelpool som ved PCOS.

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

AFC, baggrund

Antral Follicle Count (AFC) er et uomgængeligt mål, når det kommer til at vurdere ovariereserve. Ultralydsapparater bliver bedre og bedre, og dermed er det muligt at tælle flere follikler, som det førhen ikke var muligt at se. En fordel ved AFC er, at svaret kommer prompte, samtidig med at undersøgelsen vil afsløre ovariemorfologi samt evt. patologi ved genitalia interna. AFC forudsætter vaginal ultralyd. Dette er ikke altid gennemførligt, f.eks. hos virgo eller ved svær overvægt.

AMH, baggrund

Anti Müllersk hormon (AMH) er et dimerisk glycoprotein, som tilhører transforming growth factor b (TGF- β) familien. AMH udtrykkes i granuloceller fra små, voksende follikler. AMH er en regulator af follikelvækst og follikelrekruttering. AMH nedsætter folliklens følsomhed for FSH (Genro *et al.*, 2011). AMH-produktionen er høj i granuloceller indtil folliklen bliver over 8 mm, hvorefter AMH produktionen falder drastisk (Jeppesen *et al.*, 2013).

AMH er for praktiske formål ikke cyklusafhængigt hos kvinder over 25 år, men hos yngre kvinder ses en større og tilfældig cyklusvariation (Sowers *et al.*, 2010; Overbeek *et al.* 2012). Hos kvinder over 25 år er AMH et godt mål for mængden af non-growing follicles (NGFs)—”ovariereserven” (Fleming *et al.*, 2012).

AMH kan bruges som prognostisk markør og til at tilrettelægge behandlingsstrategi forud for ovariel hyperstimulation. AMH kan bruges som et pålideligt kvantitativt mål for ovariereserve, som sammenholdt med alder, kan hjælpe med at afstemme kvindens forventning til behandlingen. AMH kan også effektivt selektere de kvinder, som er i fare for hyperstimulation (Almog *et al.*, 2011; La Marca *et al.*, 2012; Broer *et al.*, 2013a, 2013b; Nelson *et al.*, 2015). AMH er effektiv i planlægning af behandlingsstrategi, men har kun begrænset korrelation til ongoing pregnancy rate. Alder er stadig det stærkeste mål for chancen for at få et levendefødt barn efter ART.

Resumé af evidens

Nedenfor ses en opgørelse over studier, hvor man har undersøgt AFC vs. AMH som mål for ovariereserve og/ eller som variable til forudsigelse af ovarielt respons ved IVF.

,

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Studie	Population	Konklusion	Gradering af evidens
Mutlu 2013	Prospektivt kohorte studie N=192	AFC bedst til at forudsige Poor Ovarian Response	Moderat
Himabindu 2013	Tværsnitsstudie N=56	AFC bedst til at forudsige ovarielt respons	Lav
Tsakos 2014	Prospektivt kohortestudie N=105	AFC bedst til at forudsige ovarielt respons	Moderat
Oehninger 2015	Prospektivt kohortestudie N=694, 35-42yr	AFC og AMH lige gode til at forudsige hhv lavt/ højt ovarielt respons	Moderat
Andersen 2011	Prospektivt kohortestudie N=442 (sekundær analyse)	AMH bedst til at forudsige ovarielt respons	Moderat (sekundær analyse i OC pretreatment studie)
Arce 2013	Prospektivt kohortestudie N=749	AMH bedst til at forudsige ovarielt respons	Moderat
Nelson 2015	Prospektivt kohortestudie N=1205	AMH bedst til at forudsige ovarielt respons	Moderat
Ganidou 2014	Prospektivt kohortestudie N=100	AMH bedst til at forudsige ovarielt respons	Moderat
Broer 2013	Meta-analyse N=5705	Alder bedst til at forudsige ovarielt respons. AMH og AFC forbedrer model lige godt	Moderat (Studier heterogene)
Brodin 2013	Prospektivt kohortestudie N=892 ptt/1230 cycli	AMH bedst til at forudsige Life Birth Rate	Moderat
Magnusson 2017	RCT N=308	AMH-stratificeret FSH dosering forbedrer ikke outcome	God

AFC vs. AMH

AFC og AMH korrelerer (Fanchin *et al.*, 2003). Således kan man argumentere for, at man ikke behøver begge mål, men kan nøjes med det ene; en høj AFC vil afspejle en høj AMH og vice versa. Dette er dog ikke altid tilfældet. AMH produceres overvejende af helt små follikler; follikler på 1-2 mm er den del af follikelpoolen, som har størst indflydelse på serum-AMH. Ultralyd kan detektere follikler ned til 2 mm, men ultralyd kan ikke afgøre om de sette follikler er atretiske. Atretiske follikler producerer ikke AMH. Omvendt kan man ved ultralyd let se follikler over 8 mm, som er de follikler, der i en stimulationscyklus vil være mest følsomme for FSH.

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Derfor vil både AMH og AFC give klinikerne brugbar information om ovariereserve, samt hvordan patienten forventes at respondere på FSH stimulation.

AMH giver primært information om mængden af små, non-atretiske follikler mens AFC giver information om follikelstørrelse, mængde af follikler samt ovariemorfologi. De to mål supplerer og komplementerer hinanden.

	AMH	AFC
Fordele	<ul style="list-style-type: none">• Minimal intra- og intercyklus variation hos kvinder > 25 år• Gode referencegrænser lokalt når man kender sit laboratorium	<ul style="list-style-type: none">• Nem at udføre• Umiddelbart resultat• Anden patologi ses også• Ovariemorfologi
Ulemper	<ul style="list-style-type: none">• Ekstra udgift (Region H: 400 kr i 2018)• Ingen samlede anerkendte grænser• Rolle i folliculogenesen stadig under udforskning• Tvivl om brugbarhed i FSH doseringsregimer (obs intra- og intercyklus variation)	<ul style="list-style-type: none">• Afhænger af observer og apparatur• Vaginalscanning• Atretiske follikler tælles med

Resumé af kliniske rekommandationer/evidens

Klinisk rekommandation	GRADE
AFC bør anvendes ved udredning af ovariereserve	Evidens: Moderat Anbefalings styrke: Stærk anbefaling for
AMH kan anvendes som supplement ved udredning af ovariereserven	Evidens: Moderat Anbefalings styrke: God praksis

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Fokuseret spørgsmål 4: Udredning af thyroidea funktion

Problemstilling

Population (P): Kvinder under 46 år der søger fertilitetsbehandling

Intervention (I): Rutinemæssig måling af TSH og TPO-antistoffer

Comparison (C): TSH og TPO-antistoffer måling kun på anovulatoriske/symptomatiske

Outcome (O): Sammensat endepunkt: Opnået graviditet, abort frekvens og *live birth rate*.

Introduktion

De hyppigste thyroidealidelser hos kvinder inkluderer subklinisk hypothyreose (dvs. abnormt højt TSH niveau men normale perifere hormoner, T3 og T4), manifest hypothyreose samt isoleret forhøjede thyroidea autoimmunitet (TPO-antistoffer) og/eller thyroeadysfunktion. (Krassas *et al.*, 1999; Honbo *et al.*, 1978; Poppe *et al.*, 2008; Unuane *et al.*, 2013; Krassas *et al.*, 2010).

Kvinder med erkendt thyroeadysfunktion, herunder subklinisk hypothyreose, bør have optimeret/initieret behandling før fertilitetsbehandling opstartes (Velkeniers *et al.*, 2013).

Derimod kan det debatteres, hvorvidt alle kvinder der søger fertilitetsbehandling skal screenes for thyroeadysfunktion eller om man bør begrænse dette til symptomatiske eller risiko patienter (fx anovulatoriske).

Resumé af evidens

Prævalencen af isoleret thyroeadysfunktion, herunder både manifest og subklinisk thyroeadysfunktion, hos kvinder med infertilitet er ikke forskellig fra kontroller (kvinder uden fertilitetsproblemer) (Conway DI *et al.*, 1985; Turnbridge *et al.*, 1977; Sharlev *et al.*, 1994). Hos kvinder med ovulations forstyrrelser er prævalencen af thyroeadysfunktion dog marginalt øget i forhold baggrundspopulationen (Shalev *et al.*, 1994).

Hypothyreose

Prævalencen af hypothyreose er ca. 2.8 %. Prævalencen af fertile kvinder med subklinisk hypothyreose er ca. 4 %.

Flere studier har vist at både klinisk og subklinisk hypothyroidisme er associeret med tidlige aborter (Krassas *et al.*, 2010; Liu H *et al.*, 2014). En meta-analyse af tre studier fandt at screening for thyroeadysfunktion efterfulgt af behandling af patienter med subklinisk hypothyreose reducerede antallet af spontane aborter (Velkeniers *et al.*, 2013).

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Der er dog manglende konsensus vedrørende de diagnostiske kriterier for subklinisk hypothyreose. Dette understreget af at der i flere studier ikke blev vist forskel i antallet af kliniske graviditeter, aborter eller fødsler hos en gruppe af kvinder i fertilitetsbehandling med TSH < 2.5 vs. <5 IU/L (Reh *et al.*, 2010; Karmon *et al.*, 2015; Plowden *et al.*, 2016).

Hyperthyreose

Prævalensen af primær og sekundær infertilitet blandt kvinder med hyperthyreose var i et studie hen ved 5% (Poppe 2010), mens et andet studie blandt kvinder i fertilitetsbehandling fandt at hen ved 2% havde subklinisk eller manifest hyperthyreose (Poppe *et al.*, 2002). I baggrundsbefolkningen er prævalensen ca. 1,5%.

Effekten af hyperthyreose på fertilitet og fekunditet er dårligt undersøgt omend der er generel enighed om behandling bør opstartes og optimeres inden fertilitets behandling indledes.

Autoimmun thyroidealidelse

Prævalensen af autoimmun thyroidealidelse er høj blandt kvinder, der søger fertilitetsbehandling. I en meta-analyse fra 2011 fremgår, at 6-20% af raske kvinder i fertil alder har forhøjede TPO-antistoffer, mens de er forhøjede hos 17-33% af kvinder med gentagen abort og for 10-31 % af kvinder med subfertilitet (Thangaratinam *et al.*, 2011).

Kvinder med isoleret forhøjede TPO-antistoffer og/eller thyroidealidelse har nedsat fertilitet (Krassas *et al.*, 1999; Honbo *et al.*, 1978; Poppe *et al.*, 2008; Unuane *et al.*, 2013; Krassas *et al.*, 2010) samt hyppigere menstruationsforstyrrelser (Krassas *et al.*, 1999).

Endokrine forstyrrelser og autoimmun sygdom, herunder thyroidea autoimmunitet (fx TPO-antistoffer) er associeret med tidlige aborter (De Groot *et al.*, 2012). Sammenhængen er veldokumenteret i forskellige populationer af gravide kvinder (De Groot *et al.*, 2012; Krassas *et al.*, 2010; Liu H *et al.*, 2014). En nylig meta-analyse af studier fra 1990 til 2015 fandt, at autoimmun thyroidealidelse hos kvinder i IVF/ICSI behandling var associeret med en reduceret *live birth rate* (OR 0,73) og øget risiko for spontan abort (OR 1,44). Derimod fandtes ingen association til antallet af oocytter, fertilisations- eller implantationsfrekvensen (Busnelli *et al.*, 2016).

Mindre studier har vist at Levothyroxin behandling reducerer antallet af aborter og præterm fødsel hos euthyroide kvinder med thyroideaautoimmunitet (Negro *et al.*, 2006; Thangaratinam *et al.*, 2011). Et nyligt publiceret randomiseret studie (n=600) fandt derimod ingen effekt af levothyroxin behandling overfor placebo i forhold til antallet af aborter eller "live birth rate" hos euthyroide patienter med TPO antistoffer i IVF behandling (Wang *et al.*, 2017).

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Kvinder med thyroideaautoimmunitet er i øget risiko for udvikling af hypothyreose (Poppe *et al.*, 2008) og ovarie stimulation i forbindelse med IVF er associeret med stigende TSH hos hen ved 1/3 af patienterne (Banaglia *et al.*, 2014).

Konklusion

Udredning og behandling af thyroeadysfunktion og/eller isoleret forhøjede thyroidea autoimmunitet (TPO-antistoffer) har en moderat positiv effekt på fertilitet og graviditets endepunkter. Den aktuelle evidens er dog heterogen med adskillige divergerende studier. Der foreligger ikke tilstrækkelig evidens til at estimere økonomiske omkostninger, sikkerhed og eventuelle bivirkninger forbundet med generel screening af patienter, der søger fertilitetsbehandling.

Thyroeadysfunktion, udredning

Bestemmelse af thyroideahormoner foretages primært ved måling af thyrotropin (TSH), frit thyroxin (F-T₄) samt frit triiodthyronin (F-T₃), og er indiceret ved mistanke om og kontrol af thyroideasygdom. Thyroidea autoimmunitet bestemmes ved måling af TPO-antistoffer.

Som screening/udredning tages TSH og TPO-antistoffer.

Forslag til udredning af thyroidea funktion hos kvinden forud for fertilitetsbehandling er angivet i nedenstående tabel.

Skemaet er modificeret fra vejledning fra Fertilitetsklinikken og Endokrinologisk afdeling, RH og afventer resultat af årsmøde i Dansk Endokrinologisk Selskab januar 2019.

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Thyroidea-screening af kvinden forud for fertilitetsbehandling
TSH > lokal øvre grænse +/- TPO-antistoffer uafhængigt af T4 <ul style="list-style-type: none">- Fertilitetsbehandlingen pauseres- Kvinden opstartes i Levothyroxin 50 µg x 1- Kvinden henvises til endokrinologisk afdeling
TSH > 2.5 IU/L + TPO-antistoffer <ul style="list-style-type: none">- Fertilitetsbehandlingen pauseres- Kvinden opstartes i Levothyroxin 50 µg x 1- Kvinden henvises til endokrinologisk afdeling
TSH 2.5-4.0 IU/L uden TPO-antistoffer <ul style="list-style-type: none">- Fertilitetsbehandlingen kan fortsættes- Ingen yderligere udredning
TSH < 2.5 IU/L + TPO-antistoffer <ul style="list-style-type: none">- Fertilitetsbehandlingen kan fortsætte- Kvinden kan evt. henvises til endokrinologisk afdeling jvnf. lokal aftale- Hvis kvinden opnår graviditet, skal kvinden følges tæt af endokrinologer pga. risiko for udvikling af hypothyreose i graviditeten.

Resumé af kliniske rekommandationer/evidens

Klinisk rekommandation	GRADE
Blandt asymptomatiske kvinder, der opsøger fertilitetsbehandling, <i>kan</i> screening med måling af TSH og TPO-antistoffer foretages	Evidens: Lav Anbefalings styrke: Svag/betinget anbefaling for
Blandt symptomatiske kvinder, der opsøger fertilitetsbehandling, <i>bør</i> screening med måling af TSH og TPO-antistoffer foretages	Evidens: Moderat Anbefalings styrke: Stærk anbefaling for

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Referencer

Indledning

Anbefalinger for Svangreomsorgen. 2013. Sundhedsstyrelsen.

Anbefalinger om forebyggelse, diagnose og behandling af seksuelt overførbare infektioner. 2015. Sundhedsstyrelsen.

Bekendtgørelse af lov om krav til kvalitet og sikkerhed ved håndtering af humane væv og celler (Vævsloven). Styrelsen for Patientsikkerhed.

Bekendtgørelse om assisteret reproduktion. Styrelsen for Patientsikkerhed.

Klamydiainfektioner. Vejledning for diagnose og behandling af i almen praksis. 2005. Sundhedsstyrelsen.

Vejledning nr. 9351 af 26/05/2015 om sundhedspersoners og vævscentres virksomhed og forpligtelser i forbindelse med assisteret reproduktion. Styrelsen for Patientsikkerhed.

Fokuseret spørgsmål 1: Tubar årsag til infertilitet

Alborzi S, Dehbashi S, Khodae R. Sonohysterosalpingographic screening for infertile patients. *Eur Radiol.* 2003;13(7):1522-8. Epub 2003 Feb 11.

Bij de Vaate AJ, Brolmann HA, van der Slikke JW, Emanuel MH, Huirne JA. Gel instillation sonohysterography (GIS) and saline contrast sonohysterography (SCSH): comparison of two diagnostic techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(4):486-9.

Darwish AM, Youssef AA. Screening sonohysterography in infertility. *Toxicon.* 1999;37(8):1165-80.

Dreyer K, Out R, Hompes PG, Mijatovic V. Hysterosalpingo-foam sonography, a less painful procedure for tubal patency testing during fertility workup compared with (serial) hysterosalpingography: a randomized controlled trial. *Fertility and sterility.* 2014;102(3):821-5.

Dreyer K, Hompes PG, Mijatovic V. Diagnostic accuracy of hysterosalpingo-foam-sonography to confirm tubal occlusion after Essure(R) placement as treatment for hydrosalpinges. *Reprod Biomed Online.* 2015;30(4):421-5.

Emanuel MH, van Vliet M, Weber M, Exalto N. First experiences with hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy) for office tubal patency testing. *Human reproduction (Oxford, England).* 2012;27(1):114-7.

Exacoustos C, Zupi E, Carusotti C, Lanzi G, Marconi D, Arduini D. Hysterosalpingo-contrast sonography compared with hysterosalpingography and laparoscopic dye perturbation to evaluate tubal patency. *Top Magn Reson Imaging.* 2003;14(4):269-79.

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Exacoustos C, Tiberio F, Szabolcs B, Romeo V, Romanini E, Zupi E. Can Tubal Flushing With Hysterosalpingo-Foam Sonography (HyFoSy) Media Increase Women's Chances of Pregnancy? *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(6s):S238.

Exalto N, Stassen M, Emanuel MH. Safety aspects and side-effects of ExEm-gel and foam for uterine cavity distension and tubal patency testing. *Reprod Biomed Online.* 2014;29(5):534-40. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.07.015. Epub Aug 12.

Gorwitz RJ, Wiesenfeld HC, Chen PL, Hammond KR, Sereday KA, Haggerty CL, et al. Population-attributable fraction of tubal factor infertility associated with chlamydia. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):336.e1-.e16.

Hajishafiha M, Zobairi T, Zanjani VR, Ghasemi-Rad M, Yekta Z, Mladkova N. Diagnostic value of sonohysterography in the determination of fallopian tube patency as an initial step of routine infertility assessment. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1227-31. doi: 10.097/AOG.0b013e3181c2a10d.

Hamed HO, Shahin AY, Elsamman AM. Hysterosalpingo-contrast sonography versus radiographic hysterosalpingography in the evaluation of tubal patency. *J Reprod Med.* 2009;54(3):126-32.

Honore GM, Holden AE, Schenken RS. Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertility and sterility.* 1999;71(5):785-95.

Inki P, Palo P, Anttila L. Vaginal sonosalpingography in the evaluation of tubal patency. *Hum Reprod.* 1998;13(11):3049-52.

Laurel A. Stadtmauer IT-K. *Ultrasound Imaging in Reproductive Medicine*: Springer; 2014.

Lim SL, Jung JJ, Yu SL, Rajesh H. A comparison of hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy) and hysterosalpingo-contrast sonography with saline medium (HyCoSy) in the assessment of tubal patency. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2015;195:168-72.

Ludwin I, Ludwin A, Wiechec M, Nocun A, Banas T, Basta P, et al. Accuracy of hysterosalpingo-foam sonography in comparison to hysterosalpingo-contrast sonography with air/saline and to laparoscopy with dye. *Hum Reprod.* 2017;32(4):758-69. doi: 10.1093/humrep/dex013.

Maheux-Lacroix S, Boutin A, Moore L, Bergeron ME, Bujold E, Laberge P, et al. Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England).* 2014;29(5):953-63.

Mueller BA, Daling JR, Moore DE, Weiss NS, Spadoni LR, Stadel BV, et al. Appendectomy and the risk of tubal infertility. *The New England journal of medicine.* 1986;315(24):1506-8.

Ngowa JD, Kasia JM, Georges NT, Nkongo V, Sone C, Fongang E. Comparison of hysterosalpingograms with laparoscopy in the diagnostic of tubal factor of female infertility at the Yaounde General Hospital, Cameroon. *Pan Afr Med J.* 2015;22:264.(doi):10.11604/pamj.2015.22.264.8028. eCollection 2015.

Papaioannou S, Bourdrez P, Varma R, Afnan M, Mol BW, Coomarasamy A. Tubal evaluation in the investigation of subfertility: a structured comparison of tests. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2004;111(12):1313-21.

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Piccioni MG, Riganelli L, Filippi V, Fuggetta E, Colagiovanni V, Imperiale L, et al. Sonohysterosalpingography: Comparison of foam and saline solution. *J Clin Ultrasound*. 2017;45(2):67-71. doi: 10.1002/jcu.22412. Epub 2016 Oct 18.

Robertshaw IM, Sroga JM, Batcheller AE, Martinez AM, Winter TC, 3rd, Sinning K, et al. Hysterosalpingo-Contrast Sonography With a Saline-Air Device Is Equivalent to Hysterosalpingography Only in the Presence of Tubal Patency. *J Ultrasound Med*. 2016;35(6):1215-22. doi: 10.7863/ultra.15.08008. Epub 2016 Apr 28.

Schmidt L, Munster K, Helm P. Infertility and the seeking of infertility treatment in a representative population. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1995;102(12):978-84.

Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1995;86(3):461-5.

Tekay A, Spalding H, Martikainen H, Jouppila P. Agreement between two successive transvaginal salpingosonography assessments of tubal patency. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997;76(6):572-5.

Tsuji I, Ami K, Fujinami N, Hoshiai H. The significance of laparoscopy in determining the optimal management plan for infertile patients with suspected tubal pathology revealed by hysterosalpingography. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2012;227(2):105-8.

Van den Bosch T, Betsas G, Van Schoubroeck D, Daemen A, Vandenbroucke V, Cornelis A, et al. Gel infusion sonography in the evaluation of the uterine cavity. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(6):711-4.

Van Schoubroeck D, Van den Bosch T, Meuleman C, Tomassetti C, D'Hooghe T, Timmerman D. The use of a new gel foam for the evaluation of tubal patency. *Gynecol Obstet Invest*. 2013;75(3):152-6. doi: 10.1159/000345865. Epub 2012 Dec 28.

Van Schoubroeck D, den Bosch TV, Van Tornout K, D'Hooghe T, Timmerman D. OC24.01: Spontaneous conception after hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015;46:51.

Volpi E, Zuccaro G, Patriarca A, Rustichelli S, Sismondi P. Transvaginal sonographic tubal patency testing using air and saline solution as contrast media in a routine infertility clinic setting. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;7(1):43-8.

Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55(11):1575-80.

Fokuseret spørgsmål 2: Uterine årsager til infertilitet

Andreotti RF, Fleischer AC, and Mason LE, Jr. Three-dimensional sonography of the endometrium and adjacent myometrium: preliminary observations. *J Ultrasound Med* 2006; 25:1313-1319.

Andreotti RF and Fleischer AC. Practical applications of 3D sonography in gynecologic imaging. *Radiol Clin North Am*. 2014; 52:1201-1213.

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Armstrong L, Fleischer A, and Andreotti R. Three-dimensional volumetric sonography in gynecology: an overview of clinical applications. *Radiol Clin North Am.* 2013;51:1035-1047.

Benacerraf BR, Benson CB, Abuhamad AZ, Copel JA, Abramowicz JS, Devore GR, Doubilet PM, Lee W, Lev-Toaff AS, Merz E et al. Three- and 4-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology: proceedings of the American Institute of Ultrasound in Medicine Consensus Conference. *J Ultrasound Med.* 2005;24:1587-1597.

Benacerraf BR, Shipp TD, and Bromley B. Which patients benefit from a 3D reconstructed coronal view of the uterus added to standard routine 2D pelvic sonography? *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:626-629.

Bocca SM, Oehninger S, Stadtmauer L, Agard J, Duran EH, Sarhan A, Horton S, and Abuhamad AZ. A study of the cost, accuracy, and benefits of 3-dimensional sonography compared with hysterosalpingography in women with uterine abnormalities. *J Ultrasound Med.* 2012; 31:81-85.

Brucker SY, Rall K, Campo R, Oppelt P, Isaacson K. Treatment of congenital malformations. *Semin Reprod Med* 2011 Mar, 29(2):101-12.

Dijkhuizen FP, Brolmann HA, Potters AE, Bongers MY, and Heinz AP. The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. *Obstet Gynecol.* 1996; 87:345-349.

Exacoustos C, Brienza L, Di GA, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E, and Arduini D. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37: 471-479.

Ghate SV, Crockett MM, Boyd BK, and Paulson EK. Sonohysterography: do 3D reconstructed images provide additional value? *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:W227-W233.

Ghi T, Casadio P, Kuleva M, Perrone AM, Savelli L, Giunchi S, Meriggiola MC, Gubbini G, Pilu G, Pelusi C et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. *Fertil Steril.* 2009;92:808-813.

Grimbizis GF, Di Spiezio SA, Saravelos SH, Gordts S, Exacoustos C, Van SD, Bermejo C, Amso NN, Nargund G, Timmermann D et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Gynecol Surg.* 2016;13:1-16.

Jurkovic D, Geipel A, Gruboeck K, Jauniaux E, Natucci M, and Campbell S. Three-dimensional ultrasound for the assessment of uterine anatomy and detection of congenital anomalies: a comparison with hysterosalpingography and two-dimensional sonography. *Ultrasound ObstetGynecol.* 1995;5: 233-237.

Moini A, Mohammadi S, Hosseini R, Eslami B, and Ahmadi F. Accuracy of 3-dimensional sonography for diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. *J Ultrasound Med.* 2013;32:923-927.

Salim R, Woelfer B, Backos M, Regan L, and Jurkovic D. Reproducibility of three-dimensional ultrasound diagnosis of congenital uterine anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 21:578-582.

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Vaz SA, Dotters-Katz SK, Kuller JA. Diagnosis and Management of Congenital Uterine Anomalies in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2017 Mar; 72(3):194-201.

Woelfer B, Salim R, Banerjee S, Elson J, Regan L, and Jurkovic D. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. *Obstet Gynecol.* 2001;98:1099-1103.

Wong L, White N, Ramkrishna J, Araujo JE, Meagher S, and Costa FS. Three-dimensional imaging of the uterus: The value of the coronal plane. *World J Radiol.* 2015;7:484-493.

Fokuseret spørgsmål 3: Ovariereserve

Almog B, Shehata F, Suissa S, Holzer H, Shalom-Paz E, Marca A La, Muttukrishna S, Blazar A, Hackett R, Nelson SM, et al. Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. *Fertil Steril* 2011;95:2359–63, 2363.e1.

Andersen AN, Witjes H, Gordon K, Mannaerts B, Xpect investigators. Predictive factors of ovarian response and clinical outcome after IVF/ICSI following a rFSH/GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pre-treatment. *Hum Reprod* 2011;26:3413–3423.

Arce J-C, Marca A La, Mirner Klein B, Nyboe Andersen A, Fleming R. Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. *Fertil Steril* 2013;99:1644–1653.

Brodin T, Hadziosmanovic N, Berglund L, Olovsson M, Holte J. Antimüllerian Hormone Levels Are Strongly Associated With Live-Birth Rates After Assisted Reproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1107–1114.

Broer SL, Disseldorp J van, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, Eijkemans MJC, Mol B-WJ, Broekmans FJM, Broer SL, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013a;19:26–36.

Broer SL, Dólleman M, Disseldorp J van, Broeze KA, Opmeer BC, Bossuyt PMM, Eijkemans MJC, Mol BW, Broekmans FJM, Broer SL, et al. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril* 2013b;100:420–429.e7.

Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003;18:323–327.

Fleming R, Kelsey TW, Anderson RA, Wallace WH, Nelson SM. Interpreting human follicular recruitment and antimüllerian hormone concentrations throughout life. *Fertil Steril* 2012;98:1097–1102.

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Ganidou MA, Kolibianakis EM, Venetis CA, Gerou S, Makedos GA, Klearchou N, Tarlatzis BC. Is assessment of anti-Müllerian hormone and/or antral follicle count useful in the prediction of ovarian response in expected normal responders treated with a fixed dose of recombinant FSH and GnRH antagonists? A prospective observational study. *Gynecol Endocrinol* 2014;30:817–821.

Genro VK, Grynberg M, Scheffer JB, Roux I, Frydman R, Fanchin R. Serum anti-Müllerian hormone levels are negatively related to Follicular Output RaTe (FORT) in normo-cycling women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 2011;26:671–677.

Himabindu Y, Louis Tf, Satish U, Sriharibabu M, Gopinath P, Gopinathan K. Anti-mullerian hormone and antral follicle count as predictors of ovarian response in assisted reproduction. *J Hum Reprod Sci* 2013;6:27.

Jeppesen J V, Anderson RA, Kelsey TW, Christiansen SL, Kristensen SG, Jayaprakasan K, Raine-Fenning N, Campbell BK, Yding Andersen C. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod* 2013;

Magnusson Å, Nilsson L, Oleröd G, Thurin-Kjellberg A, Bergh C. The addition of anti-Müllerian hormone in an algorithm for individualized hormone dosage did not improve the prediction of ovarian response—a randomized, controlled trial. *Hum Reprod* 2017;32:811–819.

Marca A La, Papaleo E, Grisendi V, Argento C, Giulini S, Volpe A. Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2012;119:1171–1179.

Mutlu MF, Erdem M, Erdem A, Yildiz S, Mutlu I, Arisoy O, Oktem M. Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-Müllerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:657–665.

Nelson SM, Fleming R, Gaudoin M, Choi B, Santo-Domingo K, Yao M. Antimüllerian hormone levels and antral follicle count as prognostic indicators in a personalized prediction model of live birth. *Fertil Steril* 2015;104:325–332.

Overbeek A, Broekmans FJ, Hehenkamp WJ, Wijdeveld ME, van Disseldorp J, van Dulmen-den Broeder E, Lambalk CB. Intra-cycle fluctuations of anti-Müllerian hormone in normal women with regular cycle: a re-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012; Jun; 24(6):664-9.

Sowers M, McConnell D, Gast K, Zheng H, Nan B, McCarthy JD, Randolph JF. Anti-Müllerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles. *Fertil Steril* 2010;94:1482–1486.

Tsakos E, Tolikas A, Daniilidis A, Asimakopoulos B. Predictive value of anti-müllerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count on the outcome of ovarian stimulation in women following GnRH-antagonist protocol for IVF/ET. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290:1249–1253.

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Fokuseret spørgsmål 4: Udredning af thyreoidea funktion

Benaglia L, Busnelli A, Somigliana E, Leonardi M et al. Incidence of elevation of serum thyroid-stimulating hormone during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 173:53–57.

Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, Vol.22, No.6 pp. 775–790, 2016.

Conway DI, Glazener CM, Kelly N, Hull MG. Routine measurement of thyroid hormones and FSH in infertility not worthwhile. *Lancet* 1985;1:977–8.

De Groot L, Abalovich M, Alexander EK et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543-2565.

Honbo KS, Van Herle AJ & Kellett KA. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am J Med* 1978;64:782-787.

Karmon AE, Batsis M, Chavarro JE, Souter I. Preconceptional thyroid-stimulating hormone levels and outcomes of intrauterine insemination among euthyroid infertile women. *Fertil Steril*. 2015 Jan; 103(1):258-63.

Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N & Duntas LH. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:655-659.

Krassas GE, Poppe K & Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010;31:702-755.

Liu H, Shan Z, Li C, Mao J, Xie X et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid* 2014;24:1642-1649.

Negro R, Formoso G, Mangieri T et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul;91(7):2587-91.

Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid*. 2002 Nov;12(11):997-1001.

Poppe K, Velkeniers B & Glinoe D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:394-405.

Plowden TC, Schisterman EF, Sjaarda LA, Zarek SM, Perkins NJ, Silver R, Galai N, DeCherney AH, Mumford SL. Subclinical Hypothyroidism and thyroid Autoimmunity Are Not Associated With Fecundity, Pregnancy Loss or Live Birth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun; 101(6):2358-65.

Reh A, Grifo J, Danoff A. What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010 Dec;94(7):2920-2.

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Shalev E, Eliyahu S, Ziv M, Ben Ami M. Routine thyroid function tests in infertile women: are they necessary? *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1191–2.

Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby M et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011;342: d2616.

Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:481–93.

Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schiettecatte J, Tournaye H, Haentjens P & Poppe K. Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? *Thyroid* 2013;23:1022-1028.

Velkeniers B, Van Meerhaeghe A, Poppe K et al. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update*. 2013 May-Jun;19(3):251-8.

Wang H, Gao H, Chi H, *et al.* Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. *Jama* 2017;318(22): 2190-2198.

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Bilag 1: Flowchart

Praksis

- **Anamnese**
 - Cyklusregistrering (antal dage/interval = ovulationsbestemmelse)
 - Gynækologisk anamnese (inkl tidl. underlivsinfektion, konisatio, abdominale operationer)
 - Obstetrisk anamnese (inkl aborter, ekstrauterine graviditeter og fødsler)
 - Gerne information der har betydning for vurdering af forældreuegnethed
 - BMI
 - KRAM faktorer (kost, rygning, alkohol og motion) og instruktion i folinsyre
 - Medicin
- **Gynækologisk undersøgelse**
 - Smear (seneste smear ≤ 3 år)
 - Klamydiapodning
- **Blodprøver**
 - Smittemarkører max 2 år gamle og analyseret på **Vævsautoriseret laboratorium**
 - Rubellastatus
 - AMH
 - TSH evt. suppleret med TPO-antistoffer
 - Ved anovulation/cyklus på > 35 dage suppleres med:
 - prolaktin, androgenstatus, HbA1c, lipidstatus og proinsulin C peptid
- **Evt viderehenvielse mhp. undersøgelse af uterinkaviteten og salpinges**

Speciallæge i Gyn/Obs eller Fertilitets- klinik

- **Stillingtagen til forældreuegnethed jvf Loven om Assisteret Reproduktion**
- **Spørge ind til om parret er beslægtede jvf Loven om Assisteret Reproduktion**
- **Transvaginal ultralydskanning (2D evt suppleret med 3D)**
 - Mhp. evt uteruspatologi (fibromer/adenomyose/polyp)
 - Mhp. AFC og evt adnexitologi (ovariecyste, endometriom, hydrosalpinx)
- **Hysterosalpingo Foam Sonografi (HyFoSy) (på indikation)**

Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Bilag 2: Søgeprofiler

Fokuseret spørgsmål 1: Tubar årsag til infertilitet

PubMed, Embase og Cochrane Library

(Hysterosalpingography OR Hysterosalpingogram OR HSG) OR (HSU OR hysterosonographic examination OR hystero sonographic examination OR hystero salpingo ultrasonography OR hysterosalpingoultrasonography)

Fokuseret spørgsmål 2: Uterine årsager til infertilitet

Pub Med: "2D versus 3D uterus", "2D uterus", "3D uterus", "ultrasound uterus", "2D versus 3D infertility", "2D infertility", "3D infertility", "2D versus 3D fertility", "2D fertility", "3D fertility", "ultrasound infertility". Søgningen er efterfølgende gentaget med "two dimensional" i stedet for 2D, "three dimensional i stedet for 3D", samt "uterine" i stedet for uterus.

Desuden gennemgang af NICE guidelines, ESHRE-rapporter samt DFS-guidelines

Fokuseret spørgsmål 3: Ovariereserve

Pubmed NCBI, engelsksproget litteratur: Anti-Müllerian hormone; antral follicle count; ovarian reserve; ovarian reserve test; dose of FSH algorithm; ovarian response

Fokuseret spørgsmål 4: Udredning af thyreoidea funktion

PubMed: thyroid gland OR thyroid OR thyroid autoimmunity OR thyroid autoantibodies OR TSH OR hypothyroidism AND in vitro fertilisation OR IVF OR artificial reproductive techniques OR ART OR fertility