

## Titel: Endometriose og fertilitetsbehandling

### Forfattere (alfabetisk):

Elisabeth Clare Larsen, Kirstine Stiller Kirkegaard, Lene Hee Christensen, Mubeena Aziz, Birgitte Oxlund-Mariegaard, Nathalie Søderhamn Bülow, Thomas Christensen, Zakia Yusufpour, Ulla B. Knudsen

Korrespondance: Ulla Breth Knudsen, (Tovholder): ubk@dadlnet.dk

### Status

Første udkast:	191201
Diskuteret på DFS dato:	210302
Korrigeret udkast dato:	210303
Endelig guideline dato:	210304
Guideline skal revideres seneste dato:	240301

### Indholdsfortegnelse:

Indledning	side 1
Litteratursøgningsmetode	side 3
Resumé af kliniske rekommandationer	side 3
PICO 1a: P-piller versus ultralang (12 uger GnRH-a) forbehandling	side 4
PICO 1b: Ultralang versus standard GnRH-a-behandling	side 4
PICO 2: Antagonist versus agonist-behandling	side 5
PICO 3: Humant Menopause Gonadotropin sammenlignet med recombinant Follikel Stimulerende Hormon	side 7
PICO 4: Frisk- versus fryse-transferering	side 10
PICO 5: Adenomyose og frisk- versus fryse-transferering	side 11
PICO 6: Øget dosis progesteron?	side 13
PICO 7: Naturlig versus substitueret frysecyklus	side 15
Bilag til PICO 1,2,3,4 og 5	side 16-25
Forslag til forskningsområder	side 26

### Indledning:

#### *Epidemiologiske nøgletal (fx hyppigheder)*

Mindst 6-8% af kvinder i fertilitetsbehandling har endometriose (Prefumo et al., 2018). Enkelte studier mener forekomsten er væsentlig højere – op mod 40% (Ozkan et al., 2008).

Nogle studier finder, at endometriose er associeret med lavere graviditetsrate (pregnancy rate) sammenlignet med patienter, hvor infertilitet skyldes andre årsager fx tuba faktor (Barnhart et al., 2002; Horton et al., 2019), mens andre studier ikke sikkert finder forskelle (Opøien et al., 2013; Hamdan et al., 2015; Feichtinger et al., 2019). En ny meta-analyse (Horton et al., 2019) finder, at antal oocytter og fertilisationsraten er lavere ved endometriose, men ikke sikkert lavere Live Birth Rate (LBR). Ved adenomyose er LBR lavere og risiko for abort er øget. Horton et al finder desuden øget risiko for enkelte graviditetskomplikationer, hvis kvinden har endometriose og/eller adenomyose (præeklampsi, hypertension). Grunden til forskellige resultater i studierne skyldes mest sandsynligt, at gruppen af kvinder med endometriose i studierne ikke er klart beskrevet.

#### *Hvorfor er denne guideline vigtig?*

Litteraturen om kvinder med endometriose i fertilitetsbehandling er sparsom - specielt er der ikke mange studier involverende grad III-IV-endometriosepatienter.

Desuden er mange kvinder med endometriose medicinsk behandlet uden histologisk diagnose, hvilket medfører heterogenitet i studiepopulationerne. I denne guideline er valgt at inkludere endometriose diagnosticeret ved histologi, ultrasonisk eller MR-skanning i overensstemmelse med det kliniske arbejde.

Når det er muligt, er graden af endometriose og evt. tilstedeværelse af adenomyose taget med, men dette er ofte mangelfuldt beskrevet.

Enkelte kvinder med endometriose kan være svære at gøre gravide under fertilitetsbehandling, og derfor fremkommer en del ikke-evidensbaserede forslag til behandlinger. Denne guideline vil systematisk søge at besvare kliniske relevante spørgsmål for at optimere behandlingen med baggrund i den foreliggende evidens, og samtidig give mulighed for at vurdere, hvor der er behov for yderligere forskning.

#### *Afgrænsning af emnet*

Hvad indeholder guideline: PICO-spørgsmål stillet på baggrund af kliniske problemstillinger.

Hvad indeholder guideline ikke: Konsekvent graduering af endometriose og adenomyose findes ofte ikke i litteraturen. Adenomyose beskrives kun i PICO 5 i forhold til frisk ET eller FET, i øvrigt henvises til DSOG's guideline. Operation for endometriose diskuteres heller ikke, men der henvises til DSOG's guidelines.

#### *Litteraturliste*

1. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. "Effect of endometriosis on in vitro fertilization," *Fertility and Sterility*, vol. 77, no. 6, pp. 1148–1155, 2002.
2. Feichtinger M, Nordenhök E, Olofsson JI, Hadziosmanovic N, Rodriguez-Wallberg KA. Endometriosis and cumulative live birth rate after fresh and frozen IVF cycles with single embryo transfer in young women: no impact beyond reduced ovarian sensitivity—a case control study. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Aug;36(8):1649-1656. doi: 10.1007/s10815-019-01519-5. Epub 2019 Jul 16.
3. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015 Nov-Dec;21(6):809-25. doi: 10.1093/humupd/dmv035. Epub 2015 Jul 12.
4. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li TC, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019 Sep 11;25(5):592-632. doi: 10.1093/humupd/dmz012.
5. Opøien HK et al; "Do endometriomas induce an inflammatory reaction in nearby follicles?"; *Human Reproduction*, Vol 28, no 7, 2013
6. Ozkan, S., W. Murk, and A. Arici, *Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments.* Ann N Y Acad Sci, 2008. **1127**: p. 92-100.
7. Prefumo F & Rossi AC. Endometriosis, endometrioma, and ART results. Current understanding and recommended practices. *Best practice & research Clinical Obstetrics & Gynaecology*; 2018, vol 51.

## **Definitioner og forkortelser**

**ART:** Artificial reproductive techniques

**CI:** Konfidens interval

**CPR:** Clinical pregnancy rate

**ET:** Embryo Transfer

**FET:** Frozen Embryo Transfer

**GA:** Gestations alder

**GnRH-a:** Gonadotropin-releasing hormone agonist

**hMG:** Humant Menopause Gonadotropin

**Klinisk diagnosticeret endometriose:** Histologisk, ultrasonisk eller MR verificeret endometriose. Ofte er der ingen viden om udbredelse/grad, ej heller beskrevet om kvinden også har adenomyose.

**Kort behandling/protokol:** Antagonist behandling

**Lang (standard) behandling/protokol:** GnRH-agonist behandling

**LBR:** Live birth rate

**Priming:** Forbehandling

**NA:** Not applicable (ikke relevant)

**rFSH:** Rekombinant Follikel Stimulerende Hormon

**RR:** Relativ risiko

**Propensity score:** Statistisk metode, hvor man matcher deltagere i observationelle studier på adskillige parametre i hhv. behandlings og kontrolgruppe, således at man ideelt set opnår at tilnærme sig en tilfældig fordeling af confoundere. Herved forsøges at reducere selektionsbias mm.

**tNC-FET:** True natural cycle Frozen Embryo Transfer

**Ultra-lang GnRH-agonist-behandling/protokol:** Mindst 12 ugers nedregulering før ART

### Litteratursøgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: 1. februar 2021

Der er søgt i PubMed og EMBASE.

*Søgesord:* Endometriosis, fertility, infertility, pregnancy, GnRH agonist, GnRH antagonist, IVF, ICSI, assisted reproduction, embryo transfer, cost effectiveness. frozen embryo transfer, hormone versus spontaneous cycle, Menotropins/hMG, recombinant FSH, Assisted reproduction, clinical pregnancy rate, severe endometriosis  
Der er ligeledes søgt direkte på artikler, som der er henvist til i de læste artikler.

### Resumé af kliniske rekommandationer

Langvarig p-pille-behandling til kvinder med endometriose før ART kan anvendes til sygdomskontrol, men er endnu ikke undersøgt som forbehandling.	√
Der er ikke sikkert en fordel ved den ultra-lange GnRh-agonistbehandling frem for standard agonistbehandling. Begge behandlinger kan tilbydes til kvinder med endometriose.	√
GnRH-antagonist behandling såvel som GnRH-agonist kan anvendes til kvinder med laparoskopi/laparotomi verificeret grad I-II endometriose.	↑↑
Kvinder med klinisk diagnosticeret endometriose og samtidig infertilitet kan stimuleres som andre kvinder i antagonistprotokol.	√
I GnRH-agonist protokol kan man overveje stimulation med præparater med både FSH og LH aktivitet fremfor præparater med udelukkende FSH aktivitet	√
Det anbefales at behandle kvinder med endometriose med samme dosis progesteron som andre kvinder i behandling med assisteret reproduktion af andre årsager.	√
Oplægning af embryoner hos kvinder med endometriose kan foretages i såvel frisk som frysecyklus.	↑

Totalfrys af embryoner og efterfølgende FET med eller uden GnRH-a-forbehandling kan ikke anbefales rutinemæssigt frem for frisk ET hos patienter med adenomyose.	√
FET i naturlig cyklus såvel som hormonsubstitueret cyklus kan benyttes til kvinder med endometriose og regelmæssig cyklus.	√
Kvinder med uregelmæssig cyklus og endometriose anbefales FET i hormonsubstitueret cyklus.	√

## PICO-spørgsmål 1a og 1b

### Problemstilling

**1a) Er clinical pregnancy rate eller live birth rate højere hos kvinder med klinisk diagnosticeret endometriose, der forbehandles (primes) med p-piller versus ultralang (12 uger GnRH-a) forbehandling efterfulgt af en standard agonistprotokol?**

#### PICO:1a)

P: Kvinder i ART med klinisk diagnosticeret endometriose

I: P-pille priming forud for standard GnRH-a-protokol

C: Ultralang GnRH-a priming (12 uger) efterfulgt af standard GnRH-a-protokol

O: Clinical pregnancy rate eller live birth rate

#### Evidens

Der foreligger ikke studier, som kan afklare om p-pille-behandling har gavnlige effekt som nedregulering forud for IVF-behandling. Der afventes resultater fra et planlagt RCT anmeldt på ClinicalTrail.gov i 2018 af van der Houwen et al.

#### Resumé af evidens

Resumé af evidens	Evidensgrad
Langvarig p-pillebehandling før ART hos kvinder med endometriose er ikke undersøgt systematisk.	NA

#### Kliniske rekommandationer

Kliniske rekommandationer	Styrke
Langvarig p-pille-behandling til kvinder med endometriose før ART kan anvendes til sygdomskontrol, men er endnu ikke undersøgt som forbehandling.	√

**1b) Er clinical pregnancy eller live birth rate højere, hvis kvinder med klinisk diagnosticeret endometriose gennemgår standard-lang versus ultra-lang protokol?**

#### PICO:1b)

P: Kvinder i ART med klinisk diagnosticeret endometriose

I: Ultralang GnRH-a priming (12 uger) efterfulgt af standard GnRH-a-protokol

C: Standard GnRH-a-protokol

O: Clinical pregnancy rate eller live birth rate

#### Baggrund

Det er omdiskuteret hvilket ovariestimulationsregime, der er bedst for kvinder med endometriose. Teoretisk set må man formode at ultra-lang GnRH-a behandling i 3-6 måneder kunne øge sandsynligheden for graviditet ved IVF/ICSI, da suppression af endometriose forud for IVF/ICSI behandling kunne give flere og bedre oocytter

samt bedre implantationsmiljøet. Teorien er, at supprimeringen med GnRH-a kan reducere cytokiner og oxidativ stress i det peritoneale miljø og/eller implantationsmiljøet hos kvinder med endometriose. Således tyder et mindre studie på, at koncentrationerne af TNF $\alpha$  og oxidativ stress i follikel-væsken reduceres hos kvinder med endometriose ved ultralong GnRH-a-behandling (Tamura et al (2014)) og et Cochrane review fra 2006, samt en meta-analyse fra 2020 (Cao et al) viser tillige, at graviditetschancen er højere ved 3 (-6) måneders nedregulering (Ultralong GnRh-a-protokol), specielt ved grad III-IV endometriose (2 studier). Imidlertid sår et Cochrane review (Georgiou, 2019) tvivl om der er effekt af lang nedregulering. Generelt er kvaliteten af evidensen lav.

### Evidens

Et Cochrane review fra 2006 (Sallam et al.) baseret på 3 RCT studier (n=165 kvinder) konkluderede, at ”Viable pregnancies” (over 24 gestationsuge) er højere hos kvinder der har været nedreguleret med GnRH-agonist i 3-6 måneder forud for IVF/ICSI behandling sammenlignet med almindelig nedregulering i forbindelse med lang protokol (baseret på ét af de 3 studier (Dickers 1996): ”Viable pregnancies” OR 9.19, 95% CI 1.08 to 78.22). Ligeledes beskrives CPR, at være signifikant højere (baseret på alle 3 studier: OR 4,28, 95% CI 2,00 til 9,15). Ingen af studierne rapporterede antal opnåede embryoner eller LBR. Kun 2 af studierne oplyste antallet af oocytter. (I bilag 1 findes nærmere vurdering af de 3 studier fra Cochrane reviewet). I et enkelt kinesisk prospektivt kohortestudie på 162 kvinder med grad III-IV endometriose (Ma et al., 2008) blev kvinderne tilbudt 1-, 2- eller 3 måneders nedregulering med GnRH-a-protokol. Ved 3 måneders nedregulering fandt man et større FSH-forbrug og længere stimulation, men opnåede samme antal af oocytter som ved kortere nedregulering. Implantationsraten var højere ved 2 måneders nedregulering (32.7% vs 16.4% og 26.5% (hhv 1 og 3 måneder),  $p < 0.031$ ), mens LBR er ikke rapporteret, og tallene er små. Et nyere RCT-studie med 400 patienter med mild endometriose (stadie I-II) fandt ingen forskel i CPR ved 3 måneder nedregulering kontra standard GnRH-a-behandling (Karponis et al, 2020). Et Cochrane studie fra nov. 2019 (Georgiou et al) finder hos IVF/ICSI patienter (N = 640) ikke sikker evidens for at lang tids nedregulering med GnRH agonist øger hverken mean antal oocytter, antal embryoner, CPR eller LBR sammenlignet med ingen nedregulering. Der var ingen forskel i komplikations- eller abortrate. Det skal noteres at kvaliteten af studierne i Cochrane reviewet er lav med meget brede konfidensintervaller. En metaanalyse fra 2020 (Cao et al) fandt signifikant højere CPR efter 3 måneders nedregulering ved kvinder med stadie III-IV endometriose (RR = 2.04, 95% CI: 1.37~3.04,  $P < 0.05$ , to studier), men dette kunne ikke genfindes i retrospektive studier, så konklusionen er med forbehold. (For detaljer se bilag 1)

### Resumé af evidens

### Evidensgrad

Det er usikkert om der er øget sandsynlighed for højere CPR, LBR, eller lavere miscarriage rate hos kvinder med klinisk endometriose efter ultra-lang kontra standard GnRh-a-behandling (lang protokol).	Lav (⊕⊕⊖⊖)
--	---------------

### Kliniske rekommandationer

### Styrke

Der er ikke sikkert en fordel ved den ultra-lange GnRh-agonistbehandling frem for standard agonistbehandling. Begge behandlinger kan tilbydes til kvinder med endometriose.	√
---	---

### Litteraturliste

1. Ma C, Qiao J, Liu P, Chen G. Ovarian suppression treatment prior to in-vitro fertilization and embryo transfer in Chinese women with stage III or IV endometriosis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 100(2), 167–170 (2008).
2. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A, Abou-Setta AM. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004635.
3. Tamura H, Takasaki A, Nakamura Y, Numa F, Sugino N.

- A pilot study to search possible mechanisms of ultralong gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in IVF-ET patients with endometriosis.  
J Ovarian Res. 2014 Oct 21;7:100. doi: 10.1186/s13048-014-0100-8.
4. van der Houwen LEE, Lier MC, Schreurs AMF, van Wely M, Hompes PGA, Cantineau AEP, Schats R. Continuous oral contraceptives versus long-term pituitary desensitization prior to IVF/ICSI in moderate to severe endometriosis: study protocol of a non-inferiority randomized controlled trial. Hum Reprod Open. 2019 Feb 23;2019(1):hoz001. doi: 10.1093/hropen/hoz001. eCollection 2019.
  5. Georgiou Ex, Melo P, Baker PE, Sallam HN, Arici A, Garcia-Velasco JA, Abou-Setta AM, Becker C, Granne IE. Long-term GnRH agonist therapy before in vitro fertilisation (IVF) for improving fertility outcomes in women with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews s 2019, Issue 11. Art. No.: CD013240. DOI: 10.1002/14651858.CD013240.pub2.
  6. Kaponis, A, Chatzopoulos G, Paschopoulos, M, Georgiou J, Paraskevaidis, V, Zikopoulos K, Tsiveriotis K, Taniguchi F, Adonakis G, Harada T, Ultralong administration of gonadotropin-releasing hormone agonists before in vitro fertilization improves fertilization rate but not clinical pregnancy rate in women with mild endometriosis: a prospective, randomized, controlled trial. Fertility and Sterility® Vol. 113, No. 4, April 2020 0015-0282
  7. Xue Cao , Hong-yang Chang , Jun-yan Xu , Yi Zheng , Yun-gai Xiang , Bing Xiao , Xu-jing Geng , Li-li Ni , Xi-ying Chu , Shi-bo Tao , Yan He and Gen-hong Mao  
The effectiveness of different downregulating protocols on in vitro fertilization embryo transfer in endometriosis: a metaanalysis. Reproductive Biology and Endocrinology (2020) 18:16

## PICO-spørgsmål 2

### Problemstilling

**Er der højere clinical pregnancy rate eller live birth rate hvis kvinder med laparoskopi/laparotomi verificeret endometriose gennemgår lang versus kort protokol?**

P: Kvinder i fertilitetsbehandling med laparoskopisk/laparotomi verificeret endometriose

I: GnRH-agonist-protokol (lang protokol)

C: GnRH-antagonist-protokol (kort protokol)

O: Clinical pregnancy rate eller live birth rate

### Baggrund

Det er omdiskuteret, hvilket ovariestimulations regime ved ART der er bedst for kvinder med endometriose. For at øge graviditetsraten hos denne patientgruppe har det været antaget (gold standard), at GnRH agonist (lang protokol) evt. med forudgående ovarie supprimering giver det optimale resultat ved fertilitetsbehandling af kvinder med endometriose sammenlignet med behandling med GnRH antagonist (kort protokol).

Valget af GnRH agonist protokol har været begrundet i, at supprimering af endometriose forud for IVF/ICSI giver bedre og flere oocytter, og dermed øger sandsynlighed for at opnå graviditet. Om LBR øges er usikkert. Tillige diskuteres om det er oocyt kvalitet eller endometriereceptivitet, der er problematisk hos kvinder med endometriose.

På grund af usikker evidens og potentielle bivirkninger af lang tids østrogen-supprimering er trenden generelt, at kvinder generelt oftere bliver stimuleret med antagonistbehandling.

Fordele ved GnRH antagonist: ingen østrogendeprivation, kortere stimulation, færre bivirkninger, færre besøg og mere prisvenlig for patienter.

### Evidens

Der foreligger kun et prospektivt randomiseret studie (Pabucca R et al., 2007) som i forhold til CPR viser, at GnRH agonist og GnRH antagonist regimer er ligeværdige til behandling af kvinder med mild - moderat endometriose (grad I-II), samt til kvinder med endometriomer uanset kirurgisk intervention. LBR er ikke rapporteret. Der foreligger ingen sikre data for kvinder med grad III – IV endometriose. To retrospektive studier (Bastu E et al., 2014; Drako-Poulos P et al., 2018) finder ikke statistisk signifikant forskel i CPR eller LBR. Kun et af studierne rapporterer LBR (Drako-Poulos P et al., 2018).

De fleste eksisterende studier er retrospektive, af meget varierende kvalitet og resultaterne er divergerende. Endvidere er nogle af studierne af ældre dato udført efter behandlingstandarder gældende dengang. De fleste studier bruger surrogat-markører som CPR (biokemisk/klinisk) og rapporterer ikke LBR, hvilket er det mest relevante outcome. Stort set ingen studier angiver adverse pregnancy outcomes som graviditeter, der ikke bliver til noget/aborter/missed abortions/ektopiske graviditeter.

Der henvises til bilag 2 hvor de fundne studier er gennemgået.

### Resumé af evidens

### Evidensgrad

Der foreligger ikke evidens for at der er højere CPR ved behandling med GnRH-antagonist vs GnRH-agonist hos kvinder med laparoskopi/laparotomi verificeret grad I-II endometriose. LBR er ikke rapporteret.	Lav (⊕⊕⊖⊖)
---	---------------

### Kliniske rekommandationer

### Styrke

GnRH-antagonist behandling såvel som GnRH-agonist kan anvendes til kvinder med laparoskopi/laparotomi verificeret grad I-II endometriose	↑↑
--	----

### Litteraturliste

1. Pabucca R et al. GnRH agonist and antagonist protocols stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. [Fertil Steril](#). 2007 Oct;88(4):832-9. Epub 2007 Apr 10. Elsevier Inc.
2. Rashid MR et al. GnRH agonist and GnRH antagonist in intracytoplasmic injection cycles. *Med J Malaysia Vol 63 No 2 June 2008*.
3. Rodriguez-Purata J et al. Endometriosis and IVF: are agonists really better? Analysis of 1180 cycles with the propensity score matching. [Gynecol Endocrinol](#). 2013 Sep;29(9):859-62. Epub 2013 Jul 22. *Taylor & Francis Online*.
4. Bastu E et al. Comparison of ovulation induction protocols after endometrioma resection. [JSLS](#). 2014 Jul-Sep; 18(3): e2014.00128.
5. Kolanska K et al. Pregnancy outcomes after controlled ovarian hyperstimulation in women with endometriosis-associated infertility: GnRH-agonist versus GnRH-antagonist. [J Gynecol Obstet Hum Reprod](#). 2017 Nov;46(9):681-686. Epub 2017 Sep 29. Elsevier Inc.
6. Drakopoulos P et al. Does the type of GnRH analogue used, affect live birth rates in women with endometriosis undergoing IVF/ICSI treatment, according to the rAFS stage?. [Gynecol Endocrinol](#). 2018 Oct;34(10):884-889. Epub 2018 Apr 12. *Taylor & Francis Online*.

## PICO-spørgsmål 3

### Problemstilling:

**Er clinical pregnancy rate eller live birth rate højere hos kvinder med klinisk diagnosticeret endometriose, hvis de i forbindelse med assisteret reproduktion (ART) stimuleres med humant Menopause Gonadotropin sammenlignet med rekombinant Follikel Stimulerende Hormon?**

P: Kvinder i ART med klinisk diagnosticeret endometriose

I: Hormonstimulation med hMG

C: Hormonstimulation med rFSH

O: Clinical pregnancy rate eller live birth rate

### Baggrund

Endometriose stimuleres af østrogen, hvorfor målet med medicinsk behandling af sygdommen bl.a. er at nedsætte produktionen af den endogene østrogen. Kontinuerlig p-pille behandling eller langvarig nedregulering med GnRH agonister anvendes til dette formål. Begge præparatgrupper medfører suppresion af produktionen af FSH og LH i hypofysen. Ved samtidig infertilitet og behandling med IVF eller ICSI anbefales det, at starte kontrolleret ovariel hyperstimulation i direkte forlængelse af 6-8 ugers p-pille-behandling eller 3-6 måneders behandling med GnRH agonister (Dunselman GAJ *et al.*, 2014). I de tilfælde tilføres altid eksogent FSH, mens tilførslen af eksogent LH varierer afhængig af præparatvalg. Man kan således overveje, om tilførsel af både FSH og LH i særlig grad er gavnligt for endometriose-patienter, der forud for ART har gennemgået en langvarig nedregulering.

### Evidens

På markedet findes flere forskellige FSH-præparater til stimulationsbehandling. To ofte anvendte er rFSH og hMG, og i de sidste 2 årtier er der publiceret talrige artikler, der sammenligner netop disse to præparater med LBR som primary outcome. Dog findes der for nuværende ikke studier, der specifikt sammenligner stimulation med rFSH og hMG hos en population af kvinder med klinisk diagnosticeret endometriose.

I en meta-analyse (Coomarasamy A *et al.*, 2008) indgik i alt 7 randomiserede studier, hvor alle kvinder (n = 2159) var stimuleret i lang protokol med enten hMG eller rFSH. I 6 af de 7 studier foregik randomiseringen lukket, og 4 studier var "assessor blinded". Studiepopulationen var infertile par af alle årsager fraset PCOS. I 4 af studierne er det noteret, at de har inkluderet endometriose patienter (Andersen AN *et al.*, 2006, EISG 2002, Gordon UD *et al.*, 2001, Kilani Z *et al.*, 2003).

De fandt en signifikant og samlet 4% 's øget chance for live birth til hMG's fordel (95% CI: 1-7%), (RR=1.18, 95% CI: 1.02-1.38). Også CPR var signifikant højere: RR=1.17, 95% CI: 1.03-1.34.

I et Cochrane review (van Wely M *et al.*, 2011) indgik 28 studier og i alt 7339 par. Når rFSH blev sammenlignet med alle urin-deriverede gonadotropiner (hMG, highly purified hMG, purified urinary FSH, highly purified urinary FSH) var der ikke forskel i LBR, men i en subanalyse gjorde man samme fund som Coomarasamy *et al.* I subanalysen indgik 11 studier og 3197 kvinder. I alt 7 af de 11 artikler er sammenfaldende med dem i metanalysen af Coomarasamy *et al.* Man fandt signifikant lavere LBR, når kvinder blev behandlet med rFSH sammenlignet med hMG: OR=0.84, 95% CI 0.72-0.99. I 9 ud af de 11 studier er kvinderne behandlet i lang protokol.

Siden Cochrane reviewet er der publiceret 2 store arbejder (Devroey P *et al.*, 2012) (Karlström PO *et al.*, 2018). Devroey *et al* fandt sammenlignelige LBR når kvinder (n=749) blev stimuleret med enten rFSH eller hMG i en antagonist protokol med obligatorisk single-blastocyst transferering (hhv. 26% og 29% for "pr. protokol populationen" og 26% og 28% i "Intention to treat populationen"). Det skal noteres at der ikke er inkluderet endometriose patienter i dette studie.

I et nyligt retrospektivt arbejde viste Karlström *et al* i en population af 5902 kvinder, at LBR er sammenlignelig ved behandling med hMG og rFSH. Disse kvinder gennemgik i alt 7695 transfereringer langt overvejende på cleavage stage (97%) og primært forudgået af stimulation i lang protokol (n=5746 sv.t. 75%). Blandt kvinderne stimuleret i lang protokol, og hvor der var udført single embryo transfer, var LBR 25.4% i hMG gruppen og 31.1% i rFSH gruppen. Resultatet er signifikant, men efter kontrol for alder i regressionsanalysen var der ingen forskel. En svaghed ved dette studie er det retrospektive design, og det faktum at hMG primært er anvendt hos ældre kvinder eller hos kvinder med en lav ovariereserve.

### Resumé af evidens

### Evidensgrad

For nuværende er der ikke studier der direkte sammenligner stimulation med hMG og rFSH i en population af kvinder med klinisk diagnosticeret endometriose.	NA
I en infertil population (alle diagnoser) giver stimulation med hMG i GnRH-agonist protokol lidt højere CPR og LBR end stimulation med rFSH.	Meget lav (⊕⊕⊕⊕)



I en infertil population (alle diagnoser) giver stimulation med hMG i antagonist protokol ens CPR og LBR sammenlignet med rFSH-stimulation.	Lav (⊕⊕⊕⊕)
---	---------------

**Kliniske rekommandationer****Styrke**

Kvinder med klinisk diagnosticeret endometriose og samtidig infertilitet kan stimuleres som andre kvinder i antagonistprotokol.	√
I GnRH-agonist protokol kan man overveje stimulation med præparater med både FSH og LH aktivitet fremfor præparater med udelukkende FSH aktivitet	√

**Litteraturliste**

- Andersen A.N., Devroey P., and Arce J.C. for the Merit Group. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. *Hum Reprod* 2006; **21**: 3217-3227.
- Balasz J., Penarrubia J., Fabregues F., Vidal E., Casamitjana R., Manau D. et al. Ovarian responses to recombinant FSH or HMG in normogonadotrophic women following pituitary desensitization by a depot GnRH agonist for assisted reproduction. *RBM-online* 2003; **7**: 35-42.
- Bosch E., Vidal C., Laberta E., Simon C., Remohi J., and pellicier A. Highly purified hMG versus recombinant FSH in ovarian hyperstimulation with GnRH antagonists – a randomized study. *Hum Reprod* 2008; **23**: 2346-2351.
- Coomarasamy A., Afnan M., Cheema D., van der Veen F., Bossuyt M.M., and van Wely M. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2008; **23**: 310-315.
- Devroey P., Pellicer A., Nyboe Andersen A., and Arce J.C. (MEGA-SET trial). A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. *Fertil Steril* 2012; **97**: 561-71
- Dunselman G.A.J., Vermeulen N., Becker C., Calhaz-Jorge C., Hooghe T.D., De Bie B. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; **29**: 400-412.
- EISG: The European and Israeli Study group (Diedrich et al). Efficacy and safety of highly purified menotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized, comparative trial. *Fertil Steril* 2002; **78**: 520-525
- Gordon U.D., Harrison R.F., Fawzy M., Hennelly B., and Gordon A.C. A randomized prospective assessor-blind evaluation of luteinizing hormone dosage and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2001; **75**: 324-329
- Hompes P.G.A., Broekmans F., Hoozemans D.A., and Schats R. Effectiveness of highly purified human menopausal gonadotropin vs. recombinant follicle-stimulating hormone in first-cycle in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril* 2008; **89**: 1685-
- Jansen C.A.M., van Os H.C., Out H.J., and Bennink H.J.T.C. A prospective randomized clinical trial comparing recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) and human menopausal gonadotrophins (Humegon) in non-down-regulated in-vitro fertilization patients. *Hum Reprod* 1998; **13**: 2995-2999.
- Karlström P.O., Holte J., Hadziosmanovic N., Rodriguez-Wallberg K.A., and Olofsson J.I. Does ovarian stimulation regimen affect IVF outcome? A two-centre, real-world retrospective study using predominantly cleavage-stage, single embryo transfer. *RBM-online* 2018; **36**: 59-66.
- Kilani Z., Dakkak A., Ghunaim S., Cognigni G.E., Tabarelli C., Parmegiani L., and Filicori M. A prospective, randomized controlled trial comparing purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes. *Hum Reprod* 2003; **18**: 1194-1199.
- Ng E.H.Y., Lau E.Y.L., Yeung W.S.B., and Ho P.C. HMG is as good as recombinant human FSH in terms of oocyte and embryo quality: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2001; **16**: 319-325.
- Rashidi B.H., Sarvi F., Tehrani E.S., Zayeri F., Movahedin M., and Khanafshar N. The effect of HMG and recombinant FSH on oocyte quality: a randomized single-blind clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; **2**: 190-194
- Westergaard L.G., Erb K., Laursen S.B., Rex S., and Rasmussen P.E. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulating hormone in normogonadotropic women downregulated with a gonadotropin-releasing hormone agonist who were undergoing in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. A prospective randomized study. *Fertil Steril* 2001; **76**: 543-

16. van Wely M., Kwan I., Burt A.L., Thomas J., Vail A., Van er Veen F., and Al-Inany HG. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles (Review). Cochrane database of Systematic Reviews 2012. Resumé: *Hum Reprod Update* 2012; **18**: p. 111.

#### PICO-spørgsmål 4

##### Problemstilling:

**Er der højere clinical pregnancy rate eller live birth rate hos kvinder med klinisk diagnosticeret endometriose, som gennemgår frisk ET versus FET?**

P : Kvinder i ART med klinisk diagnosticeret endometriose

I : Transferering af optøede embryoer

C : Transferering af friske embryoer

O : Clinical pregnancy rate eller live birth rate

Der er meget få studier, der har undersøgt CPR/LBR hos kvinder med endometriose ved oplægning i FET versus frisk cyklus. Et kohortestudie (Bourdon *et al* 2018) inkluderede 135 kvinder med oplægning i FET samt 135 kvinder med oplægning i frisk cyklus. Der fandtes højere CPR (37% vs. 29%,  $p = 0.24$  og LBR (29% vs. 16%,  $p = 0.025$ ) ved oplægning i FET sammenholdt med frisk cyklus efter første transferering. Abortraten efter første transferering var hhv. 16% og 39% for oplægning i FET vs. frisk cyklus. Den kumulative CPR og LBR var defineret som andelen af gravide kvinder efter første transferering eller efterfølgende transferinger, det vil sige både FET behandlinger og oplægning i frisk cyklus.

Disse tal er misvisende, da man blander resultaterne for frisk og frysebehandling (kumulativ CPR 43% vs. 30%  $p = 0,047$ , kumulative LBR 30% vs. 16%,  $p. 0.012$ ).

I artiklerne angives desuden OR for kumulativ ongoing pregnancy rate, hvor man sammenholder FET versus frisk behandling. Ikke-justeret OR 1.94 (95%CI 1.19-3.18) og justeret OR 1.76 (95%CI 1.06-2.29) (der er justeret for mandlig infertilitet, operation for endometriose, AMH < 1.5 ng/ml, stimulationsprotokol, total dosis gonadotropin, antal oocytter aspireret og FET eller frisk transferering hvoraf man normalt ikke vil korrigere for sidstnævnte, da det netop er det man undersøger). Svagheder ved studiet er, at det ikke er et RCT dvs. beslutningen om FET vs. frisk cyklus er en beslutning mellem patient og læge. Desuden er endometriosediagnosen ikke laparoskopisk verificeret for alle kvinderne, men er stillet ved en blanding af ultralyd, MR og laparoskopi.

Et retrospektivt studie af Mohamed *et al* har undersøgt kvinder med endometriose og fandt, at der ikke er forskel på LBR (16.9% vs. 19.5%,  $p = ns$ ), CPR (18.2% vs. 20.2%,  $p = ns$  og miscarriage rate (1.4% vs. 0.7%,  $p = ns$ ) for transferering i hhv. FET cyklus og frisk cyklus (Mohamed *et al.*, 2011). Kvinderne var forud for behandlingen nedreguleret med GnRH agonist i både fryse og frisk cyklus.

##### Konklusion

Den sparsomme litteratur af ringe kvalitet viser divergerende resultater (for detaljer se bilag 4), og man kan på denne baggrund ikke konkludere, om det er bedst at transferere i FET frem for frisk cyklus. Beslutning om transferering i FET eller frisk cyklus må derfor bero på individuel vurdering, som i øvrigt er gældende for IVF behandling.

##### Resumé af evidens

	Evidensgrad
Der findes ikke evidens for højere graviditetsrater ved oplægning i frysecyklus frem for frisk cyklus hos kvinder med endometriose.	Lav (⊕⊕⊖⊖)

##### Kliniske rekommandationer

	Styrke
Oplægning af embryoer hos kvinder med endometriose kan foretages i såvel frisk som frysecyklus.	↑

### Litteraturliste

1. Bourdon M, Santulli P. The deferred embryo transfer strategy improves cumulative pregnancy rates in endometriosis-related infertility: A retrospective matched cohort study. Plos one 2018; 13:e0194800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194800>.
2. Mohamed AMF, Spyridon C. Live birth rate in fresh and frozen embryo transfer cycles in women with endometriosis. European Journal of obstetrics and gynecology and Reproductive Biology 2011; 156: 177-180. Elsevir Inc.
3. Evans J: “Fresh versus frozen embryo transfer: backing clinical decisions with scientific and clinical evidence” Hum Reprod Update. 2014 Nov-Dec;20(6):808-21. doi: 10.1093/humupd/dmu027. Epub 2014 Jun 10.

## PICO-spørgsmål 5

### Problemstilling:

**Er der højere clinical pregnancy rate eller live birth rate hos kvinder med verificeret adenomyose, som gennemgår frisk ET versus FET?**

P: Kvinder med adenomyose, verificeret ved enten ultralyd eller MR-scanning, der behandles med assisteret reproduktion.

I: Transferering af optøede embryoner

C: Transferering af friske embryoner

O: Clinical pregnancy rate eller live birth rate

### Baggrund

Adenomyose er en østrogenafhængig benign sygdom, hvor endometrie-glandler og -stroma findes i myometriet, der danner hyperplasi og fibrose, hvilket kan give dysmenorré, menorrhagi og påvirket fertilitet. Patogenesen er ikke klarlagt, men de nuværende hypoteser er metaplasi, invasion af basal cellerne fra endometriet eller traume som f.eks. sectio cesarea (García-Solares *et al.*, 2018). Prævalensen er stigende med alder og paritet og rapporteres i den infertile population til ca. 23% (Puente *et al.*, 2016). Det er ikke muligt at trække danske tal, da adenomyose ikke har en særskilt diagnosekode.

Et nyt systematisk review med metaanalyse bekræfter to tidligere reviews: Adenomyose har afgørende betydning for patienter i ART behandling, hvor det nedsætter implantationen (OR 0.56, 95%CI 0.39-0.8 og CPR (OR 0.57 95%CI 0.43-0.76) og øger abortraten (OR 3.4, 95%CI 1.41- 8.65) mens antallet af oocytter, MII oocytter og FSH-forbrug ikke er signifikant ændret (Dueholm, 2017; Younes and Tulandi, 2017; Horton *et al.*, 2019). De fundne kliniske studier er rapporteret i tabelform i bilag 5.

For at undersøge om det supra-fysiologiske høje østrogenniveau under stimulationsbehandling er afgørende for implantationen og CPR ved adenomyose, vil vi undersøge, om man bør anbefale transferering af frosne-optøede embryoner (FET) frem for frisk embryo transfer (ET) til denne patientgruppe.

### Evidens

Kun ét studie af Park *et al.* 2016 sammenligner direkte FET og frisk ET med et retrospektivt design (Park *et al.*, 2016).

Der er inkluderet 241 patienter med adenomyose, diagnosticeret ved 2D ultralyd efter følgende kriterier:

- Subjektiv forstørrelse af corpus uteri.
- Asymmetrisk fortykkelse af myometriets for- eller bagvæg,
- Heterogenitet i myometriet eller hypogene stria.
- Utydelig endometrie-myometrie overgang.

Behandlingen er delt i 3 grupper: To grupper med frisk ET med eller uden forbehandling med GnRH-a i 2-3 måneder før stimulation og dag 3 transferering med 1-4 embryoner, og en FET-gruppe, hvor alle blev GnRH-a behandlet efterfulgt af hormonsubstitueret-FET.

Patienterne i de tre grupper er sammenlignelige i forhold til alder, BMI og FSH-basalværdi.

#### Konklusion

Der ses en ikke signifikant højere CPR i FET cyklus i forhold til frisk ET med og uden GnRH, og der er flere kritikpunkter til studiet, der begrænser kvaliteten: Patienterne indgår i flere cykli, CPR er defineret som ultrasonisk gestationssæk i uge 5 og abortraten er væsentlig højere i FET gruppen. Der bliver transfereret et højt antal embryoner af ukendt kvalitet og antallet af gemelli graviditeter rapporteres ikke. Disse forhold gør, at den eksterne validitet til danske forhold begrænses.

Risikoen for bias vurderes relativt høj pga. det retrospektive design og manglende præcision af diagnosen, hvor mindre udtalt sygdom ikke bliver diagnosticeret.

Evidensen i studiet graderes til lav ⊕⊕ pga. det retrospektive design og nedgraderes pga. metodologiske problemer.

#### Park et al 2016 (Retrospektivt)

	Frisk ET + GnRH-a	Frisk ET - GnRH-a	FET+ GnRH-a	P values
<b>Patienter/cykli</b>	116/147	87/105	38/43	
<b>Number of transferred embryos</b>	2.7±1.1	2.9±1.1	3.4±0.6	NS
<b>Clinical Pregnancy Rate</b>	25.2%	30.5%	39.5%	NS
<b>Miscarriage rate</b>	6.1%	9.5%	13.9%	NS

Resumé af evidens	Evidensgrad
Der foreligger ikke prospektive studier, der specifikt undersøger kvinder med verificeret adenomyose, som gennemgår frisk ET versus FET	NA
I et retrospektivt studie ses en trend mod højere CPR efter FET i forhold til frisk ET, begge forudgået af GnRH-agonist behandling (Park et al. 2016).	Lav (⊕⊕⊖⊖)

#### Kliniske rekommandationer

#### Styrke

Totalfrys af embryoner og efterfølgende FET med eller uden GnRH-a-forbehandling kan ikke anbefales rutinemæssigt frem for frisk ET hos patienter med adenomyose.	√
--	---

#### Litteraturliste

1. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. Acta Obstet Gynecol Scand 2017;96:715–726.
2. García-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans M-M. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? Fertility and sterility 2018;109:371–379.
3. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li TC, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2019;25:593–633.

4. Park CW, Choi MH, Yang KM, Song IO. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Clin Exp Reprod Med* 2016;43:169.
5. Puente JM, Fabris A, Patel J, Patel A, Cerrillo M, Requena A, Garcia-Velasco JA. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol* 2016;14:60.
6. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *FNS* 2017;108:483–490.e483. Elsevier Inc.

## PICO-spørgsmål 6

### Problemstilling

**Er der evidens for, at behandling i frisk stimulation med forøget dosis af progesteron hos kvinder med klinisk diagnosticeret endometriose i ART giver højere graviditets- og fødselsrater sammenlignet med behandling med standard dosis progesteron i lutealfasen?**

P: Kvinder i ART med klinisk diagnosticeret endometriose

I: Højere dosis vaginal progesteron

C: Standard dosis vaginal progesteron

O: Clinical pregnancy rate eller live birth rate

### Baggrund

Tidligere studier har tydet på, at kvinder med endometriose har lavere graviditets- og fødselsrater efter assisteret reproduktion sammenlignet med andre diagnoser (Barnhart et al. 2002), hvilket dog ikke kunne bekræftes i et nyere, stort amerikansk databasestudie (Stern et al. 2013). I et nyligt systematisk review fandt man reduceret CPR (OR 0.85, CI 0.74–0.98,  $P = 0.02$ ;  $n = 29$ ), men ingen forskel i LBR ( $n = 16$ ) eller abortrate ( $n = 17$ ) ved endometriosepatienter efter behandling med ART (Horton et al. 2019). Progesteron er en del af vanlig lutealfasestøtten under ART grundet afsmittende effekt af hormonpåvirkningen under stimulationsfasen. Progesteron-resistens er foreslået som medvirkende faktor ved endometriose-relateret -infertilitet (Lessey and Kim 2017), men denne mekanisme er omdiskuteret (Miravet-Valenciano, Ruiz-Alonso et al. 2017). For at øge chancen for graviditet er det nogle steder praksis at øge progesteron dosis i lutealfasen hos kvinder med endometriose. Evidensen for denne praksis er uklar.

### Evidens

Der er ikke fundet artikler, der direkte undersøger effekten af progesterondosis til lutealfase støtte hos kvinder med endometriose i behandling med assisteret reproduktion. Hverken ESHREs endometriose guideline (2013) eller ASRMs The Practice Committee (2012) om endometriose behandler emnet. Et Cochrane review om lutealfase støtte generelt (van der Linden et al. 2015) fandt ingen forskel i graviditets eller fødselsrater ved sammenligning af lav (<100 mg) med høj (>100 mg) dosis vaginal progesteron, (low-dose vs high-dose vaginal: OR 0.97, 95% CI 0.84 to 1.11 (5 RCTs, 3720 kvinder, moderat-kvalitet evidens)\*. Tre af studierne rapporterede LBR, 2 studier rapporterede CPR. Konklusionen blev ikke påvirket af at begrænse analysen til studier kun med LBR. Der blev typisk sammenlignet forskellige former for produkter\* Et nyligt systematisk review med 18 RCTs konkluderer ligeledes, at der ikke kan påvises signifikante forskelle mellem forskellige typer, dosering og administrationsformer, lav eller høj dosis. samt at de forskellige regimer kan erstatte hinanden (Child et al. 2018). Kun et enkelt af de inkluderede studier evaluerede dog dosering direkte (300 mg versus 600 mg Utrogestan), resten sammenlignede som i Cohrane forskellige produkter. Den mest brugte dosis for administrationsform for vaginal administrering i en større international spørgeskema undersøgelse var vaginal tabletter 600 mg/d (69.3 %; 103/119). Lavere dosis på 200 or 400 mg/d blev ordineret af 10.7% (16/119) af lægerne. Alle disse doser er højere end de doser der er undersøgt i de systematiske reviews. Baseret på god klinisk praksis og empiri anbefaler ESHREs guideline 600 mg fordelt på 3 doser a 200 mg, hvis det administreres vaginalt (se tabel herunder fra ESHRE guideline for andre tilsvarende præparatyper)

The dosing of natural progesterone has evolved empirically, usually dosages used include: 50 mg once daily for intramuscular progesterone 25 mg once daily for subcutaneous progesterone 90 mg once daily for vaginal progesterone gel 200 mg three times daily for micronized vaginal progesterone in-oil capsules	GPP
---	-----

Der er store regionale forskellige på dosering af lutealfase støtte i Danmark. Det er udenfor formålet med denne guideline at anbefale et regime frem for et andet. Ift endometriose-patienter, anbefales det at behandle kvinder med endometriose med samme dosis progesteron som kvinder i behandling med assisteret reproduktion af andre årsager i henhold til de enkelte klinikers retningslinier, da der ikke entydigt kan argumenteres for at, progesteronresistens er medvirkende faktor ved endometriose.

**Resume af evidens** **Evidensgrad**

Der foreligger ikke studier, der specifikt behandler progesterondosis ved lutealfase støtte hos kvinder med endometriose.	NA
Der er ikke forskel i graviditets- eller fødselsrater ved sammenligning af lav (<100 mg) med høj (>100 mg) vaginal dosis progesteron i lutealfasen hos infertile kvinder generelt.	Moderat (⊕⊕⊕⊖)

**Kliniske rekommandationer** **Styrke**

Det anbefales at behandle kvinder med endometriose med samme dosis progesteron som andre kvinder i behandling med assisteret reproduktion af andre årsager.	√
---	---

\*sammenligning af doser i de fem studier: 1) suppositorer 200 ell 400 mg x3 vs gel 90 mg, 2) Crinone 8% x1 vs Crinone 8% x2, 3) Crinone 8% vs 100 mg kapsel x 2 eller 3, 4) Crinone 8% vs 200 mg kapsel x3, 5) Crinone 8% vs 200 mg suppositorier

*Litteraturliste*

- Barnhart, K., R. Dunsmoor-Su and C. Coutifaris (2002). "Effect of endometriosis on in vitro fertilization." *Fertil Steril* **77**(6): 1148-1155.
- Child, T., S. A. Leonard, J. S. Evans and A. Lass (2018). "Systematic review of the clinical efficacy of vaginal progesterone for luteal phase support in assisted reproductive technology cycles." *Reprod Biomed Online* **36**(6): 630-645.
- Horton, J., M. Sterrenburg, S. Lane, A. Maheshwari, T. C. Li and Y. Cheong (2019). "Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis." *Human Reproduction Update* **25**(5): 593-633.
- Lessey, B. A. and J. J. Kim (2017). "Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, and let me show you why." *Fertil Steril* **108**(1): 19-27.
- Miravet-Valenciano, J., M. Ruiz-Alonso, E. Gomez and J. A. Garcia-Velasco (2017). "Endometrial receptivity in eutopic endometrium in patients with endometriosis: it is not affected, and let me show you why." *Fertil Steril* **108**(1): 28-31.
- Stern, J. E., M. B. Brown, E. Wantman, S. K. Kalra and B. Luke (2013). "Live birth rates and birth outcomes by diagnosis using linked cycles from the SART CORS database." *J Assist Reprod Genet* **30**(11): 1445-1450.
- van der Linden, M., K. Buckingham, C. Farquhar, J. A. Kremer and M. Metwally (2015). "Luteal phase support for assisted reproduction cycles." *Cochrane Database Syst Rev*(7): Cd009154.
- Di Guardo F, Midassi H, Racca A, Tournaye H, De Vos M, Blockeel C. "OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI ESHRE guideline 2019, Luteal Phase Support in IVF: Comparison Between Evidence-Based Medicine and Real-Life Practices." *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Aug 18;11:500. doi: 10.3389/fendo.2020.00500. PMID: 33013681; PMCID: PMC7461775.)

## PICO-spørgsmål 7

### Problemstilling

**Er der højere clinical pregnancy rate eller live birth rate, hvis kvinder med endometriose gennemgår FET i naturlig cyklus versus hormonsubstitueret cyklus?**

P: Kvinder i ART med klinisk diagnosticeret endometriose

I: Transferering af optøede embryoner i naturlig cyklus

C: Transferering af nedfrosne og optøede embryoner i hormonsubstitueret cyklus

O: Clinical pregnancy rate eller live birth rate

FET kan foregå i naturlig cyklus eller hormonsubstitueret cyklus. Ved den hormonsubstituerede cyklus forsøges den endokrine profil fra den naturlige cyklus efterlignet. Ved oplægning i naturlig cyklus, er det den endogene hormonproduktion, som forbereder endometriet forud for implantation.

### Evidens

Det var ikke muligt at finde studier, der specifikt sammenlignede FET behandling i naturlig versus hormonsubstitueret cyklus hos kvinder med endometriose.

### Resume af evidens

### Evidensgrad

Der findes ikke evidens for at anbefale FET behandling i naturlig cyklus frem for hormonsubstitueret.	NA
---	----

### Kliniske rekommandationer

### Styrke

FET i naturlig cyklus såvel som hormonsubstitueret cyklus kan benyttes til kvinder med endometriose og regelmæssig cyklus.	√
Kvinder med uregelmæssig cyklus og endometriose anbefales FET i hormonsubstitueret cyklus.	√

### Litteraturliste

[https://fertilitetsselskab.dk/wp-content/uploads/2019/04/FET\\_14.1.19\\_Til-hj.siden\\_.pdf](https://fertilitetsselskab.dk/wp-content/uploads/2019/04/FET_14.1.19_Til-hj.siden_.pdf)

## Bilag

### BILAG 1

#### PICO 1: Er clinical pregnancy eller live birth rate højere, hvis kvinder med klinisk diagnosticeret endometriose gennemgår standard-lang versus ultra-lang protokol?

Characteristics of included studies [ordered by study ID]

##### **Dicker 1992**

Methods Patients randomly and sequentially allocated.

Method of randomization not stated.

No blinding or placebo.

Main outcome measures: ongoing pregnancy rate, clinical pregnancy rate and biochemical pregnancy rate

Participants 67 infertile women with severe endometriosis (AFS classification) diagnosed by laparoscopy including: 35 women received GnRH agonist and 32 controls. Mean age 32 (SD=4) and 31 years (SD=5)

Interventions Women in the study group received monthly injections of GnRH agonist, 3.2 mg D-Trp LHRH agonist microcapsules (Decapeptyl, Ferring, Kiel, Germany), for 6 months before IVF; control patients (controls) received no treatment prior to IVF.

Controlled ovarian stimulation was achieved by the administration of pure FSH (Metrodin; Serono Laboratories, Randolph, MA, USA) combined with human menopausal gonadotrophin (Pergonal, Serono Laboratories) started on day 3 of the cycle in both groups

Outcomes Day 3 FSH, mid luteal phase E2 and progesterone levels, mean number of HMG ampoules, number and classification of oocytes retrieved, fertilization and cleavage rate, rate (incidence) of embryo transfer, preclinical (biochemical) pregnancy rate, clinical pregnancy rate, viable pregnancy rate.

No maximum number of cycles is defined in the protocol: the 35 women on the treatment group underwent 48 cycles, whereas the 32 women on the control underwent 51 cycles

Risk of bias

Bias Authors' judgement Support for judgement

Allocation concealment? Unclear risk B - Unclear

##### **Rickes 2002**

Methods Computer randomization in blocks of six.

Patients allocated to 2 main treatment groups and 4 subgroups based on type of ART and disease stage. Women without fallopian tube disease who had optimum mobility of the tube around the ipsilateral ovary had IUI and were excluded.

No blinding.

Participants 110 infertile women with stage II to IV endometriosis, according to the revised ASRM classification, diagnosed by videolaparoscopy and had surgical treatment for the disease, subsequently 55 patients received 6 months of GnRH agonist therapy before ART (28 had IVF/ICSI, 27 had IUI) and 55 received no therapy before ART (19 had IVF/ICSI, 36 had IUI), 10 patients dropped out of the study (3 in the study group and 7 in the control group) but were included in the analysis.

Exclusion criteria were lack of desire to conceive, age older than 40 and azoospermia of the male partner

Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis (ICSI performed with testicular sperm).

There were no significant differences between both groups regarding the mean age, duration of infertility, ratio of primary to secondary infertility, mean stage of endometriosis or mean endometriosis score



Interventions Treatment group: monthly injections of goserelin 3.6 mg (Zoladex, AstraZeneca, Wedel, Germany) started 3 days after surgery for a total of 5 to 6 cycles. Ovarian stimulation was started exactly 2 weeks after the last depot injection by giving daily injections of recombinant FSH (Gonal-F; Serono, Rome, Italy), 150 to 300 IU.

Control group: down regulation with daily SC injections of 0.1 mg of GnRH agonist (Decapeptyl 0.1; Ferring, Kiel, Germany) started on cycle day 18 and ovarian stimulation (with recombinant FSH) started on day 3 of the new cycle

Outcomes Pregnancy rate.

A maximum of three IVF/ICSI cycles were included.

Risk of bias

Bias Authors' judgement Support for judgement

Allocation concealment? Unclear risk B - Unclear

### **Surrey 2002**

Methods Multi-center (3 center's) study, computer-generated randomization.

Method of allocation concealment not stated.

No blinding or placebo.

Participants 51 infertile patients with endometriosis diagnosed by laparoscopy or laparotomy within 60 months of cycle initiation (range 2 to 55 months): 25 received GnRH agonist for 3 months before IVF/ICSI and 26 controls received no GnRH agonist before IVF/ICSI.

The authors reported no significant differences between both groups in terms of age, early follicular phase serum FSH or oestradiol level, interval between the most recent surgical intervention and cycle onset, surgical technique used or endometriosis score. However, a significantly greater proportion of women receiving the GnRH agonist had stages III and IV endometriosis (revised ASRM classification) compared to the control group.

Exclusion criteria were an early follicular phase serum FSH >12 mIU/ml and evidence of ovarian endometrioma

Interventions Study group: IM injections of 3.75 mg leuprolide acetate (LupronDepot, TAP Pharmaceuticals, Waukegan, IL) every 28 days for a total of 3 injections. After 30 to 45 days of the last injection leuprolide acetate (TAP Pharmaceuticals) 0.5 to 1.0 mg/d SC was started and given for 10 days. The dose of GnRh agonist was then reduced to 0.25-0.50 mg/d and gonadotrophin stimulation started. Control group: GnRh agonist started 0.5 - 1.0 mg/d SC during the mid-luteal phase. Once gonadotrophin suppression was confirmed, the dose was reduced to 0.25 to 0.5 mg/d SC and exogenous gonadotrophin stimulation was initiated

Outcomes Dose of HMG required, number of days of HMG stimulation, number of oocytes obtained, fertilization rate, number of embryos transferred, ongoing pregnancy rate, implantation rate per cycle started, implantation rate per embryo transfer procedure.

Main outcome measures were the clinical pregnancy rate, the implantation rate and the biochemical pregnancy rate.

Only one cycle was included for each woman.

Notes Attempted to contact author about this study. A reply including useful additional information was received

Risk of bias

Bias Authors' judgement Support for judgement

Allocation concealment? Unclear risk B - Unclear

### **Cochrane studie fra nov. 2019 (Georgiou et al)**

Her findes hos IVF/ICSI patienter (N = 640) ikke sikker evidens for at lang tids nedregulering med GnRH agonist øger hverken mean antal oocytter, antal embryoner eller LBR sammenlignet med ingen nedregulering.

Studiet finder: Live birth rate (RR 0.48, 95% CI 0.26 to 0.87; 1 RCT, n = 147; I 2 kan ikke beregnes; meget lav kvalitet af evidens) eller komplikationsrate (Peto OR 1.23, 95% CI 0.37; to 4.14; 3 RCTs, n = 318; I 2 = 73%;

meget lav kvalitet af evidens). Desuden kan de ikke sikkert se øgning af clinical pregnancy rate (RR 1.13, 95% CI 0.91 to 1.41; 6 RCTs, n = 552, I<sup>2</sup> = 66%; meget lav kvalitet af evidens). Ej heller sandsynligheden for flerfoldgraviditet (Peto OR 0.14, 95% CI 0.03 to 0.56; 2 RCTs, n = 208, I<sup>2</sup> = 0%; meget lav kvalitet af evidens), miscarriage rate (Peto OR 0.45, 95% CI 0.10 to 2.00; 2 RCTs, n = 208; I<sup>2</sup> = 0%; meget lav kvalitet af evidens), mean antal oocytter (MD 0.72, 95% CI 0.06 to 1.38; 4 RCTs, n = 385; I<sup>2</sup> = 81%; meget lav kvalitet af evidens) eller mean antal embryoner (MD -0.76, 95% CI -1.33 to -0.19; 2 RCTs, n = 267; I<sup>2</sup> = 0%; meget lav kvalitet af evidens).

**Cao et al, 2020 (meta-analyse):**

A total of 21 studies in compliance with the standard literature were included, and RCT and non-RCT studies were analyzed separately. This meta-analysis showed that the GnRH-a ultra-long protocol could improve the clinical pregnancy rate of infertile patients in RCT studies, especially in patients with stages III–IV endometriosis (RR = 2.04, 95% CI: 1.37~3.04, P < 0.05). However, subgroup analysis found the different down-regulation protocols provided no significant difference in improving clinical outcomes in patients with endometriosis in the non-RCT studies. Conclusion: This study suggests that the GnRH-a ultra-long protocol can improve the clinical pregnancy rate of the patients with stages III–IV endometriosis in RCT studies. Although it is generally believed that the results of RCT are more reliable, the conclusions of the non-RCT studies cannot be easily neglect, which let us draw conclusions more cautious

## BILAG 2

**PICO 2: Er der højere clinical pregnancy rate eller live birth rate hvis kvinder med laparoskopi/laparotomi verificeret endometriose grad I og II gennemgår lang versus kort protokol?**

Tabel:1

	Forfatter	Tidsskrift	År	Design	N	Konklusion
1.	Pabucca R	Fertil Steril	2007	Prospektivt randomiseret studie	n=246 patienter, delt i 3 grupper: n=98 (mild til moderat endometriose) n= 81 (kirurgisk behandlet endometriomer) n= 67 (endometriomer) I alle grupper, randomisering til GnRH agonist eller GnRH antagonist behandling, ICSI	GnRH agonist og GnRH antagonist regime er lige-værdige til behandl. af kvinder med endometriose samt til kvinder med endometriomer, hvad angår CPR. LBR er ikke rapporteret.
2.	Rashid MR	Med J Malaysia	2008	Retrospektivt studie	n=200 infertile par, hvoraf n=44 med endometriose, hvoraf n=29, GnRH agonist n=15, GnRH antagonist	CPR pr. transferering: 16,3% for GnRH agonist - 20,6% for GnRH antagonist regime. Ingen statistisk signifikant forskel.
3.	Rodriguez-Purata J	Gynecol Endocrinol	2013	Retrospektivt studie	n=1180 med endometriose opdelt i 3 grupper efter propensity score.	Ingen forskel, GnRH agonist og GnRH antagonist vurderes ligeværdige, målt på CPR.
4.	Bastu E	JSLs	2014	Retrospektivt studie	n=86 med grad III - IV endometriose, inddelt i to grupper: n= 44, GnRH agonist n= 42, GnRH antagonist	Ingen forskel i biokemisk graviditet og CPR.
5.	Kolanska K	J Gynecol Obstet Reprod	2017	Retrospektivt studie	n=218 (284 cykli, frisk+frysecyklus), hvoraf n=165, GnRH agonist n=119, GnRH antagonist	Ingen forskel i den kumulative PR og LBR. GnRH-agonist protokol resulterede i signifikant højere CPR og LBR ved fresh embryo transfer.
6.	Drakopoulos P	Gynecol Endocrinol	2018	Retrospektivt studie	n=386, hvoraf n=117, endometrioses grad I-II	Ingen forskel i CPR eller LBR.

					n=269, endometriose grad III-IV Hver gruppe inddelt i GnRH agonist versus GnRH antagonist	
--	--	--	--	--	--	--

**Pabuccu et al. 2007:** Prospektivt randomiseret studie, 2002 – 2006, n=246 patienter (246 cykli) delt i 3 grupper, computer genereret randomisering til GnRH agonist eller GnRH antagonist behandling, ICSI, gennemsnitlig alder 30,9±4,1 år. CPR var 31,2% og 30% for hhv. GnRH agonist og GnRH antagonist regime.

Gruppe 1: n = 98; (GnRH agonist, n=48 og GnRH antagonist n= 50), kvinder med klinisk diagnostiseret endometriose stadium I-II. CPR var 31,2% og 30% for hhv. GnRH agonist og GnRH antagonist regime, p=1  
Gruppe 2: n = 81; (GnRH agonist, n=41 og GnRH antagonist n= 40), opereret for endometriom og havde ikke endometriomer på inklusions tidspunktet. CPR var 39% og 27,5% for hhv GnRH agonist og GnRH antagonist regime, P=0.38

Gruppe 3: n = 67; (GnRH agonist, n=33 og GnRH antagonist n= 34), kvinder med uni- eller bilaterale endometriomer, aldrig opereret.

CPR var 24,2% og 20,5% for hhv GnRH agonist og GnRH antagonist regime, p=0,9

Konklusion: I forhold til CPR er GnRH agonist og GnRH antagonist regime lige værdige til behandling af kvinder med mild - moderat endometriose samt til kvinder med endometriomer uanset evt. kirurgisk intervention. LBR er ikke rapporteret.

**Rashid MR et al. 2008:** Retrospektivt studie, 2003 – 2006, n=200 blandede par med endometriose (n=44), tuba og mandlig faktor, kvindernes gennemsnitlige alder 35, 1, ±4,7, 50% af kvinderne var ≥ 35 år, IVF/ICSI.

CPR pr. transferering var 16,3% for GnRH agonist og 20,6% for GnRH antagonist regime , ingen statistisk signifikant forskel blandt nogen af grupperne. Outcome bl.a. CPR. LBR er ikke rapporteret.

Konklusion: Ingen forskel

**Rodriguez-Purata et al. 2013:** retrospektivt studie, 2000 – 2010, n=1180 patienter (1180 cycli), endometriose grad 1 – 4 diagnostiseret ved UL eller kirurgi (72% laparoskopieret), gennemsnitlig alder 35 år, IVF/ ICSI, embryo transfer (ET) dag 2-3, 3 grupper delt op efter propensity score.

Outcome: pregnancy rate pr. cyklus.

Pregnancy rate pr. ET, GnRH agonist versus GnRH antagonist hhv. 44,3% og 27%.

Gruppe A (mean age 32,7±0,3; AFC 13,7 ±0,6) 41,9% i GnRH agonist gruppen versus 30% i GnRH antagonist (p=0,475)

Gruppe B (mean age 35,5±0,2; AFC 7,5 ±0,2) 39,7% i GnRH agonist gruppen versus 36,4% i GnRH antagonist (p=0,777)

Gruppe C (mean age 39,5±0,3; AFC 4,5 ±0,2) 15,4% i GnRH agonist gruppen versus 18,9% i GnRH antagonist (p=0,716)

Konklusion: Ingen forskel

**Bastu Ercan et al. 2014:** Retrospektivt studie, 2002 - 2012. n=86, kvinder med grad III – IV endometriose som har fået fjernet endometriomer ved lapaskopi. IVF/ICSI inden for 6 mdr. efter operation. Alder 18 – 39 år.

Delt op i 2 grupper hhv. GnRH agonist protokol n=44 og GnRH antagonist protokol n=42.

Outcome: biokemisk graviditet, CPR (ongoing graviditet bekræftet ved UL).

Signifikant flere MII oocytter og grad 1 embryoner hos gruppen i GnRH agonist protokol men ingen signifikant forskel i biokemiske graviditeter (25% vs. 21,4%; p=0,269) og ongoing pregnancy rates pr. patient (20,5% vs 19,1%; p=0,302).

Konklusion: Ingen forskel

**Kolanska et al. 2017:** retrospektivt studie, 2013 – 2015, n=218, cykli=284, 165 cykli med GnRH agonist og 119 med GnRH antagonist protokol. GnRH-agonist gruppen var forbehandlet med GnRH-agonist i mindst 3 uger og antagonist gruppen havde fået p-piller i 6 uger.

Analyse pr. påbegyndt cyklus, fresh embryo transfer: PR (25% vs 13%; p=0.02) og LBR (18% vs 8%; p=0,04) pr. påbegyndt cyklus var signifikant højere i agonist gruppen.

Analyse pr. cyklus med embryo transfer: Ingen forskel i PR i begge grupper (29% vs 17%; p=0,053) men der var højere LBR i agonist gruppen (22% vs 10%, p=0,02).

Kumulativ CPR og LBR efter frisk+frysecykli var ens blandt begge grupper (29% vs 18%;  $p=0,1$ )(24% vs 18%;  $p=0,3$ )

Konklusion: Ingen forskel i den kumulative (frisk+frysecyklus) PR og LBR.

GnRH-agonist protokol resulterer dog i højere CPR og LBR ved fresh embryo transfer.

**Drakopoulos et al 2018:** observationel retrospektiv kohorte studie.  $n=386$  patienter. Delt op i 2 grupper hhv. kvinder med endometriose grad I-II ( $n=117$ ) og endometriose grad III-IV ( $n=269$ ). Hver gruppe blev yderligere opdelt i 2 grupper, kvinder der fik GnRH agonist versus GnRH antagonist. Outcome: LBR.

Gruppen med grad I-II endometriose: Ingen signifikant forskel i CPR (50% vs. 36%;  $p=0,14$ ) eller LBR (42,8% vs. 26,7%;  $p=0,07$ )

Gruppen med endometriose grad III-IV: Ingen statistisk signifikant forskel i CPR (34,3% vs. 32,5%;  $p=0,7$ ) eller LBR (27,3 vs. 23,8;  $p=0,5$ ).

Konklusion: Ingen forskel

BILAG 3

**PICO 3: Er clinical pregnancy rate eller live birth rate højere hos kvinder med klinisk diagnosticeret endometriose, hvis de i forbindelse med assisteret reproduktion (ART) stimuleres med humant Menopause Gonadotropin sammenlignet med recombinant Follikel Stimulerende Hormon ?**

Oversigt over de 7 studier der indgår i meta-analysen af Coomasamy *et al.*, 2008 samt yderligere 4 studier der indgår i Cochrane reviewet af van Wely *et al.*, 2012.

\*Arbejder indgår i både meta-analysen og Cochrane reviewet.

Forfatter	Tidsskrift	År	Design	N	Konklusion
<i>Coomarasamy</i>	<i>Hum Reprod</i>	<i>2008</i>	<i>Meta-analyse af de 7 studier nedenfor:</i>	<i>N=2159 Lang beh. hMG vs. rFSH</i>	<i>Signifikant højere CPR og LBR ved hMG end rFSH</i>
Andersen* (Merit trial) Sponsor: Ferring	Hum Reprod	2006	RCT Concealed Blindet studie	N=731 (Heraf max 72 med endometriose gr.I/II) Lang beh. hMG vs. rFSH	Ingen signifikant forskel i LBR eller CPR
Balasz* Sponsor: ukendt	Reprod Biomed Online	2003	RCT Blindet studie	N=50 Lang beh. hMG vs. rFSH	Ingen signifikant forskel i LBR eller CPR
EISG* (Diedrich) Sponsor: Ferring	Fertil Steril	2002	RCT Concealed Ikke blindet	N=781 (Heraf 17 med endometriose) Lang beh. hMG vs. rFSH	Ingen signifikant forskel i LBR eller CPR
Gordon* Sponsor: Uoplyst	Fertil Steril	2001	RCT Concealed Blindet studie	N=128 (Heraf 21 med endometriose) Lang beh. hMG vs. rFSH	Ingen signifikant forskel i LBR eller CPR
Kilani* Sponsor: Ferring	Hum Reprod	2003	RCT Concealed Ikke blindet	N=100 Heraf ukendt antal med endometriose) Lang beh. hMG vs. rFSH	Ingen signifikant forskel i LBR eller CPR
Ng* Sponsor: Uoplyst	Hum Reprod	2001	RCT Concealed Ikke blindet	N=40 Lang beh. hMG vs. rFSH	Ingen signifikant forskel i LBR eller CPR
Westergaard* Sponsor: Ferring	Fertil Steril	2001	RCT Concealed Ikke blindet	N=379 Lang beh. hMG vs. rFSH	Signifikant højere CPR og LBR ved hMG end rFSH
<i>Van Wely</i>	<i>Cochrane Database</i>	<i>2011</i>	<i>Meta-analyse 28 studier</i>	<i>N=7339 Både kort og lang beh. rFSH vs. urin- deriverede gonadotropiner  rFSH vs.hMG</i>	<i>Ingen signifikant forskel i LBR</i>

			<i>Subanalyse II studier</i>		<i>Signifikant lavere LBR ved rFSH end ved hMG</i>
Bosch	Hum Reprod	2008	RCT Concealed Ikke blindet	N=280 Kort beh. (1 måneds forbeh. m. p- piller) hMG vs. rFSH	Ingen signifikant forskel i LBR eller CPR
Hompes	Fertil Steril	2008	RCT Ikke blindet	N=629 Lang beh. hMG vs. rFSH	Ingen signifikant forskel i CPR
Jansen	Hum Reprod	1998	RCT Concealed Blindet studie	N=89 Kort beh. Uden antagonist hMG vs. rFSH	Ingen signifikant forskel i CPR
Rashidi	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	2005	RCT Blindet studie	N=60 Lang beh. hMG vs. rFSH	Ingen signifikant forskel i CPR

BILAG 4

**PICO 4: Er der højere clinical pregnancy rate eller live birth rate hos kvinder med klinisk diagnosticeret endometriose ved transferering i frisk stimulation sammenlignet med frysebehandling?**

	<b>Forfatter</b>	<b>Tidsskrift</b>	<b>År</b>	<b>Design</b>	<b>N</b>	<b>Konklusion</b>
1.	Bourdon <i>et al</i>	Plos One	2018	Kohorte studie	N=135 FET N=135 frisk	CPR FET 35% vs Frisk 18% p.= 0.005) LBR FET vs Frisk (30% vs.16%, p. 0.012)
2.	Mohamed et al.	Eur Jr of obstetrics and gynecology and Reproductive Biology	2011	Retrospektivt studie	N=148 FET N=267 frisk	CPR FET 18.2% vs. Frisk 20.2%, p = ns LBR FET 16.9% vs Frisk 19.5%, p = ns



Bilag 5

**PICO nr 5: Er der højere clinical pregnancy rate eller live birth rate hos kvinder med verificeret adenomyose, som gennemgår frisk ET versus FET?**

**Behandling af kvinder med adenomyose, men sammenligner ikke direkte FET og frisk ET.**

Forfatter	Tidsskrift	År	Design	Deltagere	Konklusion
Benaglia L	Reprod Biomed Online	2014	Case-Control ET± adenomyose	49 cases 49 matchede kontroller	Ingen signifikant forskel i CPR (ca 42%) (Gestationssæk 4 uger efter trans) eller LBR
Chiang et al.	J Assist Reprod Genet	1999	Case-Control, aldersmatch	n=19, c=144	Ens antal oocytter, FSH og CPR
Costello MF	Eur J Obstet Gynecol	2011	Retrospektiv, GnRh nedregulering, ET	n= 201 hvor af 37 med adenomyose	Ingen signifikant forskel i CPR (35.1%) eller LBR
Mavrellos D	Reprod Biomed Online	2017	Prospektiv, 3D Ultralyd Ingen nedregulering IVF-ET	n=75 c=375	Lavere CPR ved adenomyose 29.2%, p=0.044
Mijatovic V	Eur J Obstet Gynecol	2010	Retrospektivt, GnRH nedregulering ET	n=74 endometriose hvor af 20 med adenomyose	Ingen forskel i fertilisations-, implantations- eller ongoing pregnancy rate (35.0% for adenomyose)
Niu Z	Gynecol Endocrinol	2013	Retrospektivt, HRT-FET ±GnRH nedregulering	n=339 med adenomyose	CPR er signifikant øget ved GnRh nedregulering (51.4% vs24.83%)
Salim et al.	Repro Biomed Online	2012	Prospektiv, Infertilitet ikke ovarielt betinget ±adenomyose	n=19 c=256	Implantation og CPR nedsat mens oocyt yield og FSH forbrug ens.
Thalluri V	Hum Repro	2012	Retrospektiv, ET uden nedregulering Blandede årsager til infertilitet ±adenomyose	n=38 c=175	CPR (23.6%) er signifikant mindre ved adenomyose Justeret OR 0.417
Yan et al.	Gynecol Obstet Invest	2014	Retrospektivt, adenomyose ved UL	n=77 c=77	LBR nedsat
Youm et al.	J Assist Reprod Genet	2011	Retrospektivt, adenomyose ved UL med 2-2,5 cm myometrie	n=63 c=302	Implantation og CPR nedsat

## **Forslag til forskningsområder**

Er naturlig vs. hormonsubstitueret frysebehandling bedst til kvinder med endometriose, som har regelmæssig cyklus?

Bedrer langvarig p-pillebehandling forud for agonist/antagonist behandling LBR hos endometriose patienter?

Bedrer langvarig nedregulering forud for agonist/antagonist behandling LBR hos endometriose patienter?

RCT der undersøger endometriereceptivitet hos patienter med adenomyose i relation til transferingstidspunkt

Influerer progesterondosis hos endometriosepatienter på sandsynlighed for graviditet både i frisk og/eller substitueret frysebehandling?