

6.Bb.Udredning for infertilitet af tubar- og uterin årsag ("anatomisk infertilitet")

Forfattere: Margit Dueholm (dueholm@dadlnet.dk),

Review'er: Annette Settnes, Jørgen Falck Larsen, Per Emil Rasmussen, Peter Helm, Tine Dagmar Valentin.

Dette er et udkast til Fertilitets-guideline nr.6.Bb., som vil blive diskuteret på Hindsgavl-mødet, derefter færdiggjort og blive lagt til høring på Fertilitetselskabets "lukkede" hjemmeside inden endelig udlægning.

Status	Dato
Første udkast	Februar 2006
4. udkast	Maj 2007
Diskuteret på Hindsgavl-møde	September 2007
Sendt til review'er	
Lagt til kommentarer på lukket hjemmeside	November 2008
Revideret efter kommentarer	Marts 2009
På den åbne hjemmeside	April 2009
Skal revideres senest	April 2011

Indhold

[Generelle udredning med flow-sheet](#)

[Resume af kliniske rekommandationer](#)

[Definition og afgrænsning](#)

[Litteratursøgningsstrategi](#)

Indledning: tubar faktor infertilitet

[Modificerende faktorer](#)

[Alder, varighed af subfertilitet, subfertilitetstype](#)

[Tidligere ekstrauterin graviditet](#)

[Appendicitis, tidligere bækkenkirurgi](#)

[Endometriose](#)

[Tidligere infektion \(PID\), chlamydia.](#)

[2 IVF forsøg med oplægning af gode embryoner](#)

Metoder til vurdering af uterin og tubare faktorer ved infertilitet

[Uterinkavitet og uterinvæg](#)

[Hysterosalpingografi \(HSG\)](#)

[Transvaginal ultralyd \(TVS\)](#)

[Sonohysterografi \(vandscanning\) og Hysteroskopi.](#)

[Metoder til vurdering af tubare forhold](#)

[HSG](#)

[Ultralydscanning med kontrast \(Sonohysterosalpingografi\) \(HyCoSy\)](#)

[Graviditet efter tubar gennemskylning](#)

[Faloskopi](#)

[Transvaginal hydrolaparoskopi\(fertiloskopi\)\(TVHL\)](#)

[Laparoskopi med methylenblåt](#)

Udredningsstrategier

[Laparoskopi af alle versus HSG/HyCoSy](#)

[Ingen udredning for tuba faktor\(HyCoSy/HSG\)](#)

[Kost effektivitet af Kirurgi for tuba faktor versus IVF.](#)

[Generelt sammenfattende forhold.](#)

Anbefalinger

Generelle bemærkninger: Generel udredning for uterin og tubar faktor følger nedennævnte flow-sheet, hvor der kan være en del begrundede afvigelser på grund af modificerende faktorer. Disse modificerende faktorer afklares under anamnese optagelsen, og det kan f.eks dreje sig om :Andre fertilitetsnedsættende faktorer, tidligere ektrauterin graviditet, tidligere bækkenkirurgi, appendicitis, endometriose og tidligere underlivsinfektion, chlamydia infektion. De er beskrevet i afsnit om anamnese optagelse og i generelle anbefalinger.

Det forudsættes at alle kvinder i det infertile par får foretaget

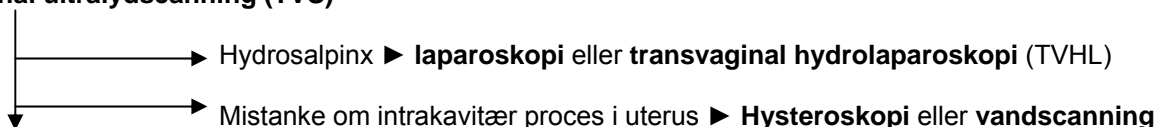
- A) en transvaginal ultralydundersøgelse (TVS). Ved mistanke om intrakavitær proces tilbydes vandscanning eller terapeutisk hysteroskopi. (Se guideline 9b Uterine årsager til infertilitet).
- B) Dernæst følger en undersøgelse mhp tubapassage.Hysterosalpingografi (HSG) eller hystero-salpingo contrast sonography (HyCoSy)
- C) Ved normale forhold tilbydes IUI.
- D) ved abnorme forhold laparoskopi eller Transvaginal hydrolaparoskopi(TVHL). IVF/IUI kan dog tilbydes efter patientens valg. Dette efter grundig information om fordele og ulemper (se g)

Udredning for anatomisk infertilitet

GU og evt chlamydia podning,



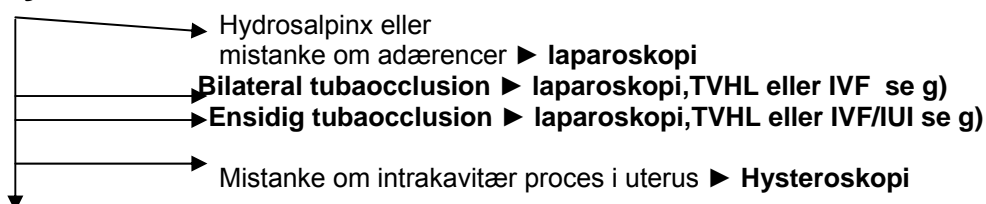
Transvaginal ultralydscanning (TVS)



Ingen patologiske fund



HyCoSy eller HSG



Ingen patologiske fund



IUI i 3 cykli



Hvis graviditet ikke indtræder IVF

Modificerende faktorer ved anamnese optagelse:

- a) Alder, varighed af subfertilitet, subfertilitetstype (se nedenfor).
- b) Tidligere ektrauterin graviditet (se nedenfor),
- c) Appendicitis, tidligere bækkenkirurgi (se nedenfor).
- d) Endometriose (se guideline nr. 10).
- e) Tidligere infektion, chlamydia,(se nedenfor)
- f) 2 IVF forsøg med oplægning af gode embryoner
- g) Patienten kan vælge IVF frem for kirurgisk metode efter grundig information
- h) Patienter, som opfylder kriterier til IVF kan efter grundig information vælge kirurgi

Anbefalinger

Der bør foretages transvaginal ultralydsscanning (TVS) med henblik på intrauterine forhold, og evt diagnostik af hydrosalpinx.	C
Undersøgelse af tubapassage: Ved primær udredning hos kvinder uden andre kendte årsager til subfertilitet, er der 2 nogenlunde ligeværdige alternativer: Hysterosalpingografi(HSG), eller Ultralydsscanning med kontrast (HyCoSy).	C
Valg mellem disse to metoder må afhænge af tilstedeværelse af lokal set-up og ekspertise.	D
TVS kombineret med Chlamydia serologi er anvendt og den prediktive værdi synes på linie med HSG / HyCoSy, men har ikke kunnet bekræftes i danske data.	√
Til udredning af tubare faktorer er transvaginal hydrolaparoskopi(TVHL) et nyere alternativ, som endnu ikke er fuldt implementeret i DK	D
Såfremt enten HyCoSy eller HSG er normale kan tilbydes IUI.	C
Såfremt enten HyCoSy eller HSG er abnorm kan tilbydes laparoskopi eller transvaginal hydrolaparoskopi (TVHL). Efter patientens valg kan IVF behandling evt tilbydes. Dette forudsætter grundig information (se g)	C
Ved tilstedeværende modificerende faktorer (se nedenfor) kan afvigelse ske.	√
Modificerende faktorer:	
Såfremt der er væsentlige mandlige faktorer og anovulation rettes behandlingen målrettet mod dette, og udredning af tubare forhold kan evt. primært udelades.	D
Alder, varighed af subfertilitet og type af subfertilitet:	
Ved alder over 35 år, kan direkte henvisning til IVF overvejes. Dette især ved kombination af flere nedsættende faktorer (nullipara, langvarig infertilitet, nedsat sædkvalitet, manglende ovulation) eller ved svært nedsat sædkvalitet (ICSI)	C
Disponerende faktorer til tubar infertilitet:	
Ekstrauterin graviditet (EP): Kvinder, som har fået ekstrauterin graviditet med spiral har en god fertilitetsprognose, hvorfor disse kan afvente spontan graviditet i 1-2 år før henvisning til IVF	B.
Tidligere ekstrauterin graviditet (uden spiral) disponerer til tubar infertilitet, hvorfor disse patienter kan henvises til IVF, hvis intrauterin graviditet ikke er indtrådt efter en kortere observationsperiode.	B
Kvinder under 35 år med ekstrauterin graviditet, med kort tids konceptionsønske uden tidligere adneks kirurgi og med modsidig normal tuba, har rimelig fertilitetsprognose og kan afvente graviditet i 1 år.	B
Påvist tubarskade og alder over 35 nedsætter hver især sandsynlighed for spontan	

graviditet med over 50%, ligesom abnorm modsidig tuba ved ekstrauterin graviditet nedsætter fertilitetschance med OR på 0.3-0.4 i forhold til modsidig normal tuba. Kvinder med ekstrauterin graviditet og aktuelt fertilitetsønske, som har tidligere påvist tubar skade, alder over 35 år eller unormal modsidig tuba bør henvises direkte til IVF.	B
Appendicitis og tidligere bækkenkirurgi:	
Risiko for tubare skader er forøget med en faktor 5 ved tidligere perforeret appendicitis. Derfor bør kvinder med tidligere perforeret appendicitis, eller betydende tidligere bækkenkirurgi og aktuelt fertilitetsønske kun afvente graviditet i 1 år. Hvorefter laparoskopi bør tilbydes.	B
I tilfælde hvor laparoskopi forventes ledsaget af betydelig operativ risiko bør dette udelades	D
Endometriose:	
Ved mistanke om endometriose (underlivssmerter eller positive fund ved TVS) bør laparoskopi overvejes.	B
Chlamydia og underlivsbetændelse (PID):	
En velbehandlet chlamydia infektion er ikke en risikofaktor for tubar infertilitet, og indicerer ikke afvigelse fra standardundersøgelserprogrammet.	B
Standardiseret anamnese vedrørende tidligere PID korrelerer kun i begrænset omfang til grad af tuba forandring, og indgår derfor ikke i undersøgelsesprogrammet	D
Standardiseret anamnese vedrørende tidligere PID, indebærer ingen fordel frem for chlamydia serologi til identifikation af kvinder med behov for udredning af tubar faktor infertilitet.	D
Som initial screeningstest for tubar faktor hos infertile under 35 år uden anden kendt årsag til infertilitet er chlamydia serologi anvendt, og den prediktive værdi synes på linie med HSG / HyCoSy, men det har ikke kunnet bekræftes i danske data.	√
TVS, vandscanning, hysteroskopi:	
Transvaginal ultralyd er en sufficient undersøgelse, til bedømmelse af uterinvæg og uterinkavitet hos uselekterede patienter med et års uhonoreret graviditetsønske, da der er en lav prævalens af fertilitetsnedsættende uterine abnormiteter.	D
Efter 2 mislykkede IVF-forsøg med gode embryoner er der en høj prævalens af fertilitetsnedsættende uterine forhold. Uafhængig af evt. normale fund ved TVS bør vandscanning/hysteroskopi overvejes.	B
Transvaginal ultralyd har fordelen af at være en ikke invasiv undersøgelse, men har dårligere diagnostisk sikkerhed end vandscanning eller hysteroskopi. Disse undersøgelser er på linie i bedømmelse af om der er en normal uterinkavitet. Derfor bør vandscanning eller hysteroskopi foretages ved mistanke om abnormiteter i uterinkaviteten ved TVS.	B
Såfremt man ved vandscanning har mistanke om abnormiteter i uterinkaviteten eller hvis undersøgelsen er insuffisient til bedømmelse af dette, bør hysteroskopi tilbydes.	C

Dette bør foregå med samtidig adgang til terapeutisk hysteroskopi ved positive fund.	
Hydrosalpinx	
Ved påvist hydrosalpinx ved TVS eller HSG tilbydes laparoskopi mhp. sikker diagnostik og evt. fjernelse af hydrosalpinx.	C
Laparoskopi med methylenblåt	
Laparoskopi med methylenblåt er guldstandard til bedømmelse af tubare årsager til infertilitet, men er forbundet med en ikke ubetydelig morbiditet, hvorfor hysterosalpingografi (HSG), eller kontrast Sonohysterosalpingografi (HyCoSy) anvendes ved den primære udredning.	C
HSG versus HyCoSy:	
HyCoSy Ved anvendelse af Echovist® er det en undersøgelse, som i erfarne hænder er på linie med HSG til bedømmelse af tubar passage, og derfor er det et anvendeligt alternativ til HSG.	C
Der er ikke sufficente data ved anvendelse af andre kontraststoffer end Echovist®. Andre kontraststoffer kan muligvis anbefales, men det afhænger af yderligere undersøgelser.	√
HyCoSy har betydelig observer variation og kræver betydelig erfaring HyCoSy bør derfor kun tilbydes af undersøgere med betydelig træning og med et volumen af undersøgelser, som muliggør monitorering af kvaliteten.	D
HyCoSy har den fordel frem for HSG, at den ikke bruger røntgen stråler. Desuden kan uterinkaviteten indledningsvis undersøges med sterilt saltvand.	B
HSG:	
HSG er ikke en effektiv undersøgelse til bedømmelse af uterinkaviteten.	B
HSG bør kombineres med transvaginal ultralyd til bedømmelse af uterin væggen.	C
HSG har rimelig sikkerhed til påvisning af hydrosalpinx og udelukkelse af tubar okklusion, men er usikker til bedømmelse af tubare adherencer. HSG bør derfor ikke anvendes til bedømmelse af adherencer, men primært anvendes til bedømmelse af tubar passage og hydrosalpinx.	B
HSG er en kost effektiv undersøgelse, til selektion af patienter til tubar kirurgi hos kvinder uden betydelige risikofaktorer for tubar infertilitet.	B
Gennemskylning af tuba med olieholdige kontrastmedier ser ud til at øge graviditetsraten med en faktor 3. Hvorvidt samme effekt opnås med vandige kontrastmidler er ukendt. Gennemskylning af tuba bør foregå som led i bedømmelse af passage, og ikke alene med henblik på at øge graviditetschancen.	√
Transvaginal hydrolaparoskopi (TVHL).	

Transvaginal hydrolaparoskopi er en nyere minimal invasiv metode, som er lovende til evaluering af adhærencer og endometriose i det lille bækken.	D
Undersøgelsen er i trænedede hænder sikker og næsten på linie med konventionel laparoskopi i vurdering af det lille bækken.	D
Transvaginal hydrolaparoskopi har en fordel frem for HSG og HyCoSy ved samtidig at vurdere pelvin endometriose .	C
Transvaginal hydrolaparoskopi er et alternativ til laparoskopi, HSG, eller HyCoSy ved vurdering af det lille bækken.	C
Fallopioskopi: Fallopioskopi er en teknisk vanskelig undersøgelse, som endnu ikke har fundet praktisk anvendelse.	√

Evidensniveau 1-4 er angivet i teksten med parentes(), referencer med [].

Definitioner og afgrænsning

Ved anatomisk infertilitet forstås i denne guideline infertilitet betinget af forandringer, som hindrer en normal funktion af tubae (herunder opfangning af ægget) eller ændringer i uterinkaviteten førende til manglende implantation eller manglende tidlig embryonal udvikling.

Endometriose er kun omtalt i det omfang tilstanden vedrører anatomiske forandringer, idet denne lidelse omtales i en speciel guideline nr. 10. For IVF patienter med Hydrosalpinx er dette omtalt i guideline om indikation for IVF.

Behandlingen af anatomisk infertilitet omtales i guideline nr. 9a og 9b.

Litteratursøgning

Der er søgt i PubMed med søgeordene hysterosalpingography, ultrasonography, infertility, female, fertility, fallopian tubes, hysterosonography, hysterosalpingo contrast sonography, transvaginal hydrolaparoscopy, CAT-test, chlamydia trachomatis, serologic tests, ectopic pregnancy, appendicitis, pelvic inflammatory disease, salpingostomy, laparoscopy, endometrium, endometriosis og kombinationer heraf. Søgningen er afsluttet forår 2006. Desuden har man overvejet anbefalinger fra Storbritannien (RCOG) og U.S.A., Cochrane reviews, samt referencer fra oversigtsartikler mm.

A. Tubare årsager til infertilitet

Forekomst

Baseret på ældre undersøgelser antages det, at ca. 25-35% af infertilitetsproblemer skyldes tubafaktorer [1]. I en dansk populationsundersøgelse [2] rapporterede 21% af kvinderne i infertile par, at de havde fået oplyst tubarskade som årsag til infertiliteten. I et engelsk materiale fra 1980'erne omfattende kvinder henvist til undersøgelse for infertilitet [3] fandt man hos ca. 14 % tubare årsager og hos 6 % endometriose, I en del tilfælde var der konkurrerende årsager. Generelt er infertilitet uforklaret hos op mod 40 %, hvoraf en del antages at have nedsat tubar funktion uden større makroskopiske forandringer [4].

Valg af diagnostik af tubare forandringer afhænger af hvilke konsekvenser det har for patienten rent behandlingsmæssigt. Eftersom ca. 65-75 % af de henviste patienter med infertilitet ikke har erkendelige tubare årsager til infertilitet, har man brug for simple metoder til at udvælge patienterne til diagnostik/behandling af tubare forandringer.

Forekomst af uterine faktorer for infertilitet (polypper og fibromer) er omtalt i guideline 9b.

Modificerende faktorer

a) Alder, varighed, type af subfertilitet:

Baseret på opfølgning af ubehandlede subfertile par med >1 års uhonoreret graviditetsønske er den årlige kumulative fødselsrate efter spontan konception 14%. Relevante prognostiske faktorer er tidligere graviditeter, varighed af infertilitet, kvindens alder, mandlige faktorer, endometriose, og tubar faktor [5]. Der er en additiv nedsættende effekt ved tilstedeværelse af flere faktorer.

Den relative sandsynlighed for fødsel hos ubehandlede er ved tubar defekt: 0.13, ovulationsdefekt: 0.35, nedsat sædkvalitet: 0.59, sekundær versus primær infertilitet: 1.53, infertilitetsvarighed <24 måneder: 1.50 og < 30 år: 1.35 [6].

Væsentlige prognostiske faktorer er kvindens alder over 35 år, 3-4 eller flere års varighed af subfertilitet, og primær infertilitet. Der er en additiv nedsættende effekt ved tilstedeværelse af flere faktorer (alder, varighed af subfertilitet, primær infertilitet, sædkvalitet, ovulation) og man kan ud fra modeller baseret på fertilitetsnedsættende faktorer prediktere fertilitetsprognosen [7]

Når kvinden er over 35 år nedsættes fertiliteten løbende med alderen og falder drastisk efter 38 års alderen. Succesraterne for alle typer fertilitetsbehandling falder ensartet. I den ældre aldersgruppe bør man derfor gennemføre fertilitetsudredning og behandling med en kort tidsramme. Hos infertile par med i forvejen nedsat fertilitetsprognose (nullipara, flere års infertilitet, mandlig faktor, ovulationsfaktor) kan direkte henvisning til IVF være en kosteffektiv behandling [8].

Risikofaktorer for tubar faktor infertilitet

b) Ekstrauterin graviditet (EP):

Generelt: I en fransk kohorte undersøgelse fandtes den kumulative intrauterine graviditetsrate at være på henholdsvis 56% og 67% henholdsvis 1 og 2 år efter en ekstrauterin graviditet(EP) [9], Fornyet EP fandtes hos 10% i efterfølgende graviditeter. I en anden fransk populationsundersøgelse fandtes den 2 årige kumulative EP rate at være 22% hos kvinder som forsøgte graviditet efter EP[10]. Ventetiden til graviditet er forlænget til 15 mdr. efter en EP [11].

Fertilitetsprognosen efter EP er væsentligt afhængig af udseendet/tilstedeværelse af modsidige tuba. Desuden er alder og anamnestisk infertilitet og tubakirurgi, samt fødsler væsentlige[12;13]. Således er der fundet en to års graviditetsrate på 31% for kvinder, hvor den modsidige tuba er lukket eller mangler, og en risiko for en ny EP på 16%. [14]. I en dansk undersøgelse blev det vist at OR for ny graviditet er 0.4 såfremt modsidige tuba var abnorm i forhold til hvis den er normal eller hvis der var adhærencer [15]. OR for ny EP var 2.2, såfremt den modsidige tuba var abnorm i forhold til hvis den var normal. I denne undersøgelse var den kumulerede 2 års graviditetsrate ca. 50% for kvinder med bevaret tuba og ca. 35% for kvinder hvor tuba blev fjernet. Dette i lighed med [16;17] - men i kontrast til tidligere undersøgelser -, som ikke fandt en signifikant forskel , men dog større graviditetschancer efter konservativ behandling.[18-22]

I en undersøgelse af en kohorte tidligt gravide fandt man, at kvinder, som var subfertile før graviditeten havde en øget risiko for EP, med en OR på 13 i forhold til normalt gravide, og kvinder med en EP i anamnesen har relativt høj risiko i forhold til normalt gravide for en ny EP med en faktor 4 [11].

I en prospektiv undersøgelse af kvinder med EP uden spiral blev faktorer af betydning for fremtidig fertilitet analyseret. Væsentligste faktorer for nedsat fertilitet var alder over 35 år, tidligere infertilitetsanamnese og tidligere tuba skade [9]. Man fandt følgende Odds ratioer (OR) for intrauterin grav efter EP: For kvinder over 35 i forhold til kvinder under 25 år var OR: 0.53; ,Anamnese for?infertilitet OR: 0.69 ;tidligere tuba skade(EP, klinisk PID, tubakirurgi) OR: 0.46 , Kontralaterale adhærencer OR: 0.67.

Tidligere tubakirurgi øger risiko for EP (1-16%) [23-29], og fornyet EP med faktor 2.5 [15].

Spiral: Kvinder som har haft en EP med spiral har ikke nogen sikker efterfølgende nedsat fertilitet og ingen øget risiko for ny EP (1 års kumulative intrauterin graviditets rate på 87%.), mens kvinder, som har haft en EP uden spiral har nedsat fertilitet med 1 års kumulative graviditetsrate på

60% [17]. For kvinder som fik EP uden IUD, fandt man en risiko på 28% for at få en ny EP i de følgende to år [17].

c) Appendicitis og tidligere bækkenkirurgi

Generelt er risikoen for tubare skader eller adhærencer væsentligt forøget ved tidligere betydende bækkenkirurgi.

Såfremt der tidligere er foretaget adnex kirurgi for infertilitet eller ekstrauterin graviditet er gevinsten ved yderligere kirurgi formentlig begrænset [30-32]

Appendektomi for ikke perforeret appendix giver ingen sikker forøget risiko, mens risikoen er 5 gange forøget ved perforation [33].

Ved større bækkenkirurgi, f.eks. ileal pouch-anal anastomose ses infertilitet hos ca. halvdelen [34]

d) Endometriose

Endometriose kan formentlig på flere måder nedsætte fertiliteten. Det er gennemgået i guidelines nr 10. En væsentlig faktor er anatomiske forandringer, som endometriosen kan medføre omkring tuba.

e) Tidligere underlivsbetændelse (PID)

Chlamydia infektion er en kendt årsag til tubar infertilitet. Man har i tre studier estimeret risikoen for tubarskade efter chlamydiainfektion. Man fandt risiko for PID (klinisk og subklinisk) på 15-80%, EP 5-25%, tubar infertilitet 10-20%.[16;35;36]. Disse undersøgelser har bias og overestimerer formentlig risikoen, som mere realistisk kun er på 0.43% for PID, EP 0.07%, og risikoen for infertilitet pga. tubar skade på 0.02% efter en chlamydia infektion[37]. Dette er i overensstemmelse med en dansk undersøgelse af graviditetsudfald hos 22.264 kvinder, som havde fået taget chlamydia- test. Man fandt overraskende et nedsat antal EP hos kvinder som var testet positiv for chlamydia, relativt til de negative, og de havde ligeså høje graviditetetsrater. Det må forklares ved, at påvist chlamydia i en positiv test, eller som forfatterne konkluderer at en enkelt velbehandlet chlamydia infektion ikke giver tubare skader [38].

En anamnese med tidligere PID har traditionelt været indikation for udredning af tubar faktor. I en case kontrol undersøgelse [39] fandtes forandrede tuba ved laparoskopi hos 58 % hos kvinder med anamnese med PID. Positiv anamnese (standardiserede spørgsmål om smerter, feber, mv.) havde en positiv prediktiv værdi på 56 % og negativ prediktiv værdi på 41 % . Der var dog ikke foretaget en analyse, hvor man evaluerede og korrelerede til graden af infektion. Et standardiseret

spørgeskema er således ikke anvendelig til identifikation af de kvinder hvor en tidligere PID har medført tubare forandringer.

Man har ikke fundet en signifikant større gevinst ved at kombinere anamnese med PID til chlamydia serologi i forhold til den diagnostiske sikkerhed af chlamydia serologi alene, hvor den negative prediktive værdi var 65% versus 53% [40].

Ved **chlamydia serologi** identificeres patienter, som har haft uerkendte og subkliniske chlamydia infektioner. Den diagnostiske værdi af chlamydia serologi til identifikation af tubare forandringer ved infertilitet er vurderet overfor laparoskopi og er summeret i en metaanalyse af 23 studier [41]. Der var højest diagnostisk sikkerhed ved høje titerværdier. Cut-off værdier fremgår dog ikke af artiklen.

Den diagnostiske kapacitet af chlamydia serologi til identifikation af tubare forandringer fandtes på niveau med HSG. Der var betydelig heterogenitet i de forskellige undersøgelser, hvorfor pooled (samlet) sensitivitet og specificitet ikke blev udregnet. Der er derfor nogen usikkerhed på den fundne ligestrøthed. Prævalensen af positiv serologi varierede fra 20 - 73%. Ti undersøgelser havde en positiv LR på 1-2 (næppe anvendelig), 11 havde positiv LR på 2-5 (nogenlunde) og kun syv undersøgelser havde LR over 5 (moderat anvendelig) Otte havde negativ LR over 0,5 (næppe anvendelig), 18 havde negativ LR på 0,2-0,5 (nogenlunde), og kun en lå derunder (moderat anvendelig).

Der blev fundet større diagnostisk sikkerhed af microimmunofluorescens metoder (MIF)/immunofluorescence(IF) end ELISA og immunoperoxidase (IP) metoder, idet disse undersøgelser tester såvel chlamydia trachomatis, som C pneumonia.

På basis af dette er chlamydiaserologi foreslået frem for HSG som primær undersøgelse for tubarinfertilitet. Siden denne metaanalyse fra 1997 er der foretaget yderligere en del undersøgelser [40;42-47]. Man har forsøgt at kombinere med andre serologiske test, og kliniske tegn uden sikker forbedring af effektiviteten.

I en nylig dansk undersøgelse hvor chlamydia serologi var korreleret til fund ved laparoskopi/TVHL havde positiv chlamydia serologi begrænset korrelation til tubar faktor infertilitet, (sensitivitet 23%, Specificitet 85%) med positiv LR på 1,5, og var ikke anvendelig [48].

I en kost effektivitets analyse [8] fandt man at undersøgelses strategi med initial chlamydiaserologi, og afhængig af denne laparoskopi, og ved gunstige forhold afventende holdning var den mest kosteffektive metode pr født barn i en 3 årig tidsperiode - sammenlignet med andre strategier. Dette under forudsætning af at infertile med en estimeret 3 års sandsynlighed for levendefødte

under 15% blev henvist direkte til IVF. Estimerede 3 års sandsynlighed for levendefødte baseres på alder, varighed af subfertilitet, primær/sekundær infertilitet, regelmæssig menstruation. Væsentligste bidrag til disse faktorer var alder under/over 35 år. Der var dog ikke større forskel i forhold til HSG, som havde lidt større prediktiv værdi hos kvinder over 35 år. Direkte IVF gav størst graviditetsrater, men forskellene var små til strategier startende med chlamydia serologi eller HSG, men prisen var væsentligt forøget.

Generelt kan siges at chlamydia serologien har fordelen i at være en ikke invasiv test, men indebærer ingen klar fordel mht. effektivitet i forhold til HSG, og negativ chlamydia serologi giver ingen garanti for åbentstående tubae. Tubare forandringer, som ikke skyldes chlamydia, detekteres ikke, og metoden er ikke fundet effektivt i en dansk population.

Metoder til vurdering af tubare og uterine forhold ved infertilitet

I de følgende afsnit gennemgås fordele, ulemper og begrænsninger ved forskellige metoder til vurdering af uterine - og tubare forhold hos subfertile kvinder.

Bedømmelse af uterinkavitet og uterinvæg

HSG

Til bedømmelse af uterinkaviten havde HSG sammenlignet med hysteroskopi en høj sensitivitet på 98% men en meget lav specificitet på 38% [49](3b). HSG har desuden en lav diagnostisk sikkerhed ved identifikation af polypper med sensitivitet på 50% sammenlignet med hysteroskopi [50]. I en anden undersøgelse af HSG overfor hysteroskopi var sensitivitet (SE), specificitet (SPE), positiv prediktiv værdi (PPV) og negativ prediktiv værdi (NPP) på 81%,80%,63%,84% til bedømmelse af uterinkaviteten [51].

HSG bedømmer ikke uterinvæggen og må som minimum kombineres med vaginal ultralyd til bedømmelse af uterinvæggen. HSG er i mange år blevet brugt til bedømmelse af uterinkaviteten, men den diagnostiske sikkerhed er væsentligt dårligere end hysteroskopi.

Transvaginal ultralyd (TVS)

TVS er standardmetoden til bedømmelse af uterinvæg . Til bedømmelse af uterinkavitet er hysteroskopi guldstandard.

I et studie med 98 patienter [52] sammenlignedes den diagnostiske værdi af "simpel" vaginal ultralydsscanning til bedømmelse af uterinkaviteten med sonohysterografi (vandscanning) mhp. intrauterine processer. Alle patienter fik umiddelbart efter foretaget hysteroskopi som guldstandard. Transvaginal ultralydsscanning havde en sensitivitet (SE) og en specificitet (SPE) positiv prediktiv værdi (PPV) og negativ prediktiv værdi (NPV) på 91%, 83%,85%,90%. Som en screening test var almindelig transvaginal ultralydsscanning, således ikke så dårlig, selv om man ved vandscanning havde signifikant bedre resultater med SE,SPE, PPV og NPV på 98%, 94%, 95%, 98% (evidensniveau 3). Lignende fandtes i en anden mindre undersøgelse [50] og en undersøgelse, hvor TVS bedømt overfor hysteroskopi gav fund af SE, SPE, PPV og NPV på henholdsvis 84%,98%,98%,89% [53]. I en tredje undersøgelse fandtes 100% sensitivitet til identifikation af abnorm/normal kavitet, med en sensitivitet (SE) og en specificitet (SPE) positiv prediktiv værdi (PPV) og negativ prediktiv værdi (NPV) for polyp:80%100%,100%,97% og adherencer: 71%, 100%, 100%, 97% [54].

I andre undersøgelser af uterinkaviteten på ikke infertilitetspatienter er det vist, at TVS overser cirka hver 4-5. polyp, og er dårligere til identifikation af adherencer og septum i uterinkaviteten [55-63]. TVS identificerer fibromer men er ikke sikker til bedømmelse af deres relation til uterinkaviteten, hvorfor den undersøgelse må suppleres med sonohysterografi (vandscanning) eller hysteroskopi ved mistanke om forandringer [55;56;64-66]. TVS har således en diagnostisk sikkerhed, som er lidt dårligere end vandscanning og hysteroskopi [67;68].

Sonohysterografi (vandscanning) , eller hysteroskopi til bedømmelse af livmoderhulhed.

Vandscanning er i mange undersøgelser fundet på linie med hysteroskopi til identifikation af abnormiteter i uterinkaviteten hos præmenopausale kvinder [55;56].

Hysteroskopi er guldstandard til bedømmelse af uterinkavitet. Der er lidt større sikkerhed ved bedømmelse af flere abnormiteter på en gang end ved vandscanning, og hysteroskopien har den fordel, at man samtidig kan korrigere abnormiteten [55]. Med minihysteroskoper kan polypper og små synekier fjernes uden anæstesi eller i lokalbedøvelse[69;70]. Se guideline 9b.

Hysteroskopi har den fordel frem for vandscanning at abnormiteter oftest kan fjernes eller korrigeres under proceduren, mens vandscanning er en mindre smertefri "office procedure", med et simpelt set-up, som i erfarne hænder identificerer næsten 100% af abnormiteterne og dermed overflødiggør hysteroskopi ved normale fund. Hysteroskopisk identifikation [71] og ikke mindst korrektion af intrakavitære forandringer som større fibromer, synekier og malformationer kræver

en del erfaring, hvorfor vandscanning er en udmærket selektionsmetode i DK hvor en del undersøgere har stor ultralyds erfaring heri [71], mens der generelt er mindre erfaring i hysteroskopi.

Berettigelsen af de mere invasive undersøgelser (hysteroskopi og vandscanning) må afhænge af prevalensen af abnormiteter i kaviteten, og denne må formodes at være lav hos ikke selekterede patienter henvist med infertilitet. Hos patienter til IVF er den fundet på 11% [72]. Hos HSG udredte patienter, som har gennemgået 2 IVF- forsøg uden at opnå graviditet, er der i et randomiseret set-up fundet høje frekvenser af abnormiteter ved hysteroskopi (26%), og efterfølgende højere graviditetsrater i hysteroskopigruppen [73]. Hos patienter, som uden at opnå graviditet gennemgik 2-IVF forsøg med gode æg, havde 45% abnormiteter ved hysteroskopi, og havde efter behandling af abnormiteterne signifikant bedre graviditets og implantationsrater- sammenlignet med patienter uden læsioner [74]. Dette er fundet i andre undersøgelser også uafhængig af alder [75;76]. Sammenfattende kan man konkludere, at TVS har fordelene af at være en ikke invasiv undersøgelse men har dårligere diagnostisk sikkerhed end vandscanning eller hysteroskopi (2b). Hos uselekterede patienter med et års uhonoreret graviditetsønske er der en lav prævalens af fertilitetsnedsættende uterine abnormiteter.

TVS er derfor hos disse patienter en sufficient undersøgelse, til bedømmelse af uterin væg og uterinkaviteten (4). Vandscanning eller hysteroskopi bør foretages ved mistanke om abnormiteter i uterinkaviteten ved TVS.(evidensniveau 2), og hos fertilitetspatienter med høj prævalens af abnormiteter i livmoderhulheden f.eks. efter 2 IVF forsøg med oplægning af gode embryoner(3).

Bedømmelse af tubare forhold.

Hysterosalpingografi med anvendelse af røntgen (hysterosalpingografi) (HSG)

Indsprøjtning af kontrast gennem cervix under samtidig røntgen-gennemlysning og -fotografering er den klassiske undersøgelse for anatomisk infertilitet.

Bedømmelse af tubapassage:

I en metaanalyse [77] fandt man med laparoskopi som guldstandard at HSG havde en samlet sensitivitet på 65% og en specificitet på 83% for diagnostik af tubar passage (1a). Man har i en senere systematisk oversigt ikke fundet nye studier, som ændrer dette [78].

Der er imidlertid forskel på, hvor godt HSG påviser forskellige forandringer. Dette kan statistisk udtrykkes ved likelihood-ratio (LR)¹, hvor man kan beskrive værdien af såvel positive som negative fund [78] (1a):

¹ LR angiver med hvor stor sandsynlighed et abnormt fund faktisk betyder, at forandringen findes. Ved positive fund angiver det således sikkerhed hvormed, man finder en abnormitet.

I denne nyere oversigt [78] beskæftiger man sig også med observer variationen, som dog kun baseres på et enkelt studie [79].

HSG's likelihood ratioer til identifikation af tuba passage.

Tablet1

Fund ved HSG	Pos LR	Neg LR	Overensstemmelse kappa	
			inter observer	intraobserver
Proximal occlusion	6.0 nogenlunde	0.60 ikke god	0.85	0.89
Distal occlusion	2.1 nogenlunde/brugelig	0.43 brugelig	0.69	0.72
Hydrosalpinx	5.8 nogenlunde	0.64 ikke god	0.64	0.68
Peritubare adherencer	1.8 ikke god	0.61 ikke god	0.55	0.65

HSG er således en anvendelig undersøgelse til at påvise proximal okklusion og hydrosalpinx, men mindre sikkert til distal okklusion og uegnet til påvisning af peritoneale adhærencer. Da occlusion er sjældent i populationer af henviste med subfertilitet, giver HSG alligevel en negativ prediktiv værdi over 90% for okklusion [80]. Der er god overensstemmelse mellem observere ved diagnostik af proximal okklusion, rimelig ved distal okklusion og lidt bedre end hydrosalpinx, mens der igen er betydelig observer variation ved bedømmelse af adhærencer.

Man har i et review [81] bedømt observatørvariationen af forskellige diagnostiske metoder.

Kappa værdier² for inter/intraobservatør variation ved HSG fremgår af Tabel 1 Således var der en acceptabel observatør variation ved bedømmelse af om tuba er lukkede specielt proximalt mens der igen er betydelig observer variation ved bedømmelse af adhærencer.

$$LR = \frac{[\text{true positive rate}]}{[\text{false positive rate}]} = \frac{[\text{sensitivity}]}{1 - [\text{specificity}]}$$

Fortolkning af værdier for positive resultater: >10: Meget anvendelig. 5-10 Moderat anvendelig. 2-5: Nogenlunde. 1-2: Næppe anvendelig. 1: Uanvendelig.

Ved negative fund angiver negative likelihood rate (NLH) sikkerheden for, at resultatet udelukker den eftersøgte forandring, NLH =

$$\frac{[\text{false negative rate}]}{[\text{true negative rate}]} = \frac{1 - [\text{sensitivity}]}{[\text{specificity}]}$$

Fortolkning af værdier for negative resultater: <0,1 Meget anvendelig, 0,1-0,2 Moderat anvendelig, 0,5-0,2: Nogenlunde, 0,5-1: Næppe anvendelig. 1: Uanvendelig. [52].

² Kappa-værdien angiver graden af overensstemmelse mellem observationerne. Værdierne skal fortolkes således: 0,0-0,2 Ringe overensstemmelse. 0,2-0,4 Nogen overensstemmelse. 0,4-0,6 Rimelig overensstemmelse 0,6-0,8 Betydelig overensstemmelse. 0,8-1,0 Næsten fuldstændig overensstemmelse.

Det kan derfor ikke anbefales at bedømme adhærencer på basis af HSG. Ved abnorme fund ved HSG forstås derfor ensidig eller dobbeltsidig okklusion eller hydrosalpinx [77] .

Fund ved HSG inddeles ofte i ensidig patologi (okklusion eller hydrosalpinx) eller dobbeltsidig patologi (okklusion eller hydrosalpinx). Fertiliteten er korreleret til fund ved HSG, idet fekunditet raten er nedsat til 0.81 ved ensidige forandringer og 0.30 ved dobbeltsidig patologi (versus 1 ved normal HSG).[82]

Sammenlignet med andre metoder til demonstration af tuba-passagen må man tage i betragtning, at man ved HSG får en røntgenbestråling af ovarierne.

Ved HSG er der desuden rapporteret infektion ved 1-3% af tilfældene [83], mens alvorligere bivirkninger som anafylaksi mv. ikke rapporteres med moderne kontrastmedier. Vasovagale tilfælde og abdominal- og skuldersmerter er hyppigt forekommende.

HSG bedømmer ikke uterinæggen og er ikke en sikker undersøgelse til bedømmelse af uterinkaviteten, hvorfor undersøgelsen som minimum må kombineres med TVS til bedømmelse af uterinæggen.

Man kan konkludere, 1) at HSG har rimelig sikkerhed til påvisning af hydrosalpinx og udelukkelse af tubar okklusion, men er usikker til bedømmelse af tubare adhærencer (2b).

2) at HSG bør kombineres med transvaginal ultralyd til bedømmelse af uterinæggen (3).

Undersøgelse af tubapassagen ved hjælp af ultralydscanning med kontrast Sonohysterosalpingografi (HyCoSy).

En simpel vaginal ultralydscanning giver ikke oplysninger om passagen gennem tubae.

Forskellige metoder er blevet foreslået til at løse dette problem. De beror alle på, at man injicerer et "ultralyd-kontraststof" gennem cervix og iagttager dets passage gennem tubae med TVS.

a) Saltvand (uden luft)

Det er en slags udvidet "vandscanning" af uterinkaviteten, hvor mængden af saltvand og trykket øges, så saltvandet presses ud gennem tubae. Ved en enkelt undersøgelse med utilstrækkeligt patienttal (under 40 patienter) [84] fandt man god overensstemmelse med de laparoskopiske fund.

b) Saltvand blandet med luft

Selv om der ikke er fundet direkte sammenlignende undersøgelser, må det formodes, at den diagnostiske værdi øges, hvis saltvandet opblandes med luft, således at man kan følge luftboblernes passage gennem tubae. Denne metode er sammenlignet med laparoskopi i to mindre prospektive undersøgelser med utilstrækkeligt patienttal (under 40 patienter) [85] [86] Der var god overensstemmelse mellem metoderne (*evidensniveau 2b*). Der er ikke fundet studier af inter-observatør variationen, men et studie af intra-observation variationen [87] viste rimelige værdier.

c) Specielt ultralydskontrast

Echovist® er et galaktosebaseret opløsning indeholdende små luftbobler. Der er udført en del studier, som har vist anvendeligheden heraf. Metoden kaldes i international litteratur hystero-

salpingo contrast sonography (HyCoSy). Resultaterne fra tre studier var genstand for en meta-analyse [88]. Blandt 428 patienter, på hvilke der blev udført laparoskopi efter HyCoSy fandtes overensstemmelse hos 228 (68,7%). HyCoSy viste "falsk okklusion" i 10,3% og "falsk passage" i 6,7%. Dette er eneste metode med tilstrækkelig data til vurdering af effektiviteten. Metoden er dog kun undersøgt i begrænsede studier af god metodemæssig kvalitet.

Systematisk undersøgelse af disse forskellige metoder overfor hinanden er ikke foretaget.

Sikkerheden af HyCoSy i bedømmelse af tubar passage har været bedømt i mange studier [67;68;81;85;88-100]. I de fleste studier er HyCoSy på linie med HSG. Oftest er HyCoSy bedømt overfor HSG, som ikke er en valid guldstandard. Der findes ingen større studier, hvor HyCoSy er sammenlignet med HSG og laparoskopi i alle patienter. Metoden er sædvanligvis kun undersøgt overfor laparoskopi i en udvalgt del af patienterne.

I en ældre meta-analyse med mere end 1000 patienter [88] var ultralydsundersøgelsen på linie og måske en anelse bedre end HSG til bedømmelse af tuba passage. I to større serier [94;95] fandtes positive/negative likelihood ratioer for tuba passage på henholdsvis 7.3-2.9 og 0.33-0,75- hvilket er en betydelig variation, men på linie med HSG.

Intraobservatør variation er bedømt i et enkelt studie [87] med kappa på 0.53 for samme bedømmelse af tuba ved de to undersøgelser, hvilket er lidt lavere end fund ved HSG. Den større observer variation tyder på at HyCoSy kræver mere erfaring ved udførelse/bedømmelse end ved HSG.

Den diagnostiske værdi er meget afhængig af undersøgerens erfaring. I flere af de citerede (og andre) arbejder blev ultralydundersøgelserne foretaget af en eller to meget øvede personer. Et af studierne [95] tyder på, at man først efter at **have udført omkring 50 undersøgelser** opnår samme diagnostiske sikkerhed som ved HSG (3a)

I nogle af undersøgelserne er der anvendt farve-Doppler teknik ved undersøgelsen, men der er ikke fundet kontrollerede, sammenlignende undersøgelser, som støtter, at det forbedrer resultaterne. I flere studier indleder man undersøgelsen med at fylde saltvand (uden luft) i livmoderhulheden inden anvendelse af kontrast. Dette for samtidig at bedømme livmoderhulheden.

Fordelen ved ultralyd frem for røntgen er at man ved denne undersøgelse samtidig bedømmer uterinvæg og uterinkavitet, og ikke bruger bestråling.

Risiko for infektioner er formentlig som ved HSG, selv om der ikke er studier som rapporterer dette. I 7-10% af tilfældene var undersøgelsen smertefuld [88].

Man kan konkludere, at den diagnostiske værdi af ultralydscanning med samtidig gennemskylning vil kunne sidestilles med HSG, forudsat undersøgelsen udføres af en person med betydelig

erfaring heri. De fleste undersøgelser udført med anvendelse af Echovist®), og der findes ikke tilstrækkelige data uden anvendelse af dette

Graviditet efter tubar gennemskylning

Et cochrane review med 8 RCT fandt signifikant øgning i graviditetsrater RR:3.3 og levende fødte RR:2.9 efter tubar gennemskylning med olie- kontrast holdige medier sammenlignet med ingen behandling. Der er ingen data fra RCT på vandige kontrastmidler overfor ingen behandling. Man fandt lidt større rater af levende fødte efter olie-kontrastmedier end ved vandig kontrast, men ikke i studier af højest kvalitet, hvor der ikke var forskel.[101]

Fallopioskopi

Ved fallopioskopi med hysteroskopiet kanuleres tubaostiet med et tyndt lyslederkabel som føres ud i tubae. Herved opnås en mere eksakt visuel bedømmelse af tubar funktion. Man har således fundet højere spontane graviditets rater (28%) hos kvinder med normale tuba ved fallopioskopi i forhold til kvinder med milde(12%) og svære (0%) forandringer i tubar epitelet [102]. Det ser således ud til at man ved bedømmelse af tuba ved fallopioskopi kan prediktere evt. graviditetsudfald. Hvorvidt denne undersøgelse er væsentlig bedre end laparoskopi til at prediktere graviditetsudfald vides ikke, og desuden er undersøgelsen behæftet med en del tekniske vanskeligheder [103], hvor man kun opnåede komplet undersøgelse i 57% af de planlagte undersøgelser, og der findes desuden ingen studier på observer variation. Derfor har man aldrig kunnet vise nogen praktisk anvendelighed af denne undersøgelse i forhold til en del tekniske vanskeligheder og undersøgelsens invasive natur.

Transvaginal hydrolaparoskopi (fertiloskopi) (TVHL)

Transvaginal hydrolaparoskopi (TVHL) er en ny teknik, hvor man gennem vagina injicerer 200-300 ml saltvand i fossa Douglasi og derefter indfører et specielt, tyndt endoskop. Man kan herefter vurdere passagen gennem tubae (ved injektion af farvestof gennem cervix) eventuelle ovarielle - og tubare adhærencer eller endometriose i det lille bækken. Undersøgelsen kan foretages i lokalbedøvelse, og det er muligt at foretage små begrænsede fertilitetsfremmende indgreb. TVHL suppleres oftest med hysteroskopi.

Der findes mange serier [104-116] hvor TVHL er beskrevet som en effektiv og sufficient undersøgelse i bedømmelse af det lille bækken, men få sammenlignende undersøgelser. Undersøgelsen er evalueret overfor HSG i en undersøgelse, hvor de to undersøgelser var ligeværdig, men TVHL var mindre smertefuld med en svag fordel af flere fund ved TVHL. [104;117]

Risiko ved proceduren er tarm perforation. Et multinationalt survey [118] fandt risikoen til at være 0.25% efter en initial learning curve på ca 50. Alle skader blev opdaget undervejs og 92% af skaderne blev behandlet konservativt med antibiotika uden andre konsekvenser. Der er rimelig data på dette aspekt.

Der er mindre studier, hvor TVHL er sammenlignet med laparoskopi med god overensstemmelse med sensitiviteter over 90 % for adhærencer og tubare forandringer[112;119;120] andre 82%[121]. Mht endometriose er undersøgelsen i overensstemmende med laparoskopi ved forandringer i det lille bækken. Men kun i lidt over halvdelen af tilfældene er der overensstemmelse med laparoskopi, idet endometriose kun diagnosticeres i det lille bækken [112;119;120]. Der er desuden fundet høj observer overensstemmelse[122].

TVHL synes at være en lovende procedure, som kræver specielle instrumenter og som efter oplæring i diagnostisk værdi nærmer sig abdominal laparoskopi samt har den fordel, at den kan udføres ambulant.

Transvaginal hydrolaparoskopi er således en nyere minimal invasiv metode, som er lovende til evaluering af adhærencer og endometriose i det lille bækken (evidensniveau 4). Undersøgelsen er i træuede hænder sikker og næsten på linie med konventionel laparoskopi i vurdering af det lille bækken (3). TVHL har den fordel frem for HSG og HyCoSy at man samtidig kan vurdere og eventuelt behandle endometriose (3). TVHL er således et alternativ til laparoskopi, HSG/HyCoSy til vurdering af det lille bækken (3). Metoden er imidlertid ikke generelt tilgængelig i Danmark, og bør kun etableres under kvalitetsmonitorering.

Laparoskopi med metylenblåt

Formålene med laparoskopi er at

- 1) opnå en sikrere diagnose
- 2) fjerne en hydrosalpinx før IVF
- 3) evt. foretage et fertilitetsfremmende indgreb mest oplagt ved Hull & Rutherford [123]grad I eller II forandringer
- 4) evt. foretage indgreb på endometriose-elementer.

Sammenhæng med fertilitetsprognose udfra patologisk fund er større ved laparoskopi end ved HSG. Ensidig/dobbeltsidig okklusion påvist ved HSG henholdsvis laparoskopi nedsætter Fekunditet rate ratio til 0.80/0.49 og 0.49/0.15 respektivt [80].

Laparoskopi med methylenblåt er guld standard ved diagnostik af tubare forandringer. Det er dog en undersøgelse med betydelig morbiditet, og det er ikke hverken kost effektivt (se guideline 9a

om kirurgisk behandling af tubar infertilitet) eller lægelig forsvarligt at tilbyde laparoskopi til uselektede patienter.

Laparoskopi af alle versus HSG/HyCoSy:

Forhold af betydning for om laparoskopi af alle patienter er indiceret i forhold til selektion af patienter til laparoskopi baseret på HSG, HyCoSy.

Trods den mindre diagnostiske kapacitet af HSG i forhold til laparoskopi er det alligevel begrænset, hvad man rent diagnostisk vinder ved laparoskopi ved normal HSG. HSG har en rimelig høj sikkerhed til at udelukke tuba occlusion. Det vil formentlig kun i ca 2% - 3 % af tilfældene være dobbeltsidig/enkeltsidig occlusion ved laparoskopi med normal HSG fund [80].

I et studie af Tanahatog [124] er der dog blevet argumenteret for laparoskopi efter normal HSG forud for IUI. Hos disse fandtes ændret behandlingsstrategi hos 25% ved laparoskopi efter normal HSG forud for IUI. Såfremt laparoskopisk behandling ikke ændrer grad 1-2 endometriose, var der dog kun laparoskopisk gevinst hos 8% af patienterne. Man har derefter publiceret en randomiseret serie af 154 patienter, hvor der ikke blev fundet gevinst af laparoskopi før/efter IUI hos infertilitetspatienter med normal HSG. Man fandt ikke nogen forskel i denne mindre serie [125]. I lighed med dette fandtes i en anden serie under 5% falsk negative og ændring i behandling ved laparoskopi hvor HSG var normal [126].

Argument for laparoskopi af alle i forhold til HSG må baseres på formodet større graviditetsrate efter målrettet kirurgi.

Der er formentlig under 30% med tubare forandringer i en population af infertile par med over 1 års infertilitet, heraf har formentlig ca. 20% peritubare adhærencer, 5% hydrosalpinx, og 5% svære forandringer [127]. De første 25% samt tilfælde med endometriose (<10%) har effekt af kirurgi, mens de sidste 5% henvises til IVF.

Mest optimalt forbedres graviditetsrate med ca. 2-4% pr måned ved kirurgi for endometriose og tubare adhærencer og fjernelse af hydrosalpinx. Dette i kontrast til graviditetsrate hos normalt fertile og - ved IVF på ca. 20% pr måned [128]. En månedlig forbedret graviditetsrate på 2 % giver en 1- årlig graviditetsrate på 22% og 2- årlig på 38%, i overensstemmelse med andre [129]. Med en Likelihood-ratio på 6 har HSG en posttest sandsynlighed på ca. 60% for tubare forandringer og 25% for hydrosalpinx [77] (tabel 2).

Ud fra tabel 2 ses, at under de givne forudsætninger vil laparoskopi af alle kun øge graviditetsraterne med 2,5-5 % pr år, mens laparoskopi af abnorme fund ved HSG mindst fordobler andel graviditeter pr laparoskopi. Dvs. at ca. 1 af 10 laparoskoperede kvinder baseret på HSG får

et barn af den årsag det første år. Mens kun 1 af 20 laparoskoperede kvinder får et barn baseret på laparoskopi af alle uden HSG [128]

Selv om man ved laparoskopi kan diagnosticere og evt. behandle endometriose, ses det, at det kun giver få graviditeter.

Patienter med grad 1-2 endometriose, som bliver laparoskopisk behandlet får forbedret fertiliteten med 10% pr år, således at 1 af 14 patienter (1 år opfølgning) og 1 af 9 (2 års opfølgning) får børn pga. den kirurgiske behandling [130]. Dette berettiger ikke laparoskopi af en uselekteret gruppe infertile, hvor under 10% har endometriose. Under forudsætning af samme gevinst hos grad 3-4 endometriose kan beregnes at 1 af 100 laparoskoperede får barn indenfor et år pga. den kirurgiske behandling af endometriose, hvilket næppe er kost effektivt.(se i øvrigt guideline nr. 10 om endometriose og infertilitet)

Tabel 2

	Prevalence Af Abnormalitet	HSG LH pos	HSG Prediktiv værdi Post test	1 års graviditets rate Øget med	Øget Graviditets rate pr år pr laparoskopi	Øger Totalt Andel af Gravid Pr år
Laparoskopi af alle	25%			10-20 %	2,5-5 %	2,5-5%
Laparoskopi ved abnorm HSG med kirurgisk effekt	20%	6	60 %	10-20 %	6-12 %	1,2-2,4%
Laparoskopi ved abnorm HSG med fjernelse hydrosalpinx	5%	6	25 %	20 % (x2)	5 %	0,6%
Aflukkede tubae bilateralt	5%	6	25 %	0	IVF	
Laparoskopi af alle: Endometriose	10 %			10 %	1 %	1%

Der er derfor ud fra lignende betragtninger argumenteret for at begrænse antal laparoskopier til abnorme fund ved HSG [131;132] (3).

Sammenligning af tre strategier:

- 1) Ingen udredning for tuba faktor (HyCoSy/HSG) og direkte henvisning til IUI, og derefter til IVF efter 3-6 negative IUI-behandlinger**

2) Udførelse af HyCoSY/HSG på alle og laparoskopi ved positive fund.

3) Udførelse af HyCoSY/HSG på alle, laparoskopi ved hydrosalpinx og IVF ved abnorme fund.

Såfremt HSG/HyCoSy udgik, ville konsekvensen for patienter med lukkede tubae være, at de gennemgår tre unyttige IUI forsøg før IVF. Effekten af fertilitetskirurgi vil ved aflukkede tubae være minimal (se guideline om kirurgisk behandling af tubar infertilitet).

Sandsynligheden for bilateralt aflukkede tubae hos fertilitetspatienter uden modificerende faktorer er formentlig lav, formentlig ca. 5 %, og derfor vil det være et problem for en lille gruppe kvinder. For patienter med tubare forhold, som nedsætter graviditetsraterne, og hvor disse kan forbedres ved IUI og eller kirurgi er konsekvensen anderledes. Ved tubare faktorer uden komplet aflukning og hydrosalpinx forbedrer IUI og tuba kirurgi sandsynligheden for graviditet over tid, selv om der er dårligere graviditetsrater end ved IVF. Den kirurgiske behandling har den fordel, at den giver mulighed for graviditet uden fertilitetsbehandling og dermed også flere børn. Man opnår på denne måde en additiv virkning af de 3 fertilitetsfremmende metoder: Kirurgi, IUI og IVF, hvorfor alternativ 2 stadig er rationel under hensyn til modificerende faktorer.

Den kirurgiske metode indebærer dog en operativ risiko, og har i forhold til IVF meget dårligere graviditetsrater. Desuden er der ofte ventetid på laparoskopi, der ofte udføres af operatører med begrænset interesse i fertilitetskirurgi, og uden opfølgning af graviditetsrater. På basis af dette vil alternativ 3 ofte foretrækkes.

Kost effektivitet af Kirurgi af tuba faktor versus IVF.

Dette er gennemgået i guideline 9a om kirurgisk behandling. Formålet med laparoskopi er at forbedre fekunditeten og på basis af forholdene ved laparoskopi, at bedømme fertilitetsprognosen, og dermed give en rationel behandling.

Trods den begrænsede effekt på graviditetsrater, er kirurgi kost effektivt under forudsætning af selektion af patienter til laparoskopi baseret på HSG, kirurgisk behandling ved trænede operatører, som anvender standardiserede evidensbaserede bedømmelser af de pelvine forhold med henblik på korrekt bedømmelse af fertilitetsprognosen, og tilbydelse af effektiv behandlingsstrategi (3). Hos kvinder med yderligere nedsat fertilitetsprognose af anden årsag bliver effekten dog endnu mindre, og dermed i forhold til effekt af IVF ikke effektiv (3).

Sammenfattende generelle bemærkninger:

HSG og HyCoSy er undersøgelser med begrænset diagnostisk sikkerhed, dog høj sensitivitet i at bestemme åbentstående tubae. De er de tilgængelige mest kost effektive undersøgelser, til selektion af patienter til laparoskopi (2).

Effektiviteten af HyCoSy er helt afhængig af organisation på erfarne undersøgere, som løbende udfører tilstrækkeligt mange undersøgelser til at kunne vedligeholde sine kompetencer og har mulighed for opfølgning på sine undersøgelser til løbende at kunne kvalitetssikre sin kompetence. Såfremt det ikke kan etableres bør patienterne tilbydes HSG, som er mindre observer afhængigt. Man kunne ønske sig en mere effektiv metode til selektion af patienter til laparoskopi TVHL er en lovende undersøgelse med høj diagnostisk sikkerhed, som endnu ikke er fuldt evalueret og implementeret. Chlamydia serologi er anvendt mht selektion af patienter til laparoskopi, men har ikke vist sig effektivt i et dansk materiale [48].

Reference List

- (1) Honore GM, Holden AE, Schenken RS. Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertil Steril* 1999; 71(5):785-795.
- (2) Schmidt L, Munster K, Helm P. Infertility and the seeking of infertility treatment in a representative population. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102(12):978-984.
- (3) Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, Coulson C, Lambert PA, Watt EM, Desai KM. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291(6510):1693-1697.
- (4) RCOG. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. www.rcog.uk . 1-2-2004.
- (5) Collins JA, Burrows EA, Wilan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril* 1995; 64(1):22-28.
- (6) Snick HK, Snick TS, Evers JL, Collins JA. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum Reprod* 1997; 12(7):1582-1588.
- (7) Hunault CC, Laven JS, van Rooij IA, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD. Prospective validation of two models predicting pregnancy leading to live birth among untreated subfertile couples. *Hum Reprod* 2005; 20(6):1636-1641.
- (8) Mol BW, Collins JA, van d, V, Bossuyt PM. Cost-effectiveness of hysterosalpingography, laparoscopy, and Chlamydia antibody testing in subfertile couples. *Fertil Steril* 2001; 75(3):571-580.
- (9) Ego A, Subtil D, Cosson M, Legoueff F, Houfflin-Debarge V, Querleu D. Survival analysis of fertility after ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2001; 75(3):560-566.

- (10) Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002; 17(12):3224-3230.
- (11) Hassan MA, Killick SR. Is previous aberrant reproductive outcome predictive of subsequently reduced fecundity? *Hum Reprod* 2005; 20(3):657-664.
- (12) dela CA, Cumming DC. Factors determining fertility after conservative or radical surgical treatment for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1997; 68(5):871-874.
- (13) Strobelt N, Mariani E, Ferrari L, Trio D, Tiezzi A, Ghidini A. Fertility after ectopic pregnancy. Effects of surgery and expectant management. *J Reprod Med* 2000; 45(10):803-807.
- (14) Korell M, Albrich W, Hepp H. Fertility after organ-preserving surgery of ectopic pregnancy: results of a multicenter study. *Fertil Steril* 1997; 68(2):220-223.
- (15) Bangsgaard N, Lund CO, Ottesen B, Nilas L. Improved fertility following conservative surgical treatment of ectopic pregnancy. *BJOG* 2003; 110(8):765-770.
- (16) Paavonen J, Puolakkainen M, Paukku M, Sintonen H. Cost-benefit analysis of first-void urine Chlamydia trachomatis screening program. *Obstet Gynecol* 1998; 92(2):292-298.
- (17) Bernoux A, Job-Spira N, Germain E, Coste J, Bouyer J. Fertility outcome after ectopic pregnancy and use of an intrauterine device at the time of the index ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2000; 15(5):1173-1177.
- (18) Mol BW, Matthijsse HC, Tinga DJ, Huynh T, Hajenius PJ, Ankum WM, Bossuyt PM, van d, V. Fertility after conservative and radical surgery for tubal pregnancy. *Hum Reprod* 1998; 13(7):1804-1809.
- (19) Hajenius PJ, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van d, V. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000324.
- (20) Clausen I. Conservative versus radical surgery for tubal pregnancy. A review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75(1):8-12.
- (21) Fernandez H, Marchal L, Vincent Y. Fertility after radical surgery for tubal pregnancy. *Fertil Steril* 1998; 70(4):680-686.
- (22) Rashid M, Osman SH, Khashoggi TY, Kamal FA. Factors affecting fertility following radical versus conservative surgical treatment for tubal pregnancy. *Saudi Med J* 2001; 22(4):337-341.
- (23) Taylor RC, Berkowitz J, McComb PF. Role of laparoscopic salpingostomy in the treatment of hydrosalpinx. *Fertil Steril* 2001; 75(3):594-600.
- (24) Canis M, Mage G, Pouly JL, Manhes H, Wattiez A, Bruhat MA. Laparoscopic distal tuboplasty: report of 87 cases and a 4-year experience. *Fertility and Sterility* 1991; 56(4):616-621.

- (25) Dubuisson JB, Chapron C, Morice P, Aubriot FX, Foulot H, Bouquet de Joliniere J. Laparoscopic salpingostomy: Fertility the tubal mucosal appearance. *Human Reproduction* 1994; 9(2):334-339.
- (26) Dlugi AM, Reddy S, Saleh WA, Mersol-Barg MS, Jacobsen G. Pregnancy rates after operative endoscopic treatment of total (neosalpingostomy) or near total (salpingostomy) distal tubal occlusion. *Fertility and Sterility* 1994; 62(5):913-920.
- (27) Gomel V. Laparoscopic tubal surgery in infertility. *Obstetrics And Gynecology* 1975; 46(1):47-48.
- (28) Mettler L, Giesel H, Semm K. Treatment of female infertility due to tubal obstruction by operative laparoscopy. *Fertility and Sterility* 1979; 32(4):384-388.
- (29) Reich H. Laparoscopic treatment of extensive pelvic adhesions, including hydrosalpinx. *The Journal Of Reproductive Medicine* 1987; 32(10):736-742.
- (30) Johnson NP, Watson A. Cochrane review: post-operative procedures for improving fertility following pelvic reproductive surgery. *Hum Reprod Update* 2000; 6(3):259-267.
- (31) Uotila J, Heinonen PK, Punnonen R. Reproductive outcome after multiple ectopic pregnancies. *Int J Fertil* 1989; 34(2):102-105.
- (32) Strandell A, Thorburn J. Previous ectopic pregnancy should be considered a contraindication for microsurgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75(4):394-399.
- (33) Mueller BA, Daling JR, Moore DE, Weiss NS, Spadoni LR, Stadel BV, Soules MR. Appendectomy and the risk of tubal infertility. *N Engl J Med* 1986; 315(24):1506-1508.
- (34) 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):1575-1580.
- (35) Marrazzo JM, Celum CL, Hillis SD, Fine D, DeLisle S, Handsfield HH. Performance and cost-effectiveness of selective screening criteria for Chlamydia trachomatis infection in women. Implications for a national Chlamydia control strategy. *Sex Transm Dis* 1997; 24(3):131-141.
- (36) Howell MR, Quinn TC, Gaydos CA. Screening for Chlamydia trachomatis in asymptomatic women attending family planning clinics. A cost-effectiveness analysis of three strategies. *Ann Intern Med* 1998; 128(4):277-284.
- (37) van Valkengoed IG, Morre SA, van den Brule AJ, Meijer CJ, Bouter LM, Boeke AJ. Overestimation of complication rates in evaluations of Chlamydia trachomatis screening programmes--implications for cost-effectiveness analyses. *Int J Epidemiol* 2004; 33(2):416-425.
- (38) Andersen B, Ostergaard L, Puho E, Skriver MV, Schonheyder HC. Ectopic pregnancies and reproductive capacity after Chlamydia trachomatis positive and negative test results: a historical follow-up study. *Sex Transm Dis* 2005; 32(6):377-381.

- (39) Hubacher D, Grimes D, Lara-Ricalde R, de la JJ, Garcia-Luna A. The limited clinical usefulness of taking a history in the evaluation of women with tubal factor infertility. *Fertil Steril* 2004; 81(1):6-10.
- (40) Johnson NP, Taylor K, Nadgir AA, Chinn DJ, Taylor PJ. Can diagnostic laparoscopy be avoided in routine investigation for infertility? *BJOG* 2000; 107(2):174-178.
- (41) Mol BW, Dijkman B, Wertheim P, Lijmer J, van d, V, Bossuyt PM. The accuracy of serum chlamydial antibodies in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1997; 67(6):1031-1037.
- (42) den Hartog JE, Land JA, Stassen FR, Kessels AG, Bruggeman CA. Serological markers of persistent *C. trachomatis* infections in women with tubal factor subfertility. *Hum Reprod* 2005; 20(4):986-990.
- (43) Gijzen AP, Land JA, Goossens VJ, Leffers P, Bruggeman CA, Evers JL. Chlamydia pneumoniae and screening for tubal factor subfertility. *Hum Reprod* 2001; 16(3):487-491.
- (44) Land JA, Evers JL, Goossens VJ. How to use Chlamydia antibody testing in subfertility patients. *Hum Reprod* 1998; 13(4):1094-1098.
- (45) Ng EH, Tang OS, Ho PC. Measurement of serum CA-125 concentrations does not improve the value of Chlamydia trachomatis antibody in predicting tubal pathology at laparoscopy. *Hum Reprod* 2001; 16(4):775-779.
- (46) Thomas K, Coughlin L, Mannion PT, Haddad NG. The value of Chlamydia trachomatis antibody testing as part of routine infertility investigations. *Hum Reprod* 2000; 15(5):1079-1082.
- (47) Veenemans LM, van der Linden PJ. The value of Chlamydia trachomatis antibody testing in predicting tubal factor infertility. *Hum Reprod* 2002; 17(3):695-698.
- (48) Svenstrup HF, Fedder J, Kristoffersen SE, Trolle B, Birkelund S, Christiansen G. Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis, and tubal factor infertility-a prospective study. *Fertil Steril* 2007; .
- (49) Preutthipan S, Linasmita V. A prospective comparative study between hysterosalpingography and hysteroscopy in the detection of intrauterine pathology in patients with infertility. *J Obstet Gynaecol Res* 2003; 29(1):33-37.
- (50) Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril* 2000; 73(2):406-411.
- (51) Roma DA, Ubeda B, Ubeda A, Monzon M, Rotger R, Ramos R, Palacio A. Diagnostic value of hysterosalpingography in the detection of intrauterine abnormalities: a comparison with hysteroscopy. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(5):1405-1409.
- (52) Ragni G, Diaferia D, Vegetti W, Colombo M, Arnoldi M, Crosignani PG. Effectiveness of sonohysterography in infertile patient work-up: a comparison with transvaginal ultrasonography and hysteroscopy. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59(4):184-188.

- (53) Loverro G, Nappi L, Vicino M, Carriero C, Vimercati A, Selvaggi L. Uterine cavity assessment in infertile women: comparison of transvaginal sonography and hysteroscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 100(1):67-71.
- (54) Shalev J, Meizner I, Bar-Hava I, Dicker D, Mashiach R, Ben Rafael Z. Predictive value of transvaginal sonography performed before routine diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility. *Fertil Steril* 2000; 73(2):412-417.
- (55) Dueholm M, Lundorf E, Olesen F. Imaging techniques for evaluation of the uterine cavity and endometrium in premenopausal patients before minimally invasive surgery. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57(6):388-403.
- (56) Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril* 2001; 76(2):350-357.
- (57) Dueholm M, Forman A, Jensen ML, Laursen H, Kracht P. Transvaginal sonography combined with saline contrast sonohysterography in evaluating the uterine cavity in premenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(1):54-61.
- (58) Kamel HS, Darwish AM, Mohamed SA. Comparison of transvaginal ultrasonography and vaginal sonohysterography in the detection of endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(1):60-64.
- (59) Cicinelli E, Romano F, Anastasio PS, Blasi N, Parisi C. Sonohysterography versus hysteroscopy in the diagnosis of endouterine polyps. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38(4):266-271.
- (60) Fedele L, Bianchi S, Dorta M, Vignali M. Intrauterine adhesions: detection with transvaginal US. *Radiology* 1996; 199(3):757-9.
- (61) Fedele L, Ferrazzi E, Dorta M, Vercellini P, Candiani GB. Ultrasonography in the differential diagnosis of "double" uteri. *Fertil Steril* 1988; 50(2):361-364.
- (62) Salle B, Gaucherand P, de-Saint HP, Rudigoz RC. Transvaginal sonohysterographic evaluation of intrauterine adhesions. *J Clin Ultrasound* 1999; 27(3):131-134.
- (63) Salle B, Sergeant P, Gaucherand P, Guimont I, de Saint HP, Rudigoz RC. Transvaginal hysterosonographic evaluation of septate uteri: a preliminary report. *Hum Reprod* 1996; 11(5):1004-1007.
- (64) Cicinelli E, Romano F, Anastasio PS, Blasi N, Parisi C, Galantino P. Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas. *Obstet Gynecol* 1995; 85(1):42-47.
- (65) Fukuda M, Shimizu T, Fukuda K, Yomura W, Shimizu S. Transvaginal hysterosonography for differential diagnosis between submucous and intramural myoma. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 35(4):236-239.

- (66) Fedele L, Bianchi S, Dorta M, Brioschi D, Zanotti F, Vercellini P. Transvaginal ultrasonography versus hysteroscopy in the diagnosis of uterine submucous myomas. *Obstet Gynecol* 1991; 77(5):745-8.
- (67) Hauge K, Flo K, Riedhart M, Granberg S. Can ultrasound-based investigations replace laparoscopy and hysteroscopy in infertility? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92(1):167-170.
- (68) Alborzi S, Dehbashi S, Khodae R. Sonohysterosalpingographic screening for infertile patients. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82(1):57-62.
- (69) Bettocchi S, Ceci O, Nappi L, Di Venere R, Masciopinto V, Pansini V, Pinto L, Santoro A, Cormio G. Operative office hysteroscopy without anesthesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11(1):59-61.
- (70) Bettocchi S, Ceci O, Di Venere R, Pansini MV, Pellegrino A, Mareello F, Nappi L. Advanced operative office hysteroscopy without anaesthesia: analysis of 501 cases treated with a 5 Fr. bipolar electrode. *Hum Reprod* 2002; 17(9):2435-2438.
- (71) Dueholm M, Lundorf E, Sorensen JS, Ledertoug S, Olesen F, Laursen H. Reproducibility of evaluation of the uterus by transvaginal sonography, hysterosonographic examination, hysteroscopy and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2002; 17(1):195-200.
- (72) Kim AH, McKay H, Keltz MD, Nelson HP, Adamson GD. Sonohysterographic screening before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 69(5):841-844.
- (73) Demiroglu A, Gurgan T. Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reprod Biomed Online* 2004; 8(5):590-594.
- (74) Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Nagy ZP, Abdelmassih R. Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer who repeatedly cannot conceive. *Fertil Steril* 2003; 80(6):1371-1375.
- (75) Dicker D, Goldman JA, Ashkenazi J, Feldberg D, Dekel A. The value of hysteroscopy in elderly women prior to in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET): a comparative study. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1990; 7(5):267-270.
- (76) Kirsop R, Porter R, Torode H, Smith D, Saunders D. The role of hysteroscopy in patients having failed IVF/GIFT transfer cycles. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991; 31(3):263-264.
- (77) Swart P, Mol BW, van d, V, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995; 64(3):486-491.
- (78) Papaioannou S, Bourdrez P, Varma R, Afnan M, Mol BWJ, 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):1313-1321.

- (79) Mol BW, Swart P, Bossuyt PM, van Beurden M, van d, V. Reproducibility of the interpretation of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology. *Hum Reprod* 1996; 11(6):1204-1208.
- (80) Mol BWJ, Collins JA, Burrows EA, Van Der Veen F, Bossuyt PMM. Comparison of hysterosalpingography and laparoscopy in predicting fertility outcome. *Human Reproduction* 1999; 14(5):1237-1242.
- (81) 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* 2004; 111(12):1313-1321.
- (82) Mol BW, Swart P, Bossuyt PM, van d, V. Is hysterosalpingography an important tool in predicting fertility outcome? *Fertil Steril* 1997; 67(4):663-669.
- (83) Stumpf PG, March CM. Febrile morbidity following hysterosalpingography: identification of risk factors and recommendations for prophylaxis. *Fertil Steril* 1980; 33(5):487-492.
- (84) Tufekci EC, Girit S, Bayirli E, Durmusoglu F, Yalti S. Evaluation of tubal patency by transvaginal sonosalpingography. *Fertil Steril* 1992; 57(2):336-340.
- (85) 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):43-48.
- (86) Inki P, Palo P, Anttila L. Vaginal sonosalpingography in the evaluation of tubal patency. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77(10):978-982.
- (87) 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):572-575.
- (88) Holz K, Becker R, Schurmann R. Ultrasound in the investigation of tubal patency. A meta-analysis of three comparative studies of Echovist-200 including 1007 women. *Zentralbl Gynakol* 1997; 119(8):366-373.
- (89) Strandell A, Bourne T, Bergh C, Granberg S, Asztely M, Thorburn J. The assessment of endometrial pathology and tubal patency: a comparison between the use of ultrasonography and X-ray hysterosalpingography for the investigation of infertility patients. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14(3):200-204.
- (90) Shahid N, Ahluwalia A, Briggs S, Gupta S. An audit of patients investigated by Hysterosalpingo-Contrast-Sonography (HyCoSy) for infertility. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25(3):275-278.
- (91) Chan CC, Ng EH, Tang OS, Chan KK, Ho PC. Comparison of three-dimensional hysterosalpingo-contrast-sonography and diagnostic laparoscopy with chromopertubation in the assessment of tubal patency for the investigation of subfertility. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(9):909-913.

- (92) 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. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10(3):367-372.
- (93) Reis MM, Soares SR, Cancado ML, Camargos AF. Hysterosalpingo contrast sonography (HyCoSy) with SH U 454 (Echovist) for the assessment of tubal patency. *Hum Reprod* 1998; 13(11):3049-3052.
- (94) Hamilton JA, Larson AJ, Lower AM, Hasnain S, Grudzinskas JG. Evaluation of the performance of hysterosalpingo contrast sonography in 500 consecutive, unselected, infertile women. *Hum Reprod* 1998; 13(6):1519-1526.
- (95) Dijkman AB, Mol BW, van d, V, Bossuyt PM, Hogerzeil HV. Can hysterosalpingocontrast-sonography replace hysterosalpingography in the assessment of tubal subfertility? *Eur J Radiol* 2000; 35(1):44-48.
- (96) Prefumo F, Serafini G, Martinoli C, Gandolfo N, Gandolfo NG, Derchi LE. The sonographic evaluation of tubal patency with stimulated acoustic emission imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(4):386-389.
- (97) Ayida G, Kennedy S, Barlow D, Chamberlain P. A comparison of patient tolerance of hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy) with Echovist-200 and X-ray hysterosalpingography for outpatient investigation of infertile women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7(3):201-204.
- (98) Boudghene FP, Bazot M, Robert Y, Perrot N, Rocourt N, Antoine JM, Morris H, Leroy JL, Uzan S, Bigot JM. Assessment of Fallopian tube patency by HyCoSy: comparison of a positive contrast agent with saline solution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(5):525-530.
- (99) Dietrich M, Suren A, Hinney B, Osmers R, Kuhn W. Evaluation of tubal patency by hysterocontrast sonography (HyCoSy, Echovist) and its correlation with laparoscopic findings. *J Clin Ultrasound* 1996; 24(9):523-527.
- (100) Stacey C, Bown C, Manhire A, Rose D. HyCoSy--as good as claimed? *Br J Radiol* 2000; 73(866):133-136.
- (101) Johnson N, Vandekerckhove P, Watson A, Lilford R, Harada T, Hughes E. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003718.
- (102) Dechaud H, Daures JP, Hedon B. Prospective evaluation of falloposcopy. *Hum Reprod* 1998; 13(7):1815-1818.
- (103) Rimbach S, Bastert G, Wallwiener D. Technical results of falloposcopy for infertility diagnosis in a large multicentre study. *Hum Reprod* 2001; 16(5):925-930.
- (104) Fujiwara H, Shibahara H, Hirano Y, Suzuki T, Takamizawa S, Sato I. Usefulness and prognostic value of transvaginal hydrolaparoscopy in infertile women. *Fertil Steril* 2003; 79(1):186-189.

- (105) Gordts S, Campo R, Puttemans P, Verhoeven H, Gianaroli L, Brosens J, Brosens I. Investigation of the infertile couple: a one-stop outpatient endoscopy-based approach. *Hum Reprod* 2002; 17(7):1684-1687.
- (106) Gordts S, Campo R, Brosens I, Puttemans P. Endometriosis: modern surgical management to improve fertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17(2):275-287.
- (107) Gordts S, Brosens I, Gordts S, Puttemans P, Campo R. Progress in transvaginal hydrolaparoscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31(3):631-639.
- (108) Hu XL, Xu HL. [Study on combined transvaginal hydrolaparoscopy and hysteroscopy in patients with infertility]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2004; 39(8):508-510.
- (109) Jonsdottir K, Lunderoff P. Transvaginal hydrolaparoscopy: a new diagnostic tool in infertility investigation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81(9):882-885.
- (110) Kalliola T. [Transvaginal hydrolaparoscopy--a new method for diagnosing genital diseases]. *Duodecim* 2003; 119(16):1546-1551.
- (111) Moore ML, Cohen M, Liu GY. Experience with 109 cases of transvaginal hydrolaparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10(2):282-285.
- (112) Nawroth F, Foth D, Schmidt T, Romer T. Results of a prospective comparative study of transvaginal hydrolaparoscopy and chromolaparoscopy in the diagnostics of infertility. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 52(3):184-188.
- (113) Shibahara H, Fujiwara H, Hirano Y, Suzuki T, Obara H, Takamizawa S, Idei S, Sato I. Usefulness of transvaginal hydrolaparoscopy in investigating infertile women with Chlamydia trachomatis infection. *Hum Reprod* 2001; 16(8):1690-1693.
- (114) Shibahara H, Takamizawa S, Hirano Y, Ayustawati, Takei Y, Fujiwara H, Tamada S, Sato I. Relationships between Chlamydia trachomatis antibody titers and tubal pathology assessed using transvaginal hydrolaparoscopy in infertile women. *Am J Reprod Immunol* 2003; 50(1):7-12.
- (115) Verhoeven HC, Brosens I. Transvaginal hydrolaparoscopy, its history and present indication. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2005; 14(3):175-180.
- (116) Watrelot A, Dreyfus JM, Andine JP. Evaluation of the performance of fertiloscopy in 160 consecutive infertile patients with no obvious pathology. *Hum Reprod* 1999; 14(3):707-711.
- (117) Cicinelli E, Matteo M, Causio F, Schonauer LM, Pinto V, Galantino P. Tolerability of the mini-pan-endoscopic approach (transvaginal hydrolaparoscopy and minihysteroscopy) versus hysterosalpingography in an outpatient infertility investigation. *Fertil Steril* 2001; 76(5):1048-1051.
- (118) Gordts S, Watrelot A, Campo R, Brosens I. Risk and outcome of bowel injury during transvaginal pelvic endoscopy. *Fertil Steril* 2001; 76(6):1238-1241.
- (119) Brosens I, Campo R, Gordts S. Office hydrolaparoscopy for the diagnosis of endometriosis and tubal infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11(4):371-377.

- (120) Casa A, Sesti F, Marziali M, Piccione E. Transvaginal hydrolaparoscopy vs. conventional laparoscopy for evaluating unexplained primary infertility in women. *J Reprod Med* 2002; 47(8):617-620.
- (121) Dechaud H, Ali Ahmed SA, Aligier N, Vergnes C, Hedon B. Does transvaginal hydrolaparoscopy render standard diagnostic laparoscopy obsolete for unexplained infertility investigation? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94(1):97-102.
- (122) Campo R, Gordts S, Rombauts L, Brosens I. Diagnostic accuracy of transvaginal hydrolaparoscopy in infertility. *Fertil Steril* 1999; 71(6):1157-1160.
- (123) Akande VA, Cahill DJ, Wardle PG, Rutherford AJ, Jenkins JM. The predictive value of the "Hull & Rutherford" classification for tubal damage. *BJOG* 2004; 111(11):1236-1241.
- (124) Tanahatoe S, Hompes PG, Lambalk CB. Accuracy of diagnostic laparoscopy in the infertility work-up before intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003; 79(2):361-366.
- (125) Tanahatoe SJ, Lambalk CB, Hompes PG. The role of laparoscopy in intrauterine insemination: a prospective randomized reallocation study. *Hum Reprod* 2005; 20(11):3225-3230.
- (126) Lavy Y, Lev-Sagie A, Holtzer H, Revel A, Hurwitz A. Should laparoscopy be a mandatory component of the infertility evaluation in infertile women with normal hysterosalpingogram or suspected unilateral distal tubal pathology? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 114(1):64-68.
- (127) van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Broekmans FJ, van Dessel HJ, Bossuyt PM, van d, V, Mol BW. Pregnancy is predictable: a large-scale prospective external validation of the prediction of spontaneous pregnancy in subfertile couples. *Hum Reprod* 2007; 22(2):536-542.
- (128) Penzias AS, DeCherney AH. Is there ever a role for tubal surgery? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(4):1218-1221.
- (129) Tulandi T, Collins JA, Burrows E, Jarrell JF, McInnes RA, Wrixon W, Simpson CW. Treatment-dependent and treatment-independent pregnancy among women with periadnexal adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162(2):354-357.
- (130) Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337(4):217-222.
- (131) Fatum M, Laufer N, Simon A. Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed after normal hysterosalpingography in treating infertility suspected to be of unknown origin? *Hum Reprod* 2002; 17(1):1-3.
- (132) Balasch J. Investigation of the infertile couple: investigation of the infertile couple in the era of assisted reproductive technology: a time for reappraisal. *Hum Reprod* 2000; 15(11):2251-2257.