

## Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

### Opdatering af indledning (cervixcytologi) og fokuseret spørgsmål 4 om udredning af thyroidea funktion

#### Forfattere i 2024:

Sofie Bliddal	Læge, forsker	Hvidovre Hospital
Anna Klajnbard	Overlæge	Herlev Hospital
Elisabeth Clare Larsen	Overlæge	Rigshospitalet

#### Tovholder og korrespondance

Anna Klajnbard (email: [Anna.Klajnbard@regionh.dk](mailto:Anna.Klajnbard@regionh.dk))

#### Forfattere i 2018:

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

#### Tovholder og korrespondance

Anna Klajnbard (email: [Anna.Klajnbard@regionh.dk](mailto:Anna.Klajnbard@regionh.dk))

#### Status

Første udkast: 1. december 2023

Diskuteret og godkendt på DFS Årsmøde: 9. marts 2024

#### Ekternt review:

Der er ikke udført ekternt review, idet guidelinen er godkendt på DFS Årsmøde d. 9. marts 2024

# Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

## Indholdsfortegnelse

<b>Indledning</b>	side 3
<b>Forkortelser</b>	side 5
<b>Evidensens kvalitet og anbefalingens styrke</b>	side 6
<b>Litteratursøgningsmetode</b>	side 6
<b>Resumé af kliniske rekommandationer</b>	side 7
<b>Fokuseret spørgsmål 1: Tubar årsag til infertilitet</b> Er HSG bedre end HSU til at diagnosticere tubapatologi?	side 8
<b>Fokuseret spørgsmål 2: Uterine årsager til infertilitet</b> Er 3D-ultralyd bedre end 2D-ultralyd til at påvise intrauterin patologi?	side 12
<b>Fokuseret spørgsmål 3: Ovariereserve</b> Er AMH og AFC ligeværdige mht. at måle ovariereserve?	side 15
<b>Fokuseret spørgsmål 4: Udredning af thyroidea funktion</b> Har måling af TSH og TPO- antistoffer forud for fertilitetsbehandling indvirkning på implantationsrate, graviditetstabsrate og Live Birth Rate?	side 19
<b>Referencer</b>	side 25
<b>Bilag 1: Flowchart for udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling</b>	side 34
<b>Bilag 2: Søgeprofiler</b>	side 35

# Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

## Indledning

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

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

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

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

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

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

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

## **Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling**

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

1. At sikre immunitet overfor Rubella.
2. At sikre cervixcytologi i form af cellebaseret screening/HPV-screening.  
Kvinder i aldersgruppen 23-29 år: Cellebaseret screening hvert 3. år  
  
Kvinder i aldersgruppen 30-46 år: - lige fødselsdato: cellebaseret screening hvert 3. år  
- ulige fødselsdato: HPV-screening hvert 5. år  
Findes der HPV i prøven bliver prøven også undersøgt for celleforandringer.
3. At sikre negativ chlamydiapodning hos kvinder i forbindelse med udredning for infertilitet.  
Med hensyn til hvor gammel undersøgelsen må være, er der ikke udstukket retningslinje, og må derfor bero på et skøn.
4. At sikre Folinysyreindtag i en dosis på 400 ug daglig.
5. At man som sundhedsperson forholder sig til oplysninger om kost, rygning, alkohol og motion (KRAM-faktorer), og rådgiver kvinden desangående.

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

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

### **Afgrænsning af emnet**

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

## Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

### Forkortelser:

<b>AFC:</b>	Antral Follicle Count
<b>AMH:</b>	Anti Müllersk hormon
<b>ART:</b>	Omfatter al lægelig behandling og diagnostik, som bygger på eller kombineres med udtagning af menneskelige æg og/eller instrumentelt assisteret befrugtning med sædceller (IVF/ICSI)
<b>HyCoSy:</b>	Hysterosalpingo Contrast Sonografi (med saltvand/luftblanding)
<b>HyFoSy:</b>	Hysterosalpingo Foam Sonografi
<b>HSG:</b>	Hysterosalpingo Grafi
<b>HSU:</b>	Hysterosalpingo Ultrasonografi
<b>KRAM faktorer:</b>	Kost, rygning, alkohol og motion
<b>LSC:</b>	Laparoskopi med pertubation (methylenblåt)
<b>TPOAb:</b>	Thyroideaperoxidase antistoffer = <b>Anti-TPO</b>
<b>TRAb:</b>	Thyroidea Stimulerende Hormon receptor antistoffer = TSH-receptor antistoffer
<b>TSH:</b>	Thyroidea Stimulerende Hormon = <b>Thyrotropin</b> TSH stimulerer thyroideas sekretion af thyroideahormonerne Thyroxin (T4) og i mindre grad Trijodthyronin (T3)

# Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

## Evidensens kvalitet og anbefalingens styrke:

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

### GRADE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Oxford centre for Evidence-based Medicine.

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

## Litteratursøgningsmetode:

Litteratursøgning til guideline i 2018: Afsluttet: Oktober 2017 (opdateret jan. 2018 forud for DFS).

Litteratursøgning til opdatering af guideline i 2024:

(Cervixcytologi og udredning af thyroidea funktion): Afsluttet: November 2023.

Vi har søgt i PubMed, UpToDate, NICE Guidelines, Embase og Cochrane Library.

Se venligst søgemetoder og søgetermer i bilag 2.

# Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

## Resumé af kliniske rekommandationer

### Kliniske rekommandationer:

### GRADE:

1	Hysterosalpingo Foam Sonografi (HyFoSy) kan anvendes til at undersøge tuba passage.	Evidens: Lav (⊕⊕⊖⊖) Anbefalings styrke: Svag/betinget anbefaling for (↑)
2	Hysterosalpingo Foam Sonografi (HyFoSy) er mere patientvenlig, kan foretages ambulant ved gynækolog og udsætter ikke kvinden for røntgenstråler.	Evidens: Moderat (⊕⊕⊕⊖) Anbefalings styrke: Svag/betinget anbefaling for (↑)
3	2D-UL/3-UL anbefales som den nuværende standard i udredningen af asymptomatiske kvinder med uhonoreret graviditetsønske.	Evidens: Moderat (⊕⊕⊕⊖) Anbefalings styrke: Stærk anbefaling for (↑↑)
4	3D-UL kan anbefales ved mistanke om uterine anomalier eller hvor man ved 2D-UL mistænker uterin patologi	Evidens: Moderat (⊕⊕⊕⊖) Anbefalings styrke: Stærk anbefaling for (↑↑)
5	MR, hysteroskopi og laparoskopi anbefales til gruppen af patienter under udredning for komplekse anomalier	Evidens: Moderat (⊕⊕⊕⊖) Anbefalings styrke: Stærk anbefaling for (↑↑)
6	Antral Follicle Count (AFC) bør anvendes ved udredning af ovariereserve	Evidens: Moderat (⊕⊕⊕⊖) Anbefalings styrke: Stærk anbefaling for (↑↑)
7	Anti Müllersk hormon (AMH) kan anvendes som supplement ved udredning af ovariereserven	Evidens: Moderat (⊕⊕⊕⊖) Anbefalings styrke: God praksis (√)
8	Alle kvinder, der opsøger fertilitetsbehandling, bør screenes med måling af TSH og TPO-antistoffer (TPOAb), inden fertilitetsbehandling opstartes	Evidens: Stærk (⊕⊕⊕⊕) Anbefalings styrke: Stærk anbefaling for (↑↑)
9	Hos kvinder i behandling med Levothyroxin, bør opnås TSH < 2.5 mIU/L inden fertilitetsbehandling kan påbegyndes	Evidens: Moderat (⊕⊕⊕⊖) Anbefalings styrke: Stærk anbefaling for (↑↑)
10	TPOAb-positive kvinder, der ved screening har TSH inden for de laboratorie-specifikke referencegrænser, bør få gentaget måling af TSH ved opnået graviditet	Evidens: Moderat (⊕⊕⊕⊖) Anbefalings styrke: Stærk anbefaling for (↑↑)

# Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

## Fokuseret spørgsmål 1: Tubar årsag til infertilitet

### Problemstilling

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

Intervention (I): HSU

Reference (R): HSG

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

### Introduktion

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

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

Studier i denne guideline inkluderer både ultralyd med 2D/3D og med Doppler. Guidelinen fokuserer på ultralyd med 2D, som er den konventionelle teknik. De fleste relevante studier til guidelinen har kun sammenlignet de tidligere nævnte procedurer mod hinanden, selv om laparoskopi med pertubation (methylenblåt) (LSC) anses som State of The Art i bedømmelse af tubar årsag til infertilitet. Laparoskopi er dog forbundet med en ikke ubetydelig morbiditet hvorfor HyCoSy/HyFoSy eller HSG normalt bruges ved den primære udredning (Tsuji *et al.* 2012).



# **Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling**

## **Baggrund**

### **Hysterosalpingografi (HSG)**

Ved HSG installeres kontrast gennem cervix under samtidig røntgen-gennemlysning og -fotografering. Ulempen ved HSG er, at kvindens ovarier udsættes for røntgenstråler. Den gennemsnitlige dose-area product (DAP) for HSG er 1,7 Gy/cm<sup>2</sup> sammenlignet med et thorax røntgen på 0,7 Gy/cm<sup>2</sup> (Laurel *et al.* 2014).

### **Hysterosalpingo Contrast Sonografi med saltvand (HyCoSy)**

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

### **Hysterosalpingo Foam Sonografi (HyFoSy)**

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

## **Resumé af evidens**

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

Nedenfor ses en opgørelse over de forskellige studier.

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

# Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

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

## Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

### Konklusion

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

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

Sammenlignende undersøgelse ml HSG og HyFoSy pågår. Resultater afventes.

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

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

### Resumé af kliniske rekommandationer/evidens

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

# Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

## Fokuseret spørgsmål 2: Uterine årsager til infertilitet

### Problemstilling

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

Intervention (I): 3D-ultralyd

Comparison (C): 2D-ultralyd

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

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

Overordnet kan uterine årsager til infertilitet grupperes som følgende:

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

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

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

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

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

# **Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling**

## **Resumé af evidens**

### **Sammenligning af 2D-UL versus 3D-UL**

#### **Overordnet**

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

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

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

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

#### **Uterine anomalier**

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

#### **Fibromer/polypper/adenomyose**

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

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

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

## Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

### 3D-UL's begrænsninger

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

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

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

### Konklusion

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

Når 2D-UL under et udredningsforløb er normal, er 3D-UL et mindre nyttigt supplement. 3D-UL kan anvendes ved mistanke om uterine anomalier.

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

# Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

## Resumé af kliniske rekommandationer/evidens

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

## Fokuseret spørgsmål 3: Ovariereserve

### Problemstilling

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

Intervention (I): Antral Follicle Count - AFC

Comparison (C): AMH

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

### Introduktion

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

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

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

## **Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling**

### **AFC, baggrund**

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

### **AMH, baggrund**

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

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

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

### **Resumé af evidens**

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

,



## Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

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

### AFC vs. AMH

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

## Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

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

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

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

### Resumé af kliniske rekommandationer/evidens

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

# Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

## Fokuseret spørgsmål 4: Udredning af thyroidea funktion

### Problemstilling

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

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

Comparison (C): TSH og TPO-antistoffer (TPOAb) måling på indikation

Outcome (O): Sammensat endepunkt: Implantationsrate, graviditetstabsrate og Live Birth Rate.

### Introduktion

Et normalt stofskifte er afgørende for at opnå og gennemføre en ukompliceret graviditet. De hyppigste thyroideasygdomme hos kvinder inkluderer subklinisk hypothyreose (dvs. abnormt højt TSH-niveau men normale perifere hormoner, T3 og T4) samt thyroidea autoimmunitet (TPOAb-positivitet) med TSH inden for normalområdet (Krassas *et al.*, 1999; Honbo *et al.*, 1978; Poppe *et al.*, 2008; Unuane *et al.*, 2013; Krassas *et al.*, 2010; Dhillon-Smith *et al.*, 2020).

Kvinder med kendt eller nyopdaget thyroideasygdom bør have velbehandlet stofskifte inden opstart af fertilitetsbehandling.

Der er siden første udgave af denne guideline sket en ændring i referencegrænserne for definition af forhøjet TSH. I de amerikanske guidelines fra 2011 var TSH's øvre referencegrænse 2.5 mIU/L hos gravide. I guidelines fra 2017 blev grænsen hævet til en TSH-værdi på 4.0 mIU/L. I Danmark anbefaler Dansk Endokrinologisk Selskab's nyeste guideline fra oktober 2022 brug af øvre referencegrænse for TSH hos de enkelte laboratorier samt brug af trimester-specifikke referencegrænser under graviditet (Klajnbard *et al.*, 2010; Bliddal *et al.*, 2013 og 2015; Petersen *et al.*, 2019; Andersen *et al.*, 2020). Hvis sidstnævnte ikke haves, anbefales det at anvende en øvre referencegrænse på 3.5 mIU/L hos gravide.

Indtil for nylig blev TPOAb-positive kvinder med TSH > 2.5 mIU/L behandlet med Levothyroxin, inden fertilitetsbehandling kunne påbegyndes. Et retrospektivt studie af 5405 kvinder med subklinisk hypothyreose viste, at hos kvinder med TSH 2,5-4,0 mIU/L var opstart af behandling med Levothyroxin forbundet med en uændret graviditetsstabsrate, mens der var øget risiko for både præterm fødsel, gestationel hypertension og præeklamsi. Såfremt TSH var 4,1-10 mIU/L ved opstart af Levothyroxinbehandling, faldt graviditetstabsraten (*OR*: 0,62, 95% *CI*:0,48-0,82), men der var ingen øget risiko for ovenstående graviditets-komplikationer i forbindelse med behandling af det lave stofstifte (Maraka *et al.*, 2017). Flere store randomiserede studier af TPOAb-positive

## **Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling**

kvinder med TSH inden for referenceinterval har ligeledes ikke fundet en gavnlig effekt af Levothyroxin-behandling. **Derfor anbefales ikke længere behandling af TPOAb-positive kvinder med TSH indenfor gældende referenceintervaller.**

### **Resumé af evidens**

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

### **Hypothyreose**

Prævalensen af infertile kvinder med subklinisk hypothyreose (høj TSH med normal T4) er ca. 2.4% og overt hypothyreose (høj TSH med lav T4) ca. 0.2% (Dhillon-Smith *et al.*, 2020).

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

### **Hyperthyreose**

Behandling af overt hyperthyreose (TSH under nedre referencegrænse og T4 over øvre referencegrænse) bør opstartes og optimeres, inden fertilitetsbehandling indledes.

Prævalensen af infertilitet blandt kvinder med hyperthyreose var i et studie ca. 5% (Poppe *et al.*, 2010), mens den hos kvinder i fertilitetsbehandling kun var ca. 0.3% for overt hyperthyreose (Poppe *et al.*, 2002; Dhillon-Smith *et al.*, 2020).

## Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

### Autoimmun thyroideasygdom

Autoimmun thyroideasygdom er den hyppigste organspecifikke autoimmune sygdom med fund af følgende antithyroide antistoffer: Thyroideaperoxidase antistoffer (TPOAb), Thyroglobulin antistoffer (TgAb) eller Thyroidea Stimulerende Hormon receptor antistoffer (TRAb). Til screening af infertile kvinder anbefales måling af TPOAb, der er forbundet med øget risiko for udvikling af lavt stofskifte.

I en meta-analyse fra 2011 fremgik, at 6-20% af raske kvinder i fertil alder havde forhøjede TPO-antistoffer (TPOAb-positive) (Thangaratinam *et al.*, 2011). Bliddal *et al.*, 2015 viste, at ca. 12% af raske danske kvinder var TPOAb-positive. Hos kvinder med gentagne graviditetstab ses forhøjede TPOAb hos 17-33% af kvinder og for 10-31 % af kvinder med subfertilitet (Thangaratinam *et al.*, 2011).

Kvinder med normalt TSH, men forhøjede TPOAb har nedsat fertilitet (Krassas *et al.*, 1999; Honbo *et al.*, 1978; Poppe *et al.*, 2008; Unuane *et al.*, 2013; Krassas *et al.*, 2010) samt hyppigere menstruationsforstyrrelser (Krassas *et al.*, 1999).

Indtil fornylig blev TPOAb-positive kvinder med TSH > 2.5 mIU/L behandlet med Levothyroxin, inden fertilitetsbehandling kunne påbegyndes. Et randomiseret studie fra 2017 (n=600) fandt imidlertid ingen effekt af Levothyroxin behandling overfor placebo i forhold til antallet af graviditetstab eller Live Birth Rate hos TPOAb-positive euthyroide kvinder i IVF-behandling (Wang *et al.*, 2017). Dette bekræftes i et andet randomiseret studie af kvinder med infertilitet eller tidligere graviditetstab af Dhillon-Smith *et al.*, 2019. Studiet fandt heller ikke forskel i Live Birth Rate hos TPOAb-positive kvinder med TSH inden for referenceintervallet i Levothyroxin behandling sammenlignet med placebo (n=470). **Derfor anbefales Levothyroxin ikke længere til TPOAb-positive kvinder med TSH indenfor referenceintervallet.**

Ovariestimulation i forbindelse med IVF/ICSI-behandling er associeret med stigende TSH, hvor hen ved 1/3 af euthyroide patienter har TSH > 2.5 mIU/L (Benaglia *et al.*, 2014). Hos kvinder med kendt hypothyreose og i behandling med Levothyroxin fandt man i en meta-analyse af 1430 kvinder i IVF/ICSI-behandling en TSH-stigning på 1,5 mIU/L i forbindelse med ovariestimulation. Desuden fandt man blandt kvinder med normalt stofskifte forud for ovariestimulation, at en ud af fire havde forhøjet TSH efter ovariestimulation (Busnelli *et al.*, 2021). **Det anbefales derfor ikke at måle TSH under ovariestimulation og i ugerne efter med mindre graviditet opnås.** Euthyroide kvinder med TPOAb -ved screening- har en 7,4% risiko for at udvikle subklinisk eller overt

## **Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling**

hypothyreose inden for et år (Gill et al., 2022). **Derfor anbefales måling af TSH hos TPOAb-positive kvinder ved graviditet** og gentagne målinger i graviditeten iht. gældende retningslinjer (se nedenstående tabel/figur).

Det sidste årti er der foretaget flere systematiske reviews og meta-analyser vedrørende thyroidea autoimmunitet og IVF/ICSI outcome. Et nyt systematisk review og meta-analyse (Busnelli *et al.*, 2022) baseret på 22 studier og mere end 7000 kvinder fandt signifikant lavere implantationsrate, signifikant højere risiko for graviditetstab og dermed også signifikant lavere Live Birth Rate hos TPOAb-positive kvinder i IVF/ICSI-behandling sammenlignet med en negativ kontrolgruppe.

### **Konklusion**

Et normalt stofskifte er afgørende for en vellykket graviditet. Alle kvinder, der henvises til fertilitetsbehandling, bør derfor udredes med måling af TSH og TPOAb forud for fertilitetsbehandling. I Danmark er referenceintervallet for TSH og TPOAb ikke standardiseret. Det er således vigtigt at orientere sig om, hvor kvindens blodprøve er analyseret, og hvilket referenceinterval det pågældende laboratorium anvender. Ideelt set bør udredning foregå i primærsektoren, som også kan iværksætte Levothyroxinbehandling, skulle der være behov for det.

## Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

### TSH < nedre referenceinterval

- TRAb, T3 og T4 måles
- Kvinden henvises til Endokrinologisk afdeling
- Fertilitetsbehandling udsættes indtil stabil og normaliseret thyroideafunktion

### TSH indenfor referenceinterval + TPOAb

- TSH kontrolleres ved graviditet (positiv HCG)
  - Hvis TSH er < 3.5 mIU/L
    - TSH kontrolleres hver 4.- 6. uge under graviditet (egen læge)
  - Hvis TSH er  $\geq$  3.5 mIU/L
    - Kvinden opstartes i Levothyroxin 50  $\mu$ g x 1
    - Kvinden henvises til Endokrinologisk afdeling

### TSH > øvre referenceinterval og < 6 mIU/L

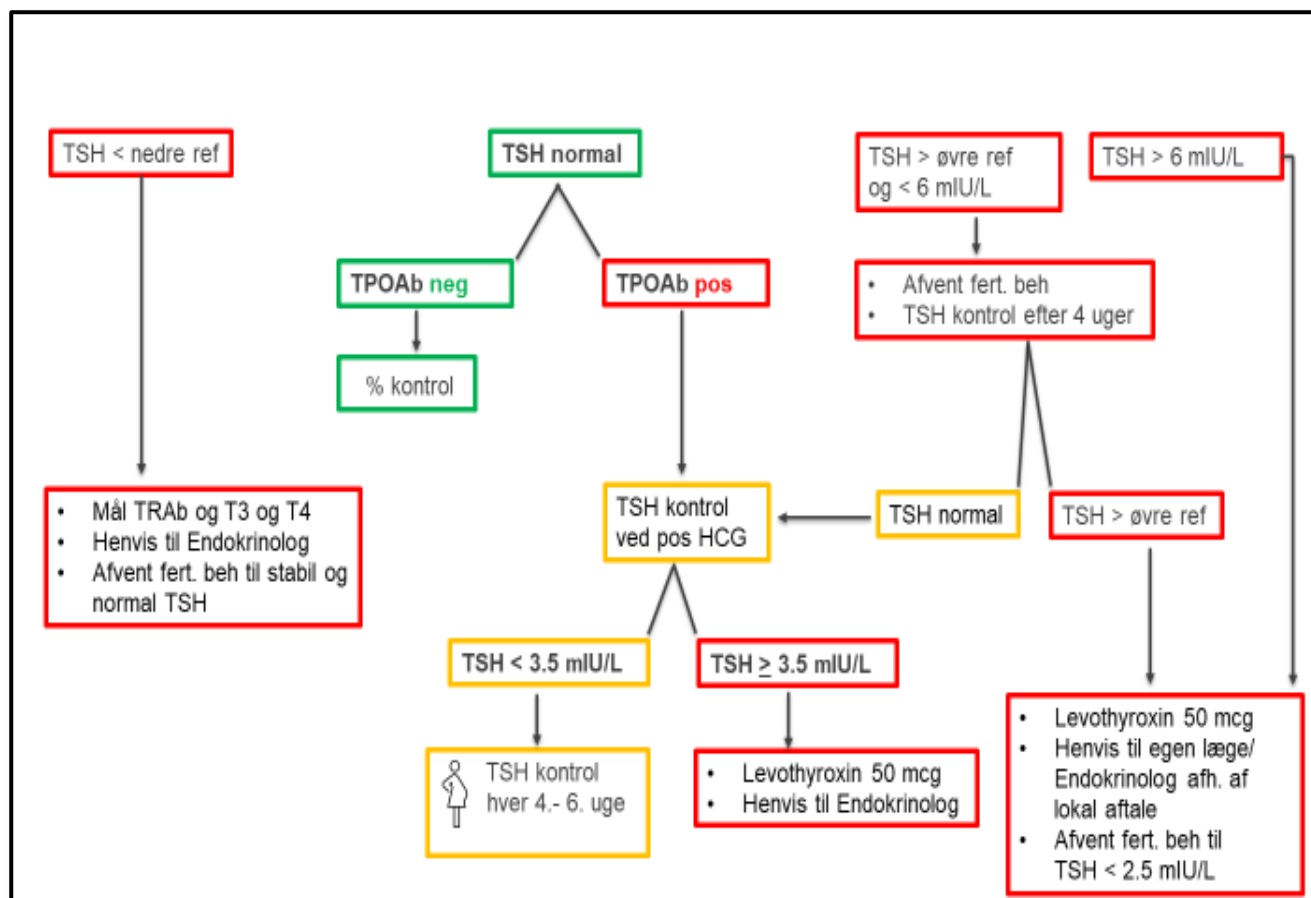
- Fertilitetsbehandlingen pauseres
- TSH gentages efter 4 uger:
  - Ved fortsat TSH > øvre referenceinterval:
    - Kvinden opstartes i Levothyroxin 50  $\mu$ g x 1
    - Kvinden henvises til egen læge/ endokrinologisk afdeling afh.a. lokal aftale
    - **Der stiles mod TSH < 2.5 mIU/L før fertilitetsbehandling**
  - Ved TSH < øvre referenceinterval:
    - Fertilitetsbehandling kan påbegyndes
    - TSH kontrolleres ved graviditet (positiv HCG)
      - Hvis TSH er  $\geq$  3.5 mIU/L
        - Kvinden opstartes i Levothyroxin 50  $\mu$ g x 1
        - Kvinden henvises til Endokrinologisk afdeling

### TSH > 6 mIU/L

- Kvinden opstartes i Levothyroxin 50  $\mu$ g x 1
- Kvinden henvises til egen læge/ endokrinologisk afdeling afh.a. lokal aftale
- **Der stiles mod TSH < 2.5 mIU/L før fertilitetsbehandling**

## Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

Skemaet er modificeret fra Dansk Endokrinologisk Selskabs vejledning fra oktober 2022.



### Resumé af kliniske rekommandationer/evidens

Klinisk rekommandation	GRADE
Alle kvinder, der opsøger fertilitetsbehandling, bør screenes med måling af TSH og TPO-antistoffer (TPOAb), inden fertilitetsbehandling opstartes	Evidens: Stærk (⊕⊕⊕⊕) Anbefalings styrke: Stærk anbefaling for (↑↑)
Hos kvinder i behandling med Levothyroxin, bør opnås TSH < 2.5 mIU/L inden fertilitetsbehandling kan påbegyndes	Evidens: Moderat (⊕⊕⊕⊖) Anbefalings styrke: Stærk anbefaling for (↑↑)
TPOAb-positive kvinder, der ved screening har TSH inden for de laboratorie-specifikke referencegrænser, bør få gentaget måling af TSH ved opnået graviditet	Evidens: Moderat (⊕⊕⊕⊖) Anbefalings styrke: Stærk anbefaling for (↑↑)



# Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

## Referencer

### Indledning

Anbefalinger for Svangreomsorgen. 2013. Sundhedsstyrelsen.

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

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

Bekendtgørelse om assisteret reproduktion. Styrelsen for Patientsikkerhed.

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

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

Tilbud om screening for livmoderhalskræft. Sundhedsstyrelsen. 2021.

### Fokuseret spørgsmål 1: Tubar årsag til infertilitet

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

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

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

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

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

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

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

## **Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Fokuseret spørgsmål 2: Uterine årsager til infertilitet**

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

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

## **Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling**

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

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

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

### **Fokuseret spørgsmål 3: Ovariereserve**

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

## Fokuseret spørgsmål 4: Udredning af thyreoidea funktion

Alexander EK, Pearce EN, Brent GA et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;(3):315-388

Andersen SL, Andersen S, Carlé A et al. Pregnancy Week-Specific Reference Ranges for Thyrotropin and Free Thyroxine in the North Denmark Region Pregnancy Cohort. *Thyroid* 2019:430-438.

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

Bliddal S, Feldt-Rasmussen U, Boas M et al. Gestational age-specific reference ranges from different laboratories misclassify pregnant women's thyroid status: comparison of two longitudinal prospective cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2013;170(2):329-339.

Bliddal S, Boas M, Hilsted L et al. Thyroid function and autoimmunity in Danish pregnant women after an iodine fortification program and associations with obstetric outcomes. *Eur J Endocrinol* 2015;173(6):709-18.

Bliddal S, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AaK et al. Thyroid Peroxidase Antibodies and prospective Live Birth Rate: A Cohort Study of Women with Recurrent Pregnancy Loss. *Thyroid* 2019:1465-1477.

Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2016;22(6):775–790.

Busnelli A, Cirillo F, Levi-Setti PE. Thyroid function modifications in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2021;116(1):218-231.

Busnelli A, Beltratti C, Cirillo F et al. Impact of Thyroid Autoimmunity on Assisted Reproductive Technology Outcomes and Ovarian Reserve Markers: An Updated Systemic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2022:1010-1028.

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

Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med* 2019;380(14):1316-1325.

Dhillon-Smith RK, Tobias A, Smith PP et al. The Prevalence of Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Women With History of Miscarriage or Subfertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(8):2667–2677.

Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, et al. Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception. Supplementary Appendix. *N Engl J Med* 2019;380:1316-25.

## **Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling**

Gill S, Cheed V, Morton VAH, et al. Evaluating the Progression to Hypothyroidism in Preconception Euthyroid Thyroid Peroxidase Antibody-Positive Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;108(1):124-134.

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

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

Klajnbard A, Szesci PB, Colov NP et al. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(2):237-48.

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

Maraka S, Mwangi R, McCoy RG et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ* 2017;356:i6865 doi: 10.1136/bmj.i6865.

Petersen JF, Friis-Hansen LJ, Jensen AK et al. Early pregnancy reference intervals; 29 serum analytes from 4 to 12 weeks' gestation in naturally conceived and uncomplicated pregnancies resulting in live births. *Clin Chem Lab Med* 2019;57(12):1956-1967.

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

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

Poppe K, Autin C, Veltri F et al. Thyroid Autoimmunity and Intracytoplasmic Sperm Injection Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(5):1755-1766.

Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L et al. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J*. 2021;9(6):281-295.

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

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

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

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



## **Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling**

Thyreoidesygdom ved graviditet og infertilitet. Oktober 2022

**<https://endocrinology.dk/nbv/thyreoidesygdomme/thyreoidesygdom-ved-graviditet-og-infertilitet>**

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

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

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

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

# Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling

## Bilag 1: Flowchart

### Praksis

- **Anamnese**
  - Cyklusregistrering (antal dage/interval = ovulationsbestemmelse)
  - Gynækologisk anamnese (inkl tidl. underlivsinfektion, konisatio, abdominale operationer)
  - Obstetrisk anamnese (inkl aborter, ekstrauterine graviditeter og fødsler)
  - Gerne information der har betydning for vurdering af forældreuegnethed
  - BMI
  - KRAM faktorer (kost, rygning, alkohol og motion) og instruktion i folinsyre
  - Medicin
- **Gynækologisk undersøgelse**
  - Cervixcytologi i form af cellebaseret screening/HPV-screening
    - 23-29 år: cellebaseret screening
    - 30-46 år: fødselsdato på lige dato: cellebaseret screening hvert 3. år
    - fødselsdato på ulige dato: HPV-screening hvert 5. år
  - Chlamydiapodning
- **Blodprøver**
  - Smittemarkører max 2 år gamle og analyseret på **Vævsautoriseret laboratorium**
  - Rubellastatus
  - AMH
  - TSH og TPOAb
  - Ved anovulation/cyklus på > 35 dage suppleres med:
    - prolaktin, androgenstatus, HbA1c, lipidstatus og proinsulin C peptid
- **Evt viderehenvisning mhp. undersøgelse af uterinkaviteten og salpinges**

### Speciallæge i Gyn/Obs eller Fertilitets- klinik

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

# **Guideline: Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling**

## **Bilag 2: Søgeprofiler**

### **Fokuseret spørgsmål 1: Tubar årsag til infertilitet**

PubMed, Embase og Cochrane Library

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

### **Fokuseret spørgsmål 2: Uterine årsager til infertilitet**

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

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

### **Fokuseret spørgsmål 3: Ovariereserve**

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

### **Fokuseret spørgsmål 4: Udredning af thyreoidea funktion**

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