

Uterine årsager til infertilitet

Forfattere

Lars Franch Andersen, Bent Brandt Hansen, Rikke Lindgaard Hedeland, Bugge Nøhr (tovholder), Anna Oldenburg-Lauritzen, Lea Langhoff Thuesen

Referenter:

Endometriepolypper og infertilitet (Eva Dreisler)
Kronisk endometritis og infertilitet (Bugge Nøhr)
Intrauterine adhærencer/Ashermans syndrom og infertilitet (Bugge Nøhr)
Isthmocele og infertilitet (Bugge Nøhr)
Adenomyose og infertilitet (Margit Dueholm)
Uterusfibromer og infertilitet (Bugge Nøhr)
Uterusanomalier og infertilitet (Elisabeth Carlsen og Ulla Breth Knudsen)

Korrespondance

Bugge Nøhr, bugge.noehr.02@regionh.dk

Status

Første udkast:	01.12.2017
Diskuteret på DFS dato:	09.03.2018
Korrigeret udkast dato:	09.03.2018
Endelig guideline (excl. uterine anomalier) dato:	10.03.2018
Endelig guideline (incl. uterine anomalier) dato:	26.11.2018
Guideline skal revideres seneste dato:	10.03.2021

Indholdsfortegnelse:

Indledning – overordnet	side 1
Definitioner og forkortelser	side 2
Resumé af kliniske rekommandationer	side 2
Endometriepolypper og infertilitet	side 4
Kronisk endometritis og infertilitet	side 7
Intrauterine adhærencer/Ashermans syndrom og infertilitet	side 10
Isthmocele og infertilitet	side 14
Adenomyose og infertilitet	side 18
Uterusfibromer og infertilitet	side 22
Uterusanomalier og infertilitet	side 28
Referencer	side 34

Indledning - overordnet

Assisteret reproduktiv teknologi (ART) er standard behandling til infertile par. For at opnå højere succesrate af behandlingen har fokus gennem tiden været på optimering af embryo-kvaliteten forud for transferering, mens uterine forhold der potentielt kan påvirke implantationen og efterfølgende

graviditet ikke er nær så velbelyste. Ofte står vi som klinikere i fertilitetsforløb hvor vi skal overveje om behandling af en given uterin-patologi, vil øge kvindens sandsynlighed for at blive vedvarende gravid. Selvom en del af uterin-patologierne er blevet associeret med nedsat fertilitet, er evidensen om deres rolle i relation til ART, inklusiv effekt af behandling, ganske sparsom. I denne guideline vil vi forsøge at belyse de uterine patologier og deres association til infertilitet, samt hvor god evidensen er for behandling forud for ART. Vi har valgt at afkorte de enkelte underemners udredning og diagnostik mest muligt og i stedet fokusere på hvorvidt de enkelte tilstande er associeret med infertilitet og i særdeleshed, hvorvidt behandling af tilstanden bedrer kvindens fertilitetsmæssige outcome.

Definitioner og forkortelser

AD	Adenomyose
ART	Assisted Reproductive Treatment
FD	Fetal Demise
GnRHa	Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist
IUA	Intrauterine Adhærencer
JZ	Junctional Zone
KE	Kronisk Endometritis
LBR	Live Birth Rate
OR	Odds Ratio
PR	Pregnancy Rate
RIF	Recurrent Implantation Failure
RPL	Recurrent Pregnancy Loss
RR	Relativ Risiko
RTC	Randomized Controlled Trial
SPRM	Selektive Progesteron Receptor Modulatorer

Resume af kliniske rekommandationer

Endometriepolypper og infertilitet	Evidensgrad (GRADE)
Vi finder svag anbefaling for hysteroskopisk polypektomi hos infertile forud for fertilitetsbehandling.	(↑⊕⊕⊖⊖)
Kronisk endometritis og infertilitet	Evidensgrad (GRADE)
Vi finder svag anbefaling for antibiotisk behandling af histologisk verificeret kronisk endometritis hos infertile med RIF eller RPL.	(↑⊕⊖⊖⊖)
Intrauterine adhærencer/Ashermans syndrom og infertilitet	Evidensgrad (GRADE)
Vi finder en svag anbefaling for hysteroskopisk adhesiolyse, med efterfølgende adhærenceforebyggende behandling, hos infertile kvinder med intrauterine adhærencer.	(↑⊕⊖⊖⊖)
For kvinder, der ikke ønsker operation, kan en konservativ tilgang også give mulighed for at opnå graviditet.	(↑⊕⊖⊖⊖)
Isthmocele og infertilitet	Evidensgrad (GRADE)
Vi finder en svag anbefaling imod at man udfører kirurgisk	(↓⊕⊖⊖⊖)

korrektion af isthmocele forud for ART, på baggrund af en meget lav evidens for at indgrebet øger PR eller LBR i forbindelse med fertilitetsbehandling.	
---	--

Adenomyose (medicinsk behandling) og infertilitet	Evidensgrad (GRADE)
Vi finder en svag anbefaling for IVF/ICSI med totalfrys og efterfølgende forbehandling med GnRHa i 3-6 mdr. forud for FER hos infertile kvinder med AD.	(↑⊕⊖⊖⊖)

Adenomyose (kirurgisk behandling) og infertilitet	Evidensgrad (GRADE)
Vi finder en svag anbefaling imod at man udfører kirurgisk behandling af AD hos infertile. Kirurgisk behandling bør kun anvendes efter nøje overvejelse hos specielt udvalgte kvinder <40 år, hvor der ikke er opnået en levedygtig graviditet efter medicinsk behandling og hvor kirurgi er mulig, da den gavnlige effekt er lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom uterusruptur.	(↓⊕⊖⊖⊖)

Fibromer (kirurgisk behandling) og infertilitet	Evidensgrad (GRADE)
Vi finder svag anbefaling for hysteroskopisk myomektomi af type 0 og 1 submukøse fibromer hos infertile forud for fertilitetsbehandling; type 2 submukøse fibromer må overvejes individuelt.	(↑⊕⊕⊖⊖)
Vi finder svag anbefaling imod at foretage myomektomi af <i>type 3 og 4 intramurale fibromer på <4-5 cm</i> hos infertile forud for fertilitetsbehandling; myomektomi kan dog overvejes hvis der findes særlig mistanke om fertilitetsnedsættende fibrom.	(↓⊕⊖⊖⊖)
Ved <i>type 3 og 4 intramurale fibromer på >4-5 cm</i> med protrusion ind i uterinkaviteten finder vi svag anbefaling for myomektomi, dog individuel vurdering og efter grundig patientinformation vedrørende indgreb og mulige komplikationer.	(↑⊕⊖⊖⊖)
Vi finder svag anbefaling imod myomektomi af subserøse fibromer hos infertile forud for fertilitetsbehandling.	(↓⊕⊖⊖⊖)

Fibromer (medicinsk behandling) og infertilitet	Evidensgrad (GRADE)
Medicinsk behandling af uterusfibromer kan forsøges hos udvalgte infertile med behandlingskrævende fibromer forud for fertilitetsbehandling, efter grundig patientinformation vedrørende risici, samt manglende evidens for bedring af fertiliteten.	(↑⊕⊖⊖⊖)

Uterine anomalier og infertilitet	Evidensgrad (Grade)
Non-invasive radiologiske metoder som 3D UL og MR skanning anbefales fremfor laparoskopi/hysteroskopi, ved mistanke om medfødte uterine anomalier med henblik på prognose og eventuel kirurgisk behandlingsindikation.	(↑⊕⊕⊕⊖)
Hos kvinder i fertilitetsbehandling, med gentagne graviditetstab eller med tidligere obstetriske komplikationer finder vi en svag anbefaling for hysteroskopisk spaltning af intrakavitært septum.	(↑⊕⊖⊖⊖)

Endometriepolypper og infertilitet

Bugge Nøhr

Indledning

Tilstedeværelse af endometriepolypper formodes at være associeret til nedsat fertilitet (Bosteels 2015). Endometriepolypper påvises oftest i forbindelse med udredning for infertilitet og anbefales som udgangspunkt fjernet hysteroskopisk. Men hvad er evidensen for effekten af polypfjernelse hos infertile kvinder – øges pregnancy rate (PR) og/eller live birth rate (LBR) og/eller mindskes risikoen for spontan abort?

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: 01.10.2017

Der er søgt i MEDLINE/PubMed og EMBASE fra 1990 og frem til 2017. Søgeord/MESH terms: polyps, endometrial polyps, uterine polyps, hysteroscopic polypectomy, reproductive outcome, spontaneous pregnancy, pregnancy rate, live birth rate, infertility, IVF (in vitro fertilisation), ICSI (intracytoplasmic sperm injection), ART (assisted reproductive technology), IUI (intrauterine insemination), spontaneous abortion, miscarriage.

Der er ligeledes søgt direkte på artikler, som der er henvist til i de læste artikler.

Baggrund

Endometriepolypper er benigne udvækster fra stroma og kirtler i endometriet. Prævalensen for endometriepolypper er omkring 10 % hos asymptomatiske kvinder, op til 32 % hos uselektede infertile (Fatemi 2010), 26 % hos kvinder med uforklaret infertilitet (de Sa Rosa e de Silva 2005) og op til 47 % hos kvinder med endometriose (Kim 2003; Shen 2011). Et prospektivt studie inkluderende 1000 infertile kvinder med hysteroskopisk undersøgelse forud for IVF, fandt endometriepolypper hos 32 % (Hinckley 2004). Endometriepolypper er østrogen-følsomme (Taylor 2003) og prævalensen for endometriepolypper stiger endvidere med alder (Dreisler 2009; Hatasaka, 2011) og BMI (Dreisler 2009; Onalan 2009). Mulige mekanismer for endometriepolypers negative indvirkning på endometriets receptivitet og embryonets implantation inkluderer direkte mekanisk forstyrrelse (Bosteels 2010), samt inflammatoriske – og endokrine faktorer (Galliano 2014). Endometriepolypper diagnosticeres vha. vandskanning eller hysteroskopi, men den endelige diagnose er histologisk.

Vedr. diagnostik, klassifikation og behandling af endometriepolypper henvises til DSOG's guideline: <http://gynobsguideline.dk/hindsgavl/Endometriepolypper.pdf>

Emnet endometriepolypper og infertilitet er tidligere beskrevet i DSOG's guideline: Uterine årsager til og behandling ved infertilitet (polypper og fibromer), 2009 ved Margit Dueholm og Annette Settness. Deres resume af kliniske rekommandationer lyder: Hysteroskopisk polypfjernelse synes at øge chancen for efterfølgende graviditet med en RR på 2,1 (evidens Ib). Polypper kan måske også øge abortraten, hvorfor polypper bør fjernes hos kvinder med fertilitetsønske.

PICO-spørgsmål 1

Øger hysteroskopisk polypektomi PR og/eller LBR, hos infertile kvinder i forbindelse med fertilitetsbehandling og/eller mindskes risikoen for spontan abort?

P (population)	Infertile kvinder
I (intervention)	Hysteroskopisk polypektomi
C (comparison)	Ingen behandling
O (outcome)	PR, LBR og spontan abort

Flere retrospektive studier finder en sammenhæng imellem kirurgisk behandling af endometriepolypper og bedring af reproduktivt outcome ved efterfølgende ART, men litteraturen er mangelfuld mht. prospektive veludvalgte studier om polypper og ART outcome. Således baserer den kliniske evidens sig primært på studier over effekten af polypfjernelse på raten af efterfølgende spontane graviditeter og på PR efter IUI.

Hysteroskopisk polypfjernelse ser overordnet ud til at øge raten af spontane graviditeter hos sub- og infertile, samt at øge PR i forbindelse med ART (Bosteels 2015). Ved endometriepolypper <10 mm er 27 % regredieret i den følgende cyklus, hvorfor ekspekterende behandling kan overvejes hos udvalgte kvinder hvis ønske om dette (Lieng 2009).

Spontane graviditeter. Flere observationelle studier uden kontrolgruppe konkluderer at raten af spontane graviditeter stiger efter hysteroskopisk polypektomi, med PR's imellem 43-80 % (Varasteh 1999; Spiewankiewicz 2003; Shokeir 2004; Stamatellos 2008).

Intrauterin insemination. Der foreligger et enkelt randomiseret studie (Perez-Medina 2005). Studiet omhandler 215 infertile kvinder med UL-verificerede endometriepolypper, som fik enten (mini)hysteroskopisk polypektomi eller hysteroskopisk biopsi, efterfulgt af op til 4 IUI-forsøg. Gruppen af polypektomerede kvinder havde en dobbelt så høj graviditetsrate (64/101=63 %) sammenlignet med biopsi-gruppen (29/103=28 %) svarende til RR på 2,1 (95% CI 1,5–2,9). Graviditetsraterne var uafhængige af polypstørrelsen. LBR og raten af spontane aborter blev ikke undersøgt i studiet.

To Cochrane reviews har beskrevet sammenhængen mellem kirurgisk behandling af EP og bedring af outcome ved efterfølgende IUI. I 2014 konkluderede Jayaprakasan et al, at det ikke var muligt at ekstrahere, og dermed analysere, data fra det ene randomiserede studie der forelå og påpegede desuden en høj risiko for bias i studiet. I 2015 fik Bosteels et al adgang til data og fandt en øget sandsynlighed for klinisk graviditet på OR 4,41 (95% CI 2,45–7,96) gennem 2 år i den polypektomerede gruppe, men også en høj risiko for reporting bias, idet outcomes som LBR og raten af spontane aborter, burde være inkluderet i studiet. Cochrane reviewet konkluderer, baseret på den ene RCT, at evidensen for bedring af fertiliteten efter polypektomi er af moderat kvalitet (The GRADE system). To case-kontrol studier bekræfter ovenstående fund. Kalampokas et al (2012) fandt en fordobling af PR hos de hysteroskopisk polypektomerede forud for IUI, sammenlignet med ingen behandling (51,4 % vs. 25,4 %). Bosteels et al (2013) fandt at hysteroskopisk resektion af endometriepolypper hos par med uforklaret infertilitet, øgede PR med OR på 4,4 (95%, CI 2,5–8,0).

In vitro fertilization. Der findes ingen randomiserede studier omhandlende kirurgisk behandling af endometriepolypper og IVF/ICSI. Der foreligger flere case-kontrol studier som ikke har kunnet

påvise en signifikant forskel i PRs på polypektomerede og ikke-polypektomerede. Lass et al (1999) delte kvinder med EP < 2 cm op i to grupper (polypper blev diagnosticeret med almindelig UL), hvor den ene fik foretaget embryotransfer i frisk cyklus og den anden totalfrys med hysteroskopisk polypektomi og FER i en efterfølgende cyklus. Man fandt ingen forskel på PRs i de to grupper, som dog fremviste bemærkelsesværdigt høje PR's på hhv. 55,8 vs. 61,1 %. Dog fandtes en non-signifikant (p=0,08) øget risiko for spontan abort hos de ikke-polypektomerede (27 % vs. 11 %). Andre retrospektive studier har bekræftet ovenstående fund (Tiras 2012; Check 2011). Check et al, fandt desuden ingen forskel på LBR i de to grupper. Et nyligt retrospektivt case-kontrol studie af Elias et al (2015) viser ingen forskel på klinisk PR, LBR eller risikoen for spontan abort hos kvinder med fund af endometriepolyp < 2 cm under IVF-stimulation, sammenlignet med kvinder uden polypper. Disse fund indikerer en mulig cut-off værdi for størrelsen af polypper der kan anbefales fjernet forud for IVF/ICSI. Lokalisationen af polypper kan have en betydning for outcome – således synes resektion af polypper i den uterotubale overgang at øge efterfølgende PR signifikant i forhold til polypper i resterende kavitet (Yanaihara 2008). Tidsintervallet fra hysteroskopisk polypektomi til opstart på ART synes ikke at betyde noget for outcome (Eryilmaz 2012).

Overordnet konkluderer det seneste Cochrane review (Bosteels 2015), at der måske er en bedring af fertiliteten ved hysteroskopisk polypektomi forud for IUI hos uforklarede infertile par. Men, at der er behov for flere randomiserede kontrollerede studier omhandlende behandling af endometriepolypper forud for ART.

Resumé af evidens	Evidensgrad (GRADE)
Overordnet synes hysteroskopisk polypektomi hos infertile forud for fertilitetsbehandling, at øge PR og LBR - sammenlignet med ingen behandling.	Lav (⊕⊕⊖⊖)
Endometriepolypper synes at øge risikoen for spontan abort.	Meget lav (⊕⊖⊖⊖)
Ved små polypper kan ekspekterende behandling overvejes, da endometriepolypper < 10 mm er regredieret hos 27 % i den følgende cyklus.	Meget lav (⊕⊖⊖⊖)

Kliniske rekommandationer	Evidensgrad (GRADE)
Vi finder svag anbefaling for hysteroskopisk polypektomi hos infertile forud for fertilitetsbehandling.	(↑⊕⊕⊖⊖)

Konklusion

Samlet set giver de eksisterende studier en svag anbefaling for hysteroskopisk polypektomi hos infertile forud for fertilitetsbehandling. Evidensen er dog fortsat diskutabel og kræver yderligere veludførte studier før stærkere anbefalinger kan gives.

Kronisk endometritis og infertilitet

Anna Oldenburg-Lauritzen

Indledning

Tilstedeværelse af kronisk endometritis (KE) formodes at være negativt associeret til embryo-implantationen (Park 2016). Prævalensen af KE hos infertile danske kvinder kendes endnu ikke. Dette afsnit undersøger evidensen for effekt af antibiotisk behandling af KE hos infertile kvinder på pregnancy rate (PR) og/eller live birth rate (LBR).

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: 21.09.2017.

Der er foretaget litteratursøgning i MEDLINE/PubMed og EMBASE med følgende søgeord, både bredt og mere specifikt: Chronic endometritis, chronic endomyometritis, treatment, therapeutics, therapy, pregnancy, gestation, live birth, infertility, assisted reproductive technologies.

Der er ligeledes søgt direkte på artikler, som der er henvist til i de læste artikler.

Der er ikke fundet eksisterende kliniske guidelines omkring behandling af kronisk endometritis (KE) hos infertile kvinder. Der er søgt i UpToDate mhp rekommendationer for behandling af KE
Cochrane: Ingen systematiske reviews. Clinicaltrials.gov: Ingen aktuelle completed eller recruiting Randomized Controlled Trials (RCTs) omkring behandling af KE og Assisted reproductive Technologies (ART) outcome

Baggrund

KE er en histologisk diagnose defineret ved tilstedeværelse af plasmaceller i endometriebiopsi (Greenwood 1981, Kasius 2012). Endometriebiopsi er enten hysteroskopisk vejledt eller en biopsi med endosug (vabrasio). Enkelte studier hævder, at det også er muligt at erkende KE ved hysteroskopisk visualisering af slimhindeødem, fokal hyperæmi og mikropolypper (Cicinelli 2005, 2008; Park 2016). Der er uenighed i litteraturen om hvad der er "gold standard" for detektion og diagnose af KE.

KE kan være forårsaget af seksuelt overførbare sygdomme som chlamydia og gonorrhé, men kan også være forårsaget af mere vanlige bakterier som e. coli, enterococcus faecalis, staph. aureus, streptokokker, samt af gærsvampe. (McQueen 2014). Oftest kan en bakterie dog ikke dyrkes ved podning, hvorfor diagnosen baseres på histologi-svar. KE kan også opstå som senfølge af retineret væv (Haggerty 2003).

KE er oftest asymptomatisk men der kan forekomme milde symptomer som blødning, smerter og udflåd. Til forskel fra akut endometritis, er feber usædvanlig (Greenwood 1981).

Grundet det asymptomatiske billede, er prævalensen svær at fastslå. Et materiale baseret på benigne hysterektomier på kvinder i den fertile alder foreslår 10-11 % (Kitaya 2011) mens Kasius (2011) fandt en prævalens på 2,8 % i hysteroskopiske biopsier fra asymptomatiske, infertile kvinder.

Inflammatoriske mediatorer i endometriet spiller formentlig en vigtig rolle i regulering af immunrespons og trofoblast-vækst ved implantation af embryoet (Romero 2004). Succesfuld implantation og vedligeholdelse af graviditeten afhænger af kommunikationen mellem embryo og endometrium. Uterine faktorer som kan forstyrre dette samspil kan således potentielt hindre implantationsprocessen. Mulige lokale påvirkninger ved KE inkluderer: ændring af endometriets cytokinproduktion, påvirkning af lymfocyt sammensætningen i endometriet, samt sekretionen af parakrine signalstoffer, hvilket kan ændre endometriets receptivitet overfor embryoner (Cicinelli 08). Således kunne KE være en faktor der bidrager til Recurrent Implantation Failure (RIF) og Recurrent Pregnancy Loss (RPL) og behandling af KE forud for ART kunne potentielt øge PR og LBR hos infertile patienter.

PICO-spørgsmål 1

Øger antibiotisk behandling af kronisk endometritis PR og/eller LBR hos infertile kvinder i forbindelse med fertilitetsbehandling og/eller mindskes risikoen for spontan abort?

P (population)	Infertile kvinder med kronisk endometritis
I (intervention)	Antibiotisk behandling
C (comparison)	Ingen behandling
O (outcome)	PR, LBR, spontan abort

Der findes ingen RCTs omhandlende antibiotisk vs ingen antibiotisk behandling af KE hos infertile kvinder. Der foreligger kun observationelle studier med små sample sizes. Endvidere drejer det sig ofte om selekterede populationer og meget divergerende metoder, som nogle gange er svære at gennemskue. Nogle få af de eksisterende studier tyder på, at der er nogen effekt af antibiotisk behandling på KE og ved velbehandlet KE, en mulig positiv effekt på PR og LBR hos infertile.

Seneste review baseret på eksisterende litteratur vedrørende diagnostik og behandling af KE indikerer, at antibiotisk behandling af KE måske kan bedre det fremtidige graviditetsoutcome, dog primært vist hos subpopulationer af infertile med RIF og RPL (Park 2016). Forfatterne foreslår, at diagnostisk hysteroskopi indgår i vurderingen af patienter med RIF og RPL. Flere af de refererede studier er kort gennemgået nedenfor.

Et retrospektivt studie (Johnston-McAnanny 2010) på 33 patienter med RIF fandt at 70 % af biopsi verificeret KE blev kureret (biopsi-negative) af doxycyclin 100 mg*2 dgl. Men selvom implantationsraten var øget hos de biopsi-negative, var der ikke signifikant forskel i PR (20,0 % vs. 52,1 %,)

Et prospektivt studie (McQueen 2014) på 395 kvinder med RPL (2 eller flere spontane graviditetstab før 10. uge) eller fetal demise (FD; mindst ét graviditetstab fra 10. gestationsuge) fandt at 35 (9 %) havde KE på endometriebiopsi og argumenterer for, at man bør undersøge kvinder med RPL/FD med endometriebiopsi pga denne høje prævalens. Efter relevant antibiotisk behandling havde gruppen med KE en kumulativ LBR på 88 % vs. 74 % i gruppen uden KE, hvilket ikke var signifikant forskelligt ($p=0,215$). Der fandtes en let øget per-pregnancy LBR i gruppen af antibiotisk behandlede (49 %'s forøgelse), sammenlignet med gruppen uden KE (44 %'s forøgelse), dog en signifikant forskel ($p=0,04$). Det fremgår ikke hvorvidt graviditeterne var opnået spontant eller ved ART.

Cicinelli 2015 udførte et historisk kohortestudie på 106 RIF patienter i IVF-ET cykli. Klinisk PR og LBR i gruppen med normalt endometrie ved hysteroskopi (vurderet visuelt) efter antibiotisk behandling var signifikant højere end i gruppen med fortsatte KE forandringer (PR per transfer 65,2 % vs. 33,0 %, p=0,04 og LBR 60,8 % vs. 13,3 %, p=0,02).

Der foreligger ikke international konsensus om hvilken type antibiotika, dosis og behandlingens længde, der skal anvendes ved KE, men de fleste studier benytter sig af en kur af Doxycyclin 100 mg*2 i 10 dage da dette dækker chlamydia, mycoplasma og en del af de såkaldte ”gængse” bakterier. Dette er også anbefalingen ved DSOG guideline og UpToDate. Det ser ikke ud til, at antibiotika alene forud for ART øger PR (Kroon 2012).

Resumé af evidens	Evidensgrad (GRADE)
Antibiotisk behandling til infertile kvinder med kronisk endometritis øger muligvis PR og LBR, sammenlignet med ingen behandling. Effekten er primært vist på infertile med RIF eller RPL.	Meget lav (⊕⊖⊖⊖)

Kliniske rekommandationer	Evidensgrad (GRADE)
Vi finder svag anbefaling for antibiotisk behandling af histologisk verificeret kronisk endometritis hos infertile med RIF eller RPL.	(↑⊕⊖⊖⊖)

Konklusion

På baggrund af eksisterende studier finder vi en svag anbefaling for antibiotisk behandling af kronisk endometritis hos infertile forud for fertilitetsbehandling. Evidensen er dog fortsat mangelfuld og kræver yderligere veludførte studier før stærkere anbefalinger kan gives.

Intrauterine adhærencer/Ashermans syndrom og infertilitet

Bent Brandt Hansen

Indledning

Intrauterine adhærencer (IUA) angives at forekomme hos 3-22 % af kvinder under udredning for infertilitet. Forekomsten er meget afhængig af den reproduktive anamnese i den pågældende population (Stillman 1985, Yu 2008). Der er mange studier som beskriver kirurgisk korrektion af IUA, men hvor god er evidensen for at operation for intrauterine adhærencer øger pregnancy rate (PR) og live birth rate (LBR)?

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: 15.10.2017

Vi har søgt i MEDLINE/PubMed og EMBASE frem til 2017. Søgeord/MESH terms:

Ashermans syndrome, intrauterine adhesions, intrauterine synechiae, hysteroscopic treatment, hysteroscopic lysis of adhesions, reproductive outcome, spontaneous pregnancy, pregnancy rate, live birth rate, assisted reproductive technology, IVF, ICSI.

Der er ligeledes søgt direkte på artikler, som der er henvist til i de læste artikler.

Baggrund

Ashermans syndrom defineres som samtidig forekomst af intrauterine adhærencer (IUA) og symptomer herpå. Symptomerne kan typisk være: Hypomenoré, amenoré, dysmenoré og nedsat fertilitet. Ved opnået graviditet er der en øget risiko for tidlig abort og abnorm placentation. Intrauterine adhærencer giver ikke nødvendigvis symptomer. Man kan således godt have intrauterine adhærencer uden at have Ashermans syndrom, men ikke Ashermans syndrom uden at have intrauterine adhærencer.

Intrauterine adhærencer opstår typisk iatrogen efter evacuatio uteri i forbindelse med abort eller fødsel, men kan også ses efter sectio, B-Lynch, infektion (specielt TB) og efter hysteroskopiske operationer (Asherman 1948, March 1978, Ibrahim 2013). Siden ca. 1980 har den hysteroskopiske undersøgelse været ”gold standard” til at stille diagnosen IUA. Hysteroskopien siger samtidig noget om udbredelsen og sværhedsgraden af adhærencerne, ligesom kvaliteten af endometriet kan bedømmes. Der er beskrevet adskillige klassifikationssystemer til graduering af sværhedsgraden af intrauterine adhærencer. Klassifikationssystemerne er alle primært baseret på de hysteroskopiske fund (March 1978, Hamou 1983, Valle 1988, Wamsteker 1995/ESGE, American Fertility Society 1988, Donnez 1994, Nasr 2000).

PICO-spørgsmål 1

Øger kirurgisk behandling af intrauterine adhærencer PR og/eller LBR hos infertile kvinder, enten som følge af spontan graviditet eller i forbindelse med ART, sammenlignet med ingen behandling?

P (population)

Infertile kvinder med påviste intrauterine adhærencer

I (intervention)	Hysteroskopisk deling af adhærencer
C (comparison)	Ingen behandling
O (outcome)	PR og LBR

Formålet med behandlingen af intrauterine adhærencer, er at genskabe en uterinkavititet af normal form og størrelse, samt et velfungerende endometrie for derved at øge kvindens fertilitet. En vigtig del af behandlingen er at forebygge at intrauterine adhærencer gendannes.

Der findes ingen randomiserede, kontrollerede undersøgelser der sammenligner ingen behandling med kirurgisk behandling af intrauterine adhærencer, hvad angår PR eller LBR ved ART (Bosteels 2015). Evidensen vedrørende effekten af behandlingen af IUA, målt på PR og/eller LBR, er primært baseret på efterfølgende spontane graviditeter, med enkelte undtagelser.

PR og LBR uden kirurgisk behandling af intrauterine adhærencer, omtales i et hyppigt citeret review af Schenker fra 1982. Heri refereres i alt 8 observationelle studier, med tilsammen 292 kvinder der ønskede at opnå graviditet, og som blev behandlet konservativt. Der fandtes en spontan PR på 45,5 % og en LBR på 30 %. Der savnes imidlertid en beskrivelse af sværhedsgraden af forandringerne, og formentlig har en del af kvinderne udelukkende haft cervical okklusion eller minimale intrauterine adhærencer (Deans, 2010).

Adskillige, primært deskriptive, observationelle studier, beskriver resultaterne af den kirurgiske behandling på fertiliteten. Det er svært at sammenligne de enkelte studier. Der er bl.a. forskelle på anvendt klassifikations-system, operativ metode og efterfølgende adhærenceforebyggende behandling (IUD, katetere, gel-barriere, hormonel stimulation, og varierende kombinationer heraf). Oftest mangler oplysninger om hvorvidt PR og/eller LBR er efter spontan graviditet eller efter ART, og observationstiden er meget varierende.

I et review af Deans et al. fra 2010 refereres resultaterne fra 36 observationelle studier, med i alt 1542 kvinder. Studierne er inhomogene af ovennævnte årsager. Samlet fandtes en PR på 63 %, og LBR på 45 % efter hysteroskopisk operation for intrauterine adhærencer.

I Yu's oversigt fra 2008, refereres reproductive outcome fra 4 arbejder omhandlende (specifikt) infertile kvinder med Ashermans syndrom, der har fået foretaget hysteroskopisk adhesiolyse. I disse arbejder varierer PR fra 35-62 %, og LBR fra 24-38 %. I 3 af arbejderne (Valle 1988, Pabucco 1997, Preutthipan 2000) refereres til spontane graviditeter, mens de 86 kvinder i Pistofides et.al.'s studie fra 1996 alle, efter adhesiolyse, behandlede med IVF, med efterfølgende PR på 35 %, og LBR på 24 %. Karakteristisk for kvinderne i dette studie var, at 28 af de 86 kvinder havde intrauterine adhærencer efter tidligere myomectomi eller korrektion for medfødt anomali. Dette kan muligvis forklare den lavere PR og LBR.

I et prospektivt, observationelt studie af Sanad et al fra 2016, anføres PR og LBR før og efter den hysteroskopiske behandling af adhærencerne. De 61 kvinder med Ashermans syndrom havde enten primær infertilitet, sekundær infertilitet eller recidiverende aborter. Kvinder med andre årsager til infertilitet var ekskluderede. I forbindelse med den hysteroskopiske operation blev der anlagt Foley kateter intrauterint i 5 dage. Der blev givet stimulationsbehandling af endometriet med østradiol, 2 mg/dag og norgestrel, 0,5 mg/dag de sidste 10 dage, i 3 cykli. Efter behandling steg PR fra 18 % til 65 % ($p = 0,0001$) og LBR fra 15 % til 36 % ($p=0.0118$). Kvinderne modtog ikke ART før eller

efter operationen. Observationstid før operationen fremgår ikke. Observationstid efter operationen var op til 26 måneder.

March et al., 2011, fandt en PR på 62 % og LBR på 54 % hos 1240 kvinder behandlet for Ashermans syndrom med hysteroskopisk adhesiolyse med saks, og efterfølgende hjerteformet ballonkateter i uterinkaviteten. Hvor lang tid kateret var beliggende afhang af adhærencernes udbredelse, men angives ikke i artiklen. Der blev givet østradiol, 4 mg dgl. og medroxyprogesteron, 10 mg dgl. i de sidste 5 cyklusdage, i 1-2 cykli. Herefter fornyet hysteroskopi. I artiklen anføres ikke specifikt om de opnåede graviditeter var spontane graviditeter, men det må formodes, idet der ikke nævnes noget om ART.

Xiao et al., 2014, fandt en PR på 66 % og LBR på 42 %. Dette retrospektive, observationelle studie bestod af 475 infertile kvinder med moderat til svær grad af intrauterine adhæreencer. Hysteroskopisk deltes adhærencerne med saks eller nålelektrode. Der blev i forbindelse med operationen givet hyalobarrier, og der blev anlagt IUD og ballonkateter. Sidstnævnte blev fjernet efter 3-5 dage, IUD i forbindelse med hysteroskopi 3 mdr. efter operationen. Regeneration af endometriet forsøgte stimuleret med 6-8 mg østradiol dgl, og progesteron de sidste 5-6 dage i hver cyklus, - i alt i 3 mdr. Kvinderne blev instrueret i forsøg på at opnå spontan graviditet eller blev tilbudt ART, uden nærmere specifikation. Follow-up tiden var på ½-5 år.

Chen et al, 2017, fandt i et retrospektivt studie, en PR på 48 % og LBR på 42 % blandt 332 infertile kvinder med intrauterine adhæreencer, hvor kvinder med andre konkurrerende årsager til infertilitet var ekskluderede. Inddelt efter adhærencernes sværhedsgrad, fandtes PR på 61 % ved lette adhæreencer, PR på 53 % ved moderate adhæreencer og PR på 25 % ved svære adhæreencer. Den hysteroskopiske operation blev udført med saks eller nålelektrode. Hormonstimulation postoperativt med 4 mg østradiol/dag i 7 dage, 3 mg/dag i 7 dage og 2 mg/dag i 7 dage, suppleret med medroxyprogesterone 10 mg/dag i de sidste 7 dage. Ingen yderligere adhærenceforebyggende tiltag. Der var intet angivet om eventuel ART. Observationstiden var op til 27 måneder.

Sammenfattende, findes der ved hysteroskopisk operation for intrauterine adhæreencer i case series studier, en efterfølgende PR på 35-66 % og en LBR på 24-54 %. Således ser det ikke ud til at kirurgisk behandling af intrauterine adhæreencer forværrer sandsynligheden for efterfølgende graviditet. Det er dog baseret på udelukkende case series uden egentlige kontrolgrupper. Der er ikke fundet studier der undersøger effekten af ART på PR og/eller LBR sammenlignet med forsøg på spontant opnået graviditet, efter operation for intrauterine adhæreencer. Der er ikke fundet studier som systematisk beskriver risikoen for komplikationer til hysteroskopisk adhesiolyse af Ashermans syndrom. Overordnet bør kirurgisk behandling af svære intrauterine adhæreencer/Ashermans syndrom dog udføres af speciallæger med særlig interesse og kompetencer indenfor dette emne.

Resumé af evidens	Evidensgrad (GRADE)
Hysteroskopisk operation for intrauterine adhæreencer hos infertile kvinder øger chancerne for at opnå graviditet og for at få et levendefødt barn.	Meget lav (⊕⊖⊖⊖)

Kliniske rekommandationer	Evidensgrad (GRADE)
Vi finder en svag anbefaling for hysteroskopisk adhesiolyse, med	(↑⊕⊖⊖⊖)

efterfølgende adhærenceforebyggende behandling, hos infertile kvinder med intrauterine adhærener.	
For kvinder, der ikke ønsker operation, kan en konservativ tilgang også give mulighed for at opnå graviditet.	(↑⊕⊖⊖⊖)

Konklusion

På baggrund af eksisterende studier finder vi en svag anbefaling for hysteroskopisk korrektion af intrauterine adhærener forud for fertilitetsbehandling af infertile kvinder. Evidensen er dog fortsat insufficient og kræver yderligere veludførte studier før stærkere anbefalinger kan gives.

Isthmocele og infertilitet

Rikke Lindgaard Hedeland

Indledning

Tilstedeværelse af isthmocele er gennem de seneste år blevet associeret med sekundær infertilitet og forskellige kirurgiske resektionsmetoder forsøgt anvendt. Men hvad er evidensen for effekten af kirurgisk resektion på efterfølgende fertilitet, herunder de forskellige metoder, sammenlignet med ingen behandling?

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: 15.11.2017

Der blev foretaget PubMed søgning med søgetermerne: ”isthmocele and infertility”, “isthmocele and pregnancy”, “isthmocele and surgery”, “isthmocele and treatment”, “isthmocele and surgery and method”. Samme søgninger er foretaget med “niche” og ”Cesarean Scar Defect” i stedet for “isthmocele”.

Ingen engelsksprogede guidelines vedrørende behandling af isthmocele kunne fremsøges.

Baggrund

Isthmocele er en iatrogen, reservoir-lignende, indvendig defekt svarende til sectio-cikatricen, oftest lokaliseret svarende til isthmus i den anteriore uterinvæg.

Grundet vidt forskellige symptombilleder er det svært at estimere prævalensen af isthmocele, i forskellige studier er der rapporteret forekomster mellem 19-88 % (Borges 2010; Ofili-Yebovi 2008; Armstrong 2003; Osser 2009a). Forekomsten øges med antal sectioer (Osser 2010; Osser 2009b; Wang 2009; Jastrow 2016).

Disponerende faktorer inkluderer: 1) Lav uterotomi, 2) Inkomplet lukning af uterinvæggen, 3) Postoperative adhærencer og 4) Patientrelaterede faktorer.

Ad 1. Uterotomi foretaget gennem cervikalt væv, hvilket indeholder mucusproducerende glandler, som forhindrer ophealing af cikatricen (Vikhareva 2010; Bij de Vaate 2014).

Ad 2. Inkomplet lukning af uterinvæggen på grund af ikke-sufficient suturteknik. Adskillige studier har vist, at dobbeltlaget uterinlukning, med ikke-låsende suturer, resulterer i et tykkere myometrium og derved mindre risiko for isthmocele (Ceci 2012; Yasmin 2011; Yazicioglu 2006; Hayakawa 2006).

Ad 3. Postoperative adhærencer mellem uterus og abdominalvæggen, der bevirker traktion af uterus mod abdominalvæggen og derved forhindrer sufficient ophealing (Sipahi 2017).

Ad 4. Patientrelaterede faktorer såsom: livsstilssygdomme, genetisk prædisposition, dårlig sårheling etc. (Sipahi 2017). F.eks. har en patient med retroflektet uterus, dobbelt så stor risiko for isthmocele end en patient med anteflekteret uterus (Hayakawa 2006).

Et isthmocele er associeret med adskillige symptomer, herunder abnorm blødning, postmenstruel spotting, dysmenoré, dyspareuni, kroniske bækkensmerter, samt sekundær infertilitet (Gubbini 2008; Fabres 2003; Wang 2011).

Årsagen til sekundær infertilitet er formentlig multifaktoriel. Mulige forklaringer på nedsat fertilitet kunne være en akkumulation af menstruationsblod, hvilket skaber et toksisk miljø, der påvirker mucus kvaliteten, hindrer sædcelle migrationen gennem cervikalkanalen, påvirker sædcelle strukturen og interfererer med implantationen (Fabres 2003; Florio 2012).

Et isthmocele kan bedst visualiseres på cyklusdag 7-12, pga. at isthmocelet da vil være fyldt med gammelblodigt indhold, hvorimod resten af uterinkaviteten vil fremstå tom (Raimondo 2015).

Transvaginal ultralyd bør være 1. valg i udredningen (Fabres 2003; Wang 2009). Et isthmocele vil fremstå som et ekkofattigt område, oftest trekantet struktur, med apex pegende mod anteriore uterin væg og basis mod posteriore væg (bilag 1). Diagnostik med transvaginal ultralyd har 100% korrelation med hysteroskopi og både negative og positive prædiktive værdier er ligeværdige for begge metoder (Fabres 2003; Chang 2009; Florio 2012).

Kirurgisk behandling omfatter indgreb foretaget: 1) ad vaginam, 2) laparotomisk, 3) hysteroskopisk og 4) laparoskopisk operation. Valg af metode afhænger af symptomer og formål (Setubal 2017).

Ad 1) Operation ad vaginam, udføres gennem det vesicovesicale rum, og er bl.a. beskrevet af Zhang et al. (Zhang 2016; Li 2014). Enkelte studier beskriver kortere operationstid og reducerede omkostninger sammenlignet med laparoskopisk operation (Xie 2014).

Ad 2) Schepker m.fl. har beskrevet den laparotomiske isthmocele operation (Schepker 2015). Andre grupper har anvendt samme procedure med gode kliniske resultater (Pomorski 2017). Metoden bør kun anvendes, såfremt anvendelse af de andre operationsmetoder ikke er muligt.

Ad 3) Hovedparten af studier har beskrevet hysteroskopisk behandling af isthmocele (Gubbini 2008; Gubbini 2011; Chang 2009; Wang 2011; Li 2014). For anvendelse af hysteroskopisk operation, skal myometriet være >3mm (Zhang 2016). Metoden øger ikke tykkelsen af myometriet (Nezhat 2017). Den hysteroskopiske behandling er velegnet til behandling af kvinder med et mindre isthmocele og sekundær infertilitet, som beskrevet af Tanimura et al. (Tanimura 2015).

Ad 4) I de senere år, har adskillige studier beskrevet laparoskopisk isthmocele operation (Tanimura 2015; Zhang 2016; Donnez 2017; Donnez 2008; Marotta 2013; Li 2014). Metoden er især velegnet i tilfælde af tyndt myometrium eller hvor isthmocelet fylder >80 % af den anteriore uterin væg (Zhang 2016).

PICO-spørgsmål 1

Øger kirurgisk behandling af isthmocele PR og/eller LBR hos sekundært infertile kvinder i forbindelse med ART, sammenlignet med ingen behandling?

P (population)	Sekundært infertile kvinder
I (intervention)	Kirurgisk behandling
C (comparison)	Ingen behandling
O (outcome)	PR og LBR

Vedrørende muligheden for ingen behandling, viste en metaanalyse fra 2013, baseret på 18 studier, at patienter med tidligere sectio havde 9 % lavere PR og 11 % lavere LBR, sammenlignet med kvinder der tidligere havde født vaginalt (Gurol-Urganci, Bou-Antoun 2013). Der skelnes ikke mellem spontant gravide og gravide efter fertilitetsbehandling. Et kohorte studie inkluderende 1.047.644 kvinder, argumenterede for at årsagen til et længere interval mellem første og anden fødsel, for kvinder forløst ved sectio, sammenlignet med kvinder der fødte vaginalt, formentlig kunne skyldes de medicinske og sociale omstændigheder, der forårsagede, at man primært valgte at

forløse ved sectio, herunder bl.a. høj maternel alder. Forfatterne tager ikke stilling til, hvorvidt det forlængede interval kunne skyldes adhærencedannelse (Guroi-Urganci, Cromwell 2014).

Litteraturen vedrørende kirurgisk behandling af isthmocele (hysteroskopisk - eller laparoskopisk korrektion af defekten) består primært af mindre deskriptive studier, hvoraf Gubbini et al.'s studie, med 41 inkluderede patienter, er det største. I dette studie blev alle 41 patienter spontant gravide 12-24 måneder efter hysteroskopisk operation (Gubbini 2011). Lignende resultater ses fra Fabres et al., samt i et andet studie fra Gubbini et al. Begge studier beskriver spontan graviditet hos henholdsvis 9 ud af 11 samt 7 ud af 9 sekundært infertile kvinder, efter hysteroskopisk resektion (Fabres 2005; Gubbini 2008).

Der er publiceret færre studier vedrørende laparoskopisk korrektion af isthmocele. Det største omhandler 38 kvinder, hvoraf kun 18 oplevede sekundær infertilitet (Donnez 2017). I studiet blev 45 % af kvinderne spontant gravide efter laparoskopisk operation. Desværre beskriver studiet ikke deres follow-up periode.

Således er de eksisterende studier deskriptive og har derfor ikke klart definerede inklusions- eller eksklusionskriterier, eller sammenligner med en kontrolgruppe. Mange isthmocele-studier har ikke kvinder med sekundær infertilitet som population og anvender ikke PR og LBR som primære outcomes. Ingen studier har derfor endnu kunnet påvise en signifikant effekt af kirurgisk behandling for isthmocele, sammenlignet med ingen behandling - mhp. øgning af PR eller LBR (og slet ikke i relation til ART). En bestemt kirurgisk isthmocele behandling synes ej heller at være signifikant bedre end de andre kirurgiske behandlinger. Der er således ingen konsensus omkring hvilke typer af isthmocele-defekter der bedst behandles med en given operationsmetode (Setubal 2017).

Ekspekterende behandling af isthmocele må på baggrund af ovenstående evidens betragtes som 1. valgs behandling, specielt tidligt i fertilitetsbehandlingsforløbet. Større veldefinerede, prospektive studier bør udføres, førend mere valide anbefalinger kan gives.

Kirurgisk behandling af isthmocele mhp. forbedring af fertiliteten bør således forbeholdes enkelte selekterede cases, f.eks hos kvinder med RIF eller RPL uden andre kendte årsager til infertilitet, eller kvinder med vedvarende væske i kaviteten. Hvis kirurgisk behandling vurderes indiceret, kan patienter med mindre isthmoceler formentlig med fordel behandles hysteroskopisk (Marotta 2013). Patienter med større isthmoceler og risiko for perforering ved fx hysteroskopi, kan tilbydes laparoskopisk operation eller eventuelt operation ad vaginam (jf. beskrivelse i baggrundsafsnit).

Resumé af evidens	Evidensgrad (GRADE)
Vi finder meget lav evidens for højere PR og LBR ved kirurgisk korrektion af isthmocele forud for ART, sammenlignet med ingen behandling.	Meget lav (⊕⊖⊖⊖)

Kliniske rekommandationer	Evidensgrad (GRADE)
Vi finder en svag anbefaling imod at man udfører kirurgisk korrektion af isthmocele forud for ART, på baggrund af en meget lav evidens for at indgrebet øger PR eller LBR i forbindelse med fertilitetsbehandling.	(↓⊕⊖⊖⊖)

Konklusion

På baggrund af eksisterende studier finder vi en svag anbefaling imod at man udfører kirurgisk behandling af isthmocele forud for ART. Evidensen er dog særdeles sparsom og det kræver yderligere veludførte studier før stærkere anbefalinger kan gives.

Adenomyose og infertilitet

Lea Langhoff Thuesen

Indledning

Adenomyose (AD) er en benign invasion af endometrievæv ind i myometriet og er relateret til infertilitet, men hvor meget er pregnancy rate nedsat og abortraten øget hos infertile kvinder? Endvidere, øger kirurgisk og/eller medicinsk behandling pregnancy rate (PR)?

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: 20.11.2017

Søgning foretaget via PubMed. Følgende søgeord er anvendt: adenomyosis, adenomyoma, in vitro fertilization, assisted reproductive technology, pregnancy, miscarriage, live birth, infertility, treatment (surgery, GnRH).

Ud fra ovenstående søgekriterier tager guidelinen udgangspunkt i to nye artikler fra 2017 – et review af Margit Dueholm (Dueholm 2017) samt en metaanalyse Younes and Tulandi (Younes 2017).

Desuden er der søgt direkte på artikler, som der er henvist til i de læste artikler.

Baggrund

AD er tilstedeværelsen af heterotrofe endothelialceller og stroma i myometriet, hvilket sekundært medfører en reaktiv hypertrofi og hyperplasi i muskulaturen (Brossens 1998). AD findes hos ca 1/3 af patienter behandlet kirurgisk for endometriose (Dueholm 2017). Diagnosen stilles histopatologisk, men kan detekteres ved MR og ultralyd med 80-90 % sandsynlighed (Maheshwari 2012), dog lavere ifølge review fra 2007 (Dueholm 2007). De vaginale ultralydskriterier er tidligere beskrevet (Dueholm 2017). Ultralydsfundene er relateret til det ektopiske endometrium (f.eks. cyster i myometriet) og den muskulære hypertrofi med (f.eks. forstørret asymmetrisk myometrium). Derudover ser man på tykkelsen af junctional zone (JZ), som er området, hvor det indre muskellag adhærer til endometriet. JZ er både synlig på MR (lavt signal) og på ultralyd (hypoekkogen). AD giver fortykket JZ. Med en JZ på <8 mm er der sandsynligvis ikke tale om AD, hvorimod en JZ på >12 mm meget vel kunne repræsentere AD (Hamm 2006). En fortykket JZ er relateret til øget risiko for gentagne aborter (Lazzarin 2014) og nedsat implantation (Maubon 2010).

Teorier omkring patogenesen omhandler udover et ændret immunologisk miljø i livmoderen (Galliano 2015) en nedsat peristaltik, som kan resultere i dysperistaltik (Kissler 2006). Endvidere tyder det på, at graden af AD hos infertile er en vigtig prognostisk faktor i forhold til pregnancy outcome (Dueholm 2017). AD hos infertile kan behandles enten medicinsk eller kirurgisk. Der er flere medicinske behandlingsmuligheder, men GnRHa i 3-6 mdr som forbehandling til FER er mest anvendt. Effekten af GnRHa er både relateret til den direkte virkning på myometriet samt den hypoøstrogene effekt via den overordnede suppression af hypothalamus-hypofyse-aksen (Khan 2010).

Den kirurgiske behandling foregår primært ved cytoreduktion, hvor man laparoskopisk eller åbent fjerner så meget af det adenomyotiske væv som muligt, med samtidig bevarelse af myometriets funktion. Indgrebet efterfølges ofte af medicinsk behandling med GnRHa. En alvorlig komplikation til kirurgi er uterusruptur i en senere given graviditet (Saremi 2014).

Det bør nævnes, at ingen af de foreliggende studier har undersøgt sammenhængen imellem sværhedsgraden af AD og pregnancy outcome, hvilket må formodes at være et vigtigt diagnostisk grundlag for valg af behandling forud for ART.

PICO-spørgsmål 1

Mindsker tilstedeværelsen af AD PR og/eller LBR og/eller øges abortraten hos infertile kvinder i behandling med ART?

P (population)	Infertile kvinder i behandling med ART
I (intervention)	AD
C (comparison)	Infertile kvinder uden AD i behandling med ART
O (outcome)	Clinical PR, LBR og spontan abort

Dueholm fandt i sin litteraturgennemgang 726 abstracts, hvoraf 277 inkluderedes. Med det primære endepunkt clinical PR inkluderede Dueholm 11 kohorte studier. Ud fra 307 artikler med clinical PR som det primære endpoint inkluderede Younes 15 studier. 11 var observationelle. Således fandt begge forfattere frem til de samme 11 studier, dog med en diskrepans mellem hvorledes studierne blev delt op. Dueholms opdeling var i case-control vs kohorte og Younes i retrospektive vs prospektive kohortestudier. Derudover var der ikke overensstemmelse mellem de studier, hvorudfra det pooled estimat for clinical PR blev beregnet. Begge forfattere har anvendt analysemetoden 'fixed model' til at udregne hhv. RR ved Dueholm og OR hos Younes. Generelt var der stor heterogenitet mellem de forskellige studier og der blev ikke fundet nogen RCT's. Desuden var graden af AD ikke belyst i studierne, hvilket der burde være taget højde for, idet graden af AD formentlig er vigtig i forhold til prognosen.

Dueholm fandt, at clinical PR per kvinde var signifikant nedsat hos infertile med AD med en samlet RR på 0,73 (95% CI 0,64-0,85). For kvinder opereret for dyb endometriose var den RR yderligere nedsat til 0,37 (95% CI 0,21-0,67). Younes fandt OR for clinical PR nedsat til 0,73 (95% CI 0,60-0,90) og ongoing PR til 0,64 (95% CI 0,48-0,86). For infertile kvinder med AD fandt Dueholm en samlet øget abortrate med en RR på 2,12 (95% CI 1,20-3,75) og Younes en øget OR på 2,20 (95% CI 1,53-3,15). LBR for både Dueholm og Younes inkluderede de samme 4 studier og fandt hhv. en RR på 0,69 (95% CI 0,56-0,85) og OR på 0,59 (95% CI 0,42-0,82).

Resumé af evidens	Evidensgrad (GRADE)
Infertile kvinder med AD i behandling med ART har generelt lavere PR, LBR og øget abortrate sammenlignet med infertile kvinder uden AD.	Lav (⊕⊕⊖⊖)

PICO-spørgsmål 2 (medicinsk behandling)

Øger forbehandling med GnRHa PR hos infertile kvinder med AD i behandling med ART?

P (population)	Infertile kvinder med AD i behandling med ART
I (intervention)	Forbehandling med GnRHa
C (comparison)	Ingen behandling
O (outcome)	Clinical PR

Data er baseret på 4 deskriptive, observationelle studier. Ved at poole data fra to studier med lang protokol (GnRHa) fandt både Younes og Dueholm, at AD ikke var associeret med en lavere PR, dog må man tage dette med forbehold, da kvaliteten af disse studier var meget lav. Man kan således ikke, på baggrund af ovenstående studier, konkludere at lang protokol giver bedre resultater end andre stimulationsprotokoller. To andre studier fandt, at forbehandling med GnRHa i FER cyklus hos kvinder med AD gav en højere PR end i gruppen uden forbehandling (Niu 2013, Park 2016). Generelt, er det mest anvendte behandlingsregime, at kvinderne først får foretaget IVF/ICSI med totalfrys og dernæst forbehandles med GnRH-agonist i 3-6 måneder forud for FER.

Resumé af evidens	Evidensgrad (GRADE)
Overordnet synes PR øget hos infertile kvinder med AD som forbehandles med GnRHa i 3-6 mdr. forud for FER, sammenlignet med ingen forbehandling.	Meget lav (⊕⊖⊖⊖)

Resumé af evidens	Evidensgrad (GRADE)
Der findes ikke evidens for at lang protokol med GnRHa øger PR hos infertile kvinder med AD, sammenlignet med andre stimulationsprotokoller.	Meget lav (⊕⊖⊖⊖)

Kliniske rekommandationer	Evidensgrad (GRADE)
Vi finder en svag anbefaling for IVF/ICSI med totalfrys og efterfølgende forbehandling med GnRHa i 3-6 mdr. forud for FER hos infertile kvinder med AD.	(↑⊕⊖⊖⊖)

PICO-spørgsmål 3 (kirurgisk behandling)

Øger kirurgisk behandling (cytoreduktion) af AD PR for infertile kvinder i behandling med ART?

P (population)	Infertile kvinder med AD i behandling med ART
I (intervention)	Kirurgisk behandling (cytoreduktion)
C (comparison)	Ingen behandling
O (outcome)	Clinical PR

Dueholm poolede data fra 160 graviditeter baseret på 9 studier (case series) og fandt en let øget PR til fordel for kirurgi. Younes så på 2 af de 9 studier som Dueholm inkluderede (Al Jama 2011 og Wang 2009) og fandt en OR på 6,22 (95% CI 2,34-16,54) for spontan clinical PR til fordel for kvinder som fik cytoreduktiv kirurgisk behandling for AD. Mht. fokal vs diffus AD fandtes ingen signifikant forskel clinical PR's i de to grupper (OR på 1,36; 95% CI 0,67-2,75). I et studie fandt man to cases med uterusruptur efter omfattende kirurgi (Saremi 2014). I et andet studie

inkluderende 23 gravide med tidligere cytoreduktiv behandling, resulterede 10 graviditeter (43,5 %) i tidlig spontan abort og 2 (8,7 %) i spontan ruptur i 2. trimester (Otsubo 2016).

Dueholm konkluderede derfor, at kirurgisk behandling af AD kan foretages og være effektiv hos nøje udvalgte kvinder, men pga. risikoen for uterusruptur og den begrænsede bagvedliggende evidens skal kirurgi kun udføres på centre, hvorfra studier om emnet udgår og hvor fordelene ved den kirurgiske behandling er valideret. Ved nøje udvælgelse forstås f.eks. kvinder under 40 år med AD, med RIF eller RPL, hvor AD har en udbredelse og lokalisation som gør den tilgængelig for målrettet excision og hvor medicinsk forbehandling med GnRHa har ikke haft den ønskede virkning.

Resumé af evidens	Evidensgrad (GRADE)
Overordnet synes der at være en øget spontan PR hos infertile kvinder med AD i behandling med ART som behandles kirurgisk (cytoreduktion), sammenlignet med ingen kirurgisk behandling.	Meget lav (⊕⊖⊖⊖)

Kliniske rekommandationer	Evidensgrad (GRADE)
Vi finder en svag anbefaling imod at man udfører kirurgisk behandling af AD hos infertile. Kirurgisk behandling bør kun anvendes efter nøje overvejelse hos specielt udvalgte kvinder <40 år, hvor der ikke er opnået en levedygtig graviditet efter medicinsk behandling og hvor kirurgi er mulig, da den gavnlige effekt er lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom uterusruptur.	(↓⊕⊖⊖⊖)

Konklusion

På baggrund af eksisterende observationelle studier ses en lavere PR og øget abortrate for infertile kvinder med AD i behandling med ART, sammenlignet med infertile kvinder uden AD. Hos disse kvinder findes en svag anbefaling for IVF/ICSI med totalfrys og efterfølgende forbehandling med GnRH-agonist forud for FER. Derimod bør kirurgisk behandling af AD kun foretages på nøje udvalgte kvinder pga. beskeden effekt i form af øget PR, men øget risiko for uterusruptur. Kirurgisk behandling af AD bør derfor primært foretages i protokolleret regi af gynækologer med speciel interesse og kompetencer for dette emne. Evidensen er generelt fortsat insufficient og kræver yderligere veludførte studier før stærkere anbefalinger kan gives.

Uterusfibromer og infertilitet

Lars Franch Andersen

Indledning

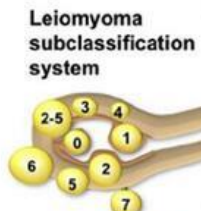
Prævalensen af uterusfibromer er uklar, idet de fleste fibromer er asymptomatiske. Prævalensen er stigende med alderen indtil menopausen. Blandt kvinder i 30-erne har mellem 20-40 % fibromer og blandt kvinder mellem 40-50 år kan påvises fibromer hos >50 %, der synes dog at være betydelig regional og etnisk variation. Fibromer optræder hyppigere blandt kvinder med fertilitetsproblemer (Siristatidis 2016).

Fibromer, der påvirker uterinkaviteten, kan formentlig nedsætte chancen for opnåelse og gennemførelse af graviditet. Kirurgisk eller medicinsk behandling kan være relevant for at reducere den fertilitetsnedsættende virkning af fibromer. De almindeligste gener fra uterusfibromer, såsom blødningsforstyrrelser og mekaniske tryksymptomer, samt behandling heraf, som ikke har til formål at bedre kvindens fertilitet, er behandlet i DSOG's gynækologiske guidelines:

<http://www.dsog.dk/gynkologi/>

Fibromer klassificeres i øjeblikket typisk i henhold til FIGO (Munro 2011), udelukkende ud fra deres lokalisering i uterus (type 0-7), størrelse og antal indgår således ikke i klassifikationen.

Leiomyoma classification system (PALM – COEIN)



Leiomyoma subclassification system

SM - Submucosal	0	Pedunculated intracavitary	
	1	<50% intramural	
	2	≥50% intramural	
	0 - Other	3	Contacts endometrium; 100% intramural
		4	Intramural
		5	Subserosal ≥50% intramural
		6	Subserosal <50% intramural
		7	Subserosal pedunculated
8	Other (specify e.g. cervical, parasitic)		
Hybrid leiomyomas (impact both endometrium and serosa)	2-5	Submucosal and subserosal, each with less than half the diameter in the endometrial and peritoneal cavities, respectively	

FIGO Classification system including leiomyoma subclassification system. The system that includes the tertiary classification of leiomyoma categorize the submucosal according to Wamsteker et al system and adds categorization for intramural, subserosal, and transmural lesions.

Munro et al. 2011

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: 01.11.2017.

Litteratursøgning i PubMed og UpToDate fra 2000 og frem til nov. 2017. Søgeord/MESH terms: uterine fibroids, myoma, leiomyoma, infertility, myomectomy, medical treatment of fibroids.

Der er ligeledes søgt direkte på artikler, som der er henvist til i de læste artikler.

Baggrund

Fibromer vil hos den sub-/infertile kvinde ofte være et tilfældigt fund, og det kan være vanskeligt at afgøre, i hvilket omfang fibromerne bidrager til infertiliteten. Fibromer kan formentlig forstyrre blodforsyning til endo- og myometrium, påvirke endometrie og uterinkavitet, hæmme sædmigration, implantation og decidualisering, påvirke myometriets kontraktilitet, endokrine og parakrine forhold, samt øge risiko for graviditetstab og en række obstetriske komplikationer (Siristatidis 2016; Ali 2017; Sagi Dain 2017; Hartmann 2017; Sunkara 2010; Yan 2014).

Fibromer påvises hos 5-10 % af kvinder der søger behandling for infertilitet og skønnes at være eneste årsag til infertiliteten hos 2-3 %. Fibromers betydning for fertiliteten afhænger af deres lokalisation, størrelse og antal. Fibromer >4-5 cm synes at påvirke LBR mere end mindre fibromer (Oliveira 2004). Nogle studier har fundet signifikant reduktion i PR efter IVF-behandling (Khalaf 2006; Hart 2011), mens andre ikke har kunnet påvise forskel i LBR hos kvinder med fibromer <5 cm, sammenlignet med matchede kontroller.

Vurderes det, at fibromer spiller en betydende rolle for kvindens infertilitet, kan behandling blive relevant.

Kirurgisk fjernelse - myomektomi

Den kirurgiske procedure afhænger først og fremmest af fibromets lokalisation. Myomektomi er især relevant ved solitært eller få, større fibromer.

Ved intrakavitære, submukøse fibromer type 0, 1 og 2, vil TransCervikal Resektion af Fibrom (TCRF) oftest være oplagt. TCRF af fibrom >3 cm kan være kompliceret og tidskrævende og bør i givet fald foretages af særligt kyndig operatør. Ved stort, submukøst fibrom kan fibromet undertiden med fordel (for)behandles medicinsk med ulipristalacetat eller GnRH-agonist, der medfører skrumpning, samt kan bidrage til præoperativ revertering af menoragibetinget anæmi (Donnez 2016). Type 2-fibrom kan evt. reseceres ved to-trins teknik, hvor så meget som muligt af fibromet reseceres i første omgang. To-tre måneder senere vil en stor del af den resterende del af fibromet ofte være ”født ind i uterinkaviteten”, således at yderligere resektion er mulig. Efter TCRF af er der risiko for intrauterin synechidannelse og second-look hysteroskopi ca. 3 mdr. efter indgrebet kan overvejes (Bhandari 2016; Surrey 1995).

Intra- og transmurale fibromer type 3-5, kan behandles med myomektomi, dvs. selektiv fjernelse af fibrom ved laparotomi eller laparoskopisk operation. Resultaterne mht. fertilitetsoutcome synes at være de samme, hvad enten myomektomi foretages laparoskopisk eller ved laparotomi (Dubuisson 2001; Seracchioli 2000; Palomba 2007) og valg af operationstype bør afhænge af lokale forhold, operatørfaring m.v. Myomektomi resulterer i arvævsdannelse og efterfølgende mulig lokaliseret svaghed i uterus samt risiko for adhærence- og synechidannelse. Ved myomektomi uden gennembrud til kaviteten anbefales det generelt at vente mindst 3 mdr., før graviditet søges opnået. Ved gennembrud til kaviteten under myomektomien anbefales at vente med graviditet i mindst 6 mdr. pga. af risikoen for uterusruptur (Galliano 2015).

Subserøse fibromer type 5, 6 og 7 har sjældent fertilitetshæmmende virkning og der vil normalt kun være indikation for behandling ved mekaniske gener, ikke på fertilitetsindikation.

Der er generel konsensus for, at myomektomi generelt ikke *forringer* PR eller LBR (Practice Committee ASRM 2017)

Uterin Arteriel Embolisering (UAE)

Behandlingen kompromitterer blodforsyningen til fibromerne, således at der induceres iskæmisk nekrose, hyalinisering og forkalkning. Der er kollateral blodforsyning til myometrievævet, hvorfor der sjældent optræder nekrose sfa. behandlingen. Der ses undertiden infarcering af endometriet, og behandlingsmetoden anses normalt for relativt kontraindiceret ved fertilitetsønske (RCOG 2013; Ali 2017).

Iskæmisk skrumpning af fibromer kan også opnås ved *laparoskopisk clipsning*, eller blot *afklemning i en periode, af a.uterina*, tilsyneladende med resultater lig embolisering og metoderne må derfor ligeledes anses for relativt kontraindicerede ved fertilitetsønske (Donnez 2016). Behandlingsmetoderne tilbydes ikke i det offentlige sundhedsvæsen i Danmark i øjeblikket (nov. 2017).

Myolyse

Ved myolyse fremkaldes koagulationsnekrose i enkelte, visualiserbare fibromer ved varmpåvirkning til >55 °C eller kuldepåvirkning til <-20 °C. Behandlingen foregår enten MR- eller ultralydsvejledt. Koagulationsnekrose kan opnås ved hjælp af laser, mikrobølger, radiofrekvens (RFA), kryo eller High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) (Donnez 2016). Sidstnævnte har ved solitære, eller få fibromer, vist lovende resultater med hensyn til efterfølgende opnåelse og gennemførelse af graviditet (Zou 2017); der synes dog at være høj recidivfrekvens (Ali 2017). Ingen af de nævnte metoder til myolyse tilbydes i det offentlige sygehusvæsen i Danmark i øjeblikket (nov. 2017).

PICO-spørgsmål 1

Øger kirurgisk behandling af uterusfibromer PR og/eller LBR, hos infertile kvinder i forbindelse med fertilitetsbehandling og/eller mindskes risikoen for spontan abort?

P (population)	Infertile kvinder
I (intervention)	Myomektomi eller myolytisk behandling af fibromer
C (comparison)	Ingen behandling
O (outcome)	PR, LBR og spontan abort

En lang række case-series og observationelle studier af vekslende kvalitet tyder på, at uterusfibromer afhængig af type (Munro 2011) kan være associeret med nedsat fertilitet (Pritts 2009; Styer 2017; Sagi-Dain 2017; Zepiridis 2016; Practice Committee ASRM 2017).

Der er nogen evidens for, at *submukøse fibromer (type 0-1-2)* kan hæmme fertiliteten (mht. nedsat PR, implantations-rate og LBR, samt øget risiko for spontan abort), måske blandt andet ved en påvirkning af endometriets receptivitet (AAGL Practice Report 2012). Der er international enighed om, at submukøse fibromer så vidt muligt bør fjernes ved fertilitetsønske (Pritts 2009); men hvor der er nogen evidens for positiv effekt af fjernelse af type 0 og 1-fibromer (Casini 2006; Practice Committee ASRM 2017), er evidensen for gavnlig effekt af resektion af type 2-fibromer svagere (Olive 2011; Ali 2017), blandt andet på grund af risikoen for beskadigelse af endometriet i forbindelse med TCRF af type 2-fibrom. Studiet af Casini et al. (2006) der inkluderes som det eneste kvalificerede RCT i flere Cochrane reviews (Metwally 2012; Bosteels 2015), viste en øget PR hos kvinder med hysteroskopisk fjernede submukøse fibromer, sammenlignet med kontroller

uden myomektomi. Pritts et al. (2009) fandt en øget PR med RR 2,03 (95% CI 1,08-3,80) hos myomektoмерede med submukøse fibromer baseret på 2 studier (inkl. studiet af Casini et al.). Der fandtes ingen forskel i risiko for spontan abort i de to grupper (RR 0,77; 0,36-1,66). På trods af et studieforløb over 7 år, blev der ikke opgjort LBR i studiet og Cochrane forfatterne konkluderer da også en høj risiko for reporting bias i studiet.

Intramurale fibromer (type 3-4) over en vis størrelse (4-5 cm) kan formentlig virke fertilitetsnedsættende (Hart 2001, Oliveira 2004, Surrey 2005, Somigliana 2007, Pritts 2009). Fibromernes betydning afhænger af størrelse og antal, samt formentlig af i hvilket omfang uterinkaviteten og endometrie påvirkes. En stor metaanalyse af data fra 11 studier fandt en statistisk signifikant reduktion af LBR på 21 % svarende til RR 0,79 (95% CI 0,70-0,88) hos kvinder med ikke-kavitetsforstyrrende, intramurale fibromer, sammenlignet med kvinder uden fibromer (Sunkara 2010). Reduktionen blev endnu højere (40 %) når kun studier med et prospektivt design inkluderedes (RR 0,60; 95% CI 0,41-0,87). Et senere studie fandt imidlertid ingen forskel i LBR på 119 kvinder med asymptomatiske, intramurale/subserøse fibromer <5 cm og 119 matchede kvinder uden fibromer (Somigliana 2011). Et andet studie fandt ingen signifikant forskel i LBR efter første IVF/ICSI-behandling hos 249 kvinder med fibromer, sammenlignet med 249 matchede kvinder uden fibromer (OR 1,03; 95% CI 0,95-1,11), dog var fibromestørrelse >3 cm signifikant associeret med lavere LBR (Yan 2014). Senest har Styer et al. ej heller fundet forskel i LBR hos kvinder med ikke-kavitetsforstyrrende fibromer i et kohortestudie med randomiseret set-up undersøgende reproduktivt outcome efter IUI (Styer 2017). Litteraturen er således ikke entydig og der er kun tvivlsom evidens for, at fjernelse af intramurale fibromer ved myomektomi øger chancen for klinisk graviditet og fødsel af levende barn. Dog betyder især størrelsen af fibromet noget i forhold til indikationen for myomektomi. I tråd med at de større fibromer påvirker fertiliteten negativt, fandt Bulletti et al. en signifikant øget PR (28 % vs. 13 %) og LBR (21 % vs. 10 %) ved IVF hos de myomektoмерede med intramurale/subserøse fibromer >5 cm i diameter, sammenlignet med kvinder med lignende fibromer uden myomektomi (Bulletti 2004). Den generelle internationale trend er at myomektomere intramurale fibromer >4 cm der protruderer ind i uterinkaviteten (Munro 2011; Galliano 2015).

Et stort prospektivt kohortestudie fra 2017 fandt ingen signifikant sammenhæng mellem kvinder med fibromer og øget risiko for spontan abort (Hartmann 2017). Ej heller det seneste review og meta-analyse kunne påvise en øget risiko for spontan abort hos kvinder med fibromer (Sundermann 2017).

Subserøse fibromer type 5, 6 og 7 synes sjældent at have fertilitetshæmmende virkning, og der er kun indikation for behandling ved mekaniske gener (Pritts 2009; Practice Committee ASRM 2017).

Resumé af evidens	Evidensgrad (GRADE)
Der er lav evidens for, at hysteroskopisk resektion af type 0 og 1 submukøse fibromer øger PR og LBR.	Lav (⊕⊕⊖⊖)
Der er meget lav evidens for, at hysteroskopisk resektion af type 2 submukøse fibromer øger PR og LBR.	Meget lav (⊕⊖⊖⊖)
Der er meget lav evidens for at myomektomi af type 3 og 4 intramurale fibromer øger PR og LBR.	Meget lav (⊕⊖⊖⊖)
Der er lav evidens for at hysteroskopisk resektion af submukøse fibromer og myomektomi af intramurale fibromer ikke forringer	Lav (⊕⊕⊖⊖)

fertiliteten.	
---------------	--

Kliniske rekommandationer	Evidensgrad (GRADE)
Vi finder svag anbefaling for hysteroskopisk myomektomi af type 0 og 1 submukøse fibromer hos infertile forud for fertilitetsbehandling; type 2 submukøse fibromer må overvejes individuelt.	(↑⊕⊕⊖⊖)
Vi finder svag anbefaling imod at foretage myomektomi af type 3 og 4 intramurale fibromer på <4-5 cm hos infertile forud for fertilitetsbehandling; myomektomi kan dog overvejes hvis der findes særlig mistanke om fertilitetsnedsættende fibrom.	(↓⊕⊖⊖⊖)
Ved type 3 og 4 intramurale fibromer på >4-5 cm med protrusion ind i uterinkaviteten finder vi svag anbefaling for myomektomi, dog individuel vurdering og efter grundig patientinformation vedrørende indgreb og mulige komplikationer.	(↑⊕⊖⊖⊖)
Vi finder svag anbefaling imod myomektomi af subserøse fibromer hos infertile forud for fertilitetsbehandling.	(↓⊕⊖⊖⊖)

PICO-spørgsmål 2

Øger medicinsk behandling af uterusfibromer PR og/eller LBR, hos infertile kvinder i forbindelse med fertilitetsbehandling og/eller mindskes risikoen for spontan abort?

P (population)	Infertile kvinder
I (intervention)	Medicinsk behandling af fibromer
C (comparison)	Ingen behandling
O (outcome)	PR, LBR og spontan abort

Der foreligger kun meget beskedne mængde data og ingen data fra randomiserede, kontrollerede undersøgelser.

Østrogen og progesteron promoverer vækst af fibromvæv (Bulun 2013). Hypogonadisme vil typisk hæmme vækst og ofte inducere betydelig skrumpning (30-50 %) i løbet af ca. 3 mdrs. behandling. Ved seponering af behandlingen reverteres den hypoøstrogene tilstand, og fibromerne genvinder oftest ret hurtigt deres størrelse og vokser videre. **Medicinsk induktion af hypogonadisme**, typisk med GnRH-agonist, har således normalt kun været indiceret, hvor forbigående effekt var relevant, f.eks. reduktion af fibrombetinget meno-/metroragi, revertering af menoragibetinget anæmi og facilitering af myomektomi (Faustino 2016).

Selektive ProgesteronReceptorModulatorer (SPRM) hæmmer vækst og inducerer apoptose i fibromer (Donnez 2015; Bartels 2016; Ali 2016; Murji 2017). I Danmark findes kun markedsført ulipristalacetat (Esmya[®]) som fibrombehandling. Ulipristalacetat reducerer fibrombetinget menoragi og reducerer fibromvolumen med 20-40 % efter 3 mdrs. behandling med væsentligt færre bivirkninger end ved medicinsk induktion af hypogonadisme/hypoøstrogenisme med GnRH-analoger (Donnez 2016; Luyckx 2016; Fernandez 2017) og aromatasehæmmere. Fuld volumenreduktion opnås typisk først efter flere 3-mdrs. behandlingsserier (Ali 2016; Pourcelot 2017). Cirka 20 % af de behandlede synes dog at være low-/non-responders på den

fibromskrumpende effekt. Fibromskrumpningen synes i betydeligt omfang at være ved efter afsluttet behandling, men der mangler endnu langtids opfølgingsstudier.

Behandling med ulipristalacetat har været mistænkt for i sjældne tilfælde at kunne forårsage alvorlig leverpåvirkning. Leverfunktionen skal derfor monitoreres før, under og efter behandlingen, og behandlingen bør indtil videre normalt kun gives i 3 måneder. Er der god effekt af behandlingen kan denne eventuelt gentages under fortsat observation af leverfunktionen (Fauser 2017).

Der foreligger endnu kun kasuistiske meddelelser om graviditeter opnået efter ulipristalacetat-behandling af kvinder med fibromer, men der synes ikke at være negative effekter af behandlingen, der kompromitterer efterfølgende graviditet (Luyckx 2014; Luyckx 2016; Sunkara 2010; Yan 2014; Ali 2016).

Resumé af evidens	Evidensgrad (GRADE)
Der er høj evidens for, at medicinsk behandling af uterusfibromer kan medføre skrumpning af fibromerne.	Høj (⊕⊕⊕⊕)
Der er meget lav evidens for, at medicinsk behandling af uterusfibromer øger PR og LBR i forbindelse med fertilitetsbehandling.	Meget lav (⊕⊖⊖⊖)

Kliniske rekommandationer	Evidensgrad (GRADE)
Medicinsk behandling af uterusfibromer kan forsøges hos udvalgte infertile med behandlingskrævende fibromer forud for fertilitetsbehandling, efter grundig patientinformation vedrørende risici, samt manglende evidens for bedring af fertiliteten.	(↑⊕⊖⊖⊖)

Rekommandationen bygger i vid udstrækning på bedste kliniske praksis, da der foreligger sparsom evidens. Valg af mest den optimale behandling af fibromer hos infertile må baseres på en individuel vurdering.

Konklusion

På baggrund af eksisterende studier findes lav evidens for anbefaling af hysteroskopisk resektion af submukøse type 0 og 1 fibromer og svagere evidens for resektion af type 2 fibromer. Der er meget lav evidens for at myomektomi af intramurale fibromer type 3, 4 og 2-5 øger fertiliteten hos infertile kvinder. Myomektomi af formodede fertilitetsnedsættende intramurale fibromer må således fortsat nøje overvejes hos hver enkelt fertilitetspatient med hensyn til faktorer som: reproduktiv anamnese, fibromstørrelse og lokalisation, komorbiditet og risici i forbindelse med indgreb. Der findes ingen evidens for, at myomektomi af subserøse fibromer type 6 og 7 øger fertiliteten hos infertile kvinder.

Medicinsk behandling kan inducere betydelig fibromskrumpning, men det er uafklaret hvorvidt medicinsk behandling af fibromer øger fertiliteten hos infertile kvinder. Evidensen er insufficient, og der kræves yderligere, veludførte studier, før stærkere rekommandationer kan gives.

Uterusanomalier og infertilitet

Anette Tønnes Pedersen, Annemette Jørgensen, Lea Langhoff Thuesen og Bugge Nøhr

Indledning

Medfødte uterine anomalier varierer fra en beskeden hjerteformet uterinkavitet til komplet fravær af uterus og vagina (Grimbizis 2013). Uterine anomalier er sjældent symptomgivende og konstateres ofte ved ultralydsskanning efter oplægning af spiral, i forbindelse med kirurgisk ab. pro., ved udredning for infertilitet eller udredning for gentagne graviditetstab.

Betydningen for fertilitet, abortrisiko og risiko for obstetriske komplikationer (foster i UK og præterm fødsel) afhænger af anatomi og graden af den uterine anomali. Langt fra alle uterine anomalier kan eller skal korrigeres ved kirurgisk behandling. Præcis diagnostik og klassifikation af den uterine anomali er afgørende for prognose og beslutning om kirurgisk intervention.

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: 01.12.2017

Der er søgt i MEDLINE/PubMed, EMBASE og Cochrane database frem til og med 2017.

Søgeord/MESH terms:

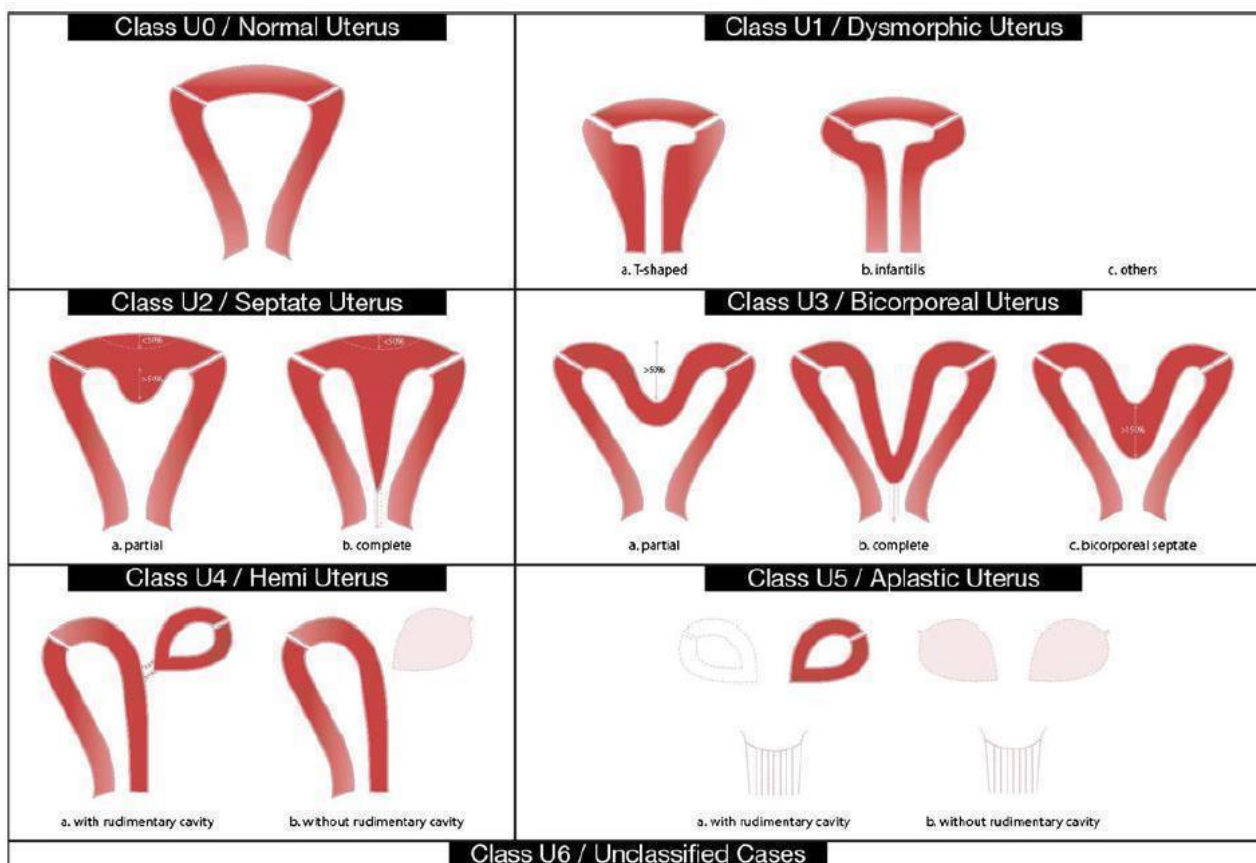
Uterine anomalies, uterus/abnormalities (Mesh), Müllerian anomalies, fertility, infertility, ultrasound, MR, reproductive outcome, pregnancy rate, live birth rate, spontaneous abortion, miscarriage, recurrent pregnancy loss.

Der er desuden anvendt referencer, der er henvist til i de læste artikler.

Baggrund

Medfødte uterine anomalier opstår som følge af mangelfuld udvikling eller ufuldstændig fusionering af de Müllerske strukturer eller mangelfuld resorption af den uterine skillevæg i midtlinien i 6.-20. foetale uge. Ætiologien til disse anomalier er kun sparsomt belyst. Genetiske faktorer spiller en rolle, mens det fortsat diskuteres, om det intrauterine hormonelle miljø tillige har betydning. Uterine anomalier varierer fra en beskeden hjerteformet uterinkavitet, til fuldstændigt fravær af uterus og øverste 2/3 af vagina (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrom). Medfødte Müllerske anomalier, specielt Class U3-5, er associeret med en øget forekomst (op til 30%) af medfødte misdannelser af nyrer og urinveje (Hall-Craggs 2013). Således bør videre udredning af nyrer- og urinveje kraftigt overvejes ved konstatering af Class U3-5 anomalier.

ESHRE/ESGE vedtog i 2013 en anatomisk baseret klassifikation af de medfødte Müllerske anomalier (Grimbizis 2013) med det formål at systematisere epidemiologi og klinisk forskning.



Figur 1. ESHRE/ESGE's klassifikation af de uterine anomalier (Grimbizis 2013)

Således blev det foreslået, at betegnelser såsom: *bicornuat* (dk: bikorn) uterus skulle ændres til bicornoreal, *unicornuat* (dk: unikorn) skulle ændres til hemi-uterus og *arcuat* uterus skulle helt bortfalde.

Prævalensen af uterine anomalier varierer fra ca. 5-6% i uselekterede populationer, 8-10% blandt infertile kvinder, 12-15% blandt kvinder med tidligere spontan abort og op til 25-30% blandt kvinder med både infertilitet og gentagne graviditetstab (Chan 2011). Septat uterus er den hyppigste uterine anomali hos infertile (Saravolos 2008).

Mistanken om Müllersk anomali opstår typisk i forbindelse med en systematisk 2D ultralydsskanning eller ved hysterosalpingografi (HSG eller HSU/vandskanning). Tidligere supplerede man med hysteroskopi og/eller laparoscopi for at bekræfte mistanken og nærmere beskrive den anatomiske grad af anomalien. I dag er de nyere non-invasive radiologiske metoder at foretrække, idet studier har vist overbevisende god overensstemmelse ved MR skanning eller ved 3D UL skanning med eller uden kontrast (Ludwin 2013, Moini 2013, Mueller 2007, Bermejo 2010).

Kirurgisk behandling af den uterine anomali begrænser sig primært til den helt eller delvis septate uterus med afrundet fundus på ydersiden - med eller uden septat cervix (ESHRE Class U2 a + b), samt den dysmorphe uterus med en smal T-formet uterinkavitet (ESHRE Class U1 a). Sidstnævnte primært sfa. diethylstilbestrol (DES). Den bicornoreale uterus (Class U3) med to helt eller delvist

adskilte uterine horn skal som udgangspunkt ikke korrigeres kirurgisk, idet gevinsten er tvivlsom og der er risiko for at påføre uterinvæggen irreversibel skade. Hemi-uterus (ESHRE Class U4) kan heller ikke optimeres ved kirurgi. Et rudimentært uterinhorn med smertegivende retention kan reseceres laparoskopisk på indikationen cyklisk forekommende smerter, men er formentlig uden betydning for fertiliteten. Der er i litteraturen flere studier, som indikerer en sammenhæng imellem bicorporeal uterus og hemi-uterus, og diverse ugunstige obstetriske outcomes, men det er tvivlsomt om fertiliteten er påvirket og der findes umiddelbart ingen kirurgiske optimeringsmuligheder.

Denne guideline omhandler derfor kun diagnosticering og kirurgisk behandling af septat uterus.

Et septum i uterus kan variere i længde, bredde, vaskularitet og sammensætning af muskulære og fibrøse fibre. I ESHRE/ESGE's klassifikation defineres den septate uterus (Class U2), som en uterus med en færdigudviklet, afrundet fundus på ydersiden, men med et intrakavitært septum udgående fra fundus cavum uteri, som måler >50% af uterinvæggens tykkelse. For at stille diagnosen trækkes således en linje fra det ene ostium til det modsatte mhp. vurdering af forholdet imellem tykkelsen af myometriet over linjen og tykkelsen under linjen. Hvis tykkelsen af myometriet under linjen måler >50% af den samlede tykkelse af fundus, er uterus per definition septat. Et septum kan opdele uterinkaviteten helt eller delvist i to snævre tunnelformede hulrum med hver sit ostium til den samsidige salpinx. Den septate uterus kan være kombineret med et septum i cervix, samt i vagina. Patofysiologien bag en eventuel association imellem septat uterus og nedsat fertilitet er ukendt.

Ønskes yderligere information vedr. udmåling af septum, henvises til ESHRE guideline: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Diagnosis-and-classification-of-Genital-Anomalies> (gå ind under fanen: *Read the paper* og find figur 4, side 7f, mhp. 3D eksempler)

Den kirurgiske behandling af uterint septum er i dag hysteroskopisk spaltning, som kan suppleres med transabdominal ultralyd og i udvalgte tilfælde samtidig laparoskopi for at mindske risikoen for perforation (Paradisi 2014). Der er umiddelbart ingen forskel på hvilket hysteroskopisk instrument, man anvender til spaltning af det uterine septum. Udover at klassifikationen af den septate uterus skal være korrekt, er det vigtigt at stoppe spaltningen på niveau med de uterine ostier for at undgå skade på myometriet og perforation (Paradisi 2014). Sjældent kan anomalien være en kombination af bicorporeal – og septat uterus, ved hvilken spaltning af den septate del skal foregå med stor forsigtighed. Der findes ikke evidensbaserede uniforme retningslinjer for adhærenceprofylakse i form af IUD eller hyaluronsyre i forbindelse med septumresektion. Ej heller for optimal ophelingstid og opstart på fertilitetsbehandling, men i litteraturen anbefales 4-8 ugers opheling. Desuden kan et second-look med minihysteroskop anbefales.

Resektion ved abdominal adgang (Jones – eller Tompkins metroplasti) er forbeholdt cases hvor hysteroskopisk fjernelse ikke er mulig.

PICO-spørgsmål 1

Mindsker tilstedeværelsen af uterint septum PR og/eller øges risikoen for spontan abort, og/eller præterm fødsel hos infertile kvinder?

P (population)	Infertile kvinder
I (intervention)	Septat uterus

C (comparison)	Normal uterus
O (outcome)	PR, spontan abort og præterm fødsel

Prævalensen af kvinder med uterint septum er i flere studier fundet højere blandt infertile kvinder end hos kvinder i normalbefolkningen. Dette kunne indikere en sammenhæng imellem uterint septum og nedsat fertilitet (Raga 1997, Tomazevic 2010).

To omfattende reviews, dog baseret på mindre observationelle studier, fra hhv. 2011 (Chan 2011) og 2014 (Venetis 2014) fandt samme resultat baseret på 3 studier (n=1425, 435 cases/1038 controls), nemlig at tilstedeværelse af uterint septum signifikant nedsatte PR hos spontant gravide (RR 0,86; 95% CI 0,77–0,96), sammenlignet med kvinder uden septum. Man fandt dog ikke signifikant reduceret PR hos infertile kvinder med uterint septum sammenlignet med infertile uden septum (RR 0,89, 95% CI 0,24 to 3,29), dog kun baseret på 2 studier (146 cases/434 controls). Således er evidensen for hvorvidt et uterint septum overhovedet mindsker fertiliteten insufficient.

Dog fandt reviewet fra Chan at kvinder med septat uterus havde en øget risiko for 1. trimester abort (RR 2,89; 95% CI 2,02–4,14), præterm fødsel (RR 2,14; 95% CI 1,48–3,11) og foster i UK (RR 6,24; 95% CI 4,05–9,62). Metaanalysen af Venetis fandt endvidere, at der ingen betydning var i forhold til opnåelse af graviditet hos kvinder i fertilitetsbehandling mht. arcuat (ASRM klass.) uterus, unicorn (hemi-uterus) uterus eller bicorn (bicorporeal) uterus (Venetis 2014).

PICO-spørgsmål 2

Øger hysteroskopisk septumresektion PR og/eller LBR og/eller mindskes risikoen for spontan abort og/eller præterm fødsel hos infertile kvinder?

P (population)	Kvinder med septum i uterus
I (intervention)	Hysteroskopisk septum resektion
C (comparison)	Ingen behandling
O (outcome)	PR, LBR, spontan abort og præterm fødsel

Studierne, der ligger til grund for flere metaanalyser inkl. Cochrane (Kowalik 2011 og Rikken 2017), samt den amerikanske guideline (Uterine septum: a guideline 2016), er alle observationelle. Der foreligger ingen randomiserede studier.

Et slovensk studie ofte citeret er Tomazevic *et al* 2010, som udførte et retrospektivt, case-kontrol studie, som sammenlignede 3 grupper af kvinder i IVF/ICSI behandling: 1) 289 embryotransfereringer før fjernelse af hysteroskopiverificerede uterine septae, 2) 538 embryotransfereringer efter septumresektion og 3) 1654 embryotransfereringer uden uterine septae (matchede kontroller). Antal kvinder var ikke oplyst. PR og LBR var signifikant lavere i gruppe 1 sammenlignet med gruppe 3 (12,4% vs 29,2% og 2,7% vs 21,7%). Gruppe 2 adskilte sig ikke signifikant fra gruppe 3 ved hverken PR eller LBR (22,9% vs 26,0% og 15,6% vs 20,9%). Således fandtes PR signifikant øget i gruppe 2 sammenlignet med gruppe 1 med OR på 2,5 (95% CI 1,5–4,1). Dog var der en usædvanlig høj spontan abort rate i gruppe 1 (77,0%) samt en relativt lav overordnet PR og LBR sammenlignet med andre studier. Dette bør, sammen med studiets retrospektive design, give anledning til fortolkning af resultaterne med forsigtighed.

En metaanalyse fra 2014 så på opnåelse af graviditet efter kirurgisk revision (Venetis 2014) og fandt ingen signifikant forskel ved hysteroskopisk behandling i forhold til ingen behandling (RR 1,14; 95% CI 0,79–1,65), baseret på 3 studier (Pang 2011, Valli 2004, Tonguc 2011). To af studierne inkluderede kvinder med habituelle aborter (Pang 2011, Valli 2004) og det sidste studie inkluderede kvinder med uforklaret infertilitet (Tonguc 2011). I sidstnævnte fulgte man 127 kvinder med septat uterus og ellers uforklaret infertilitet, hvoraf 102 blev septumreseceret ved inklusion i studiet. Resterende kvinder ville ikke opereres (n=25). Efter 1 år uden fertilitetsbehandling var 43,1% af de septumresecerede gravide og kun 20,0% af de ikke-resecerede var gravide (p<0,05).

Konklusionen fra ASRM i den publicerede guideline fra 2016 (Uterine septum: a guideline) var, at flere observationelle studier indikerede at septumresektion var associeret med højere PRs hos kvinder med infertilitet, men evidensen var meget lav (Saygili-Yilmaz 2003, Toma 2010, Tonguc 2011, Mollo 2009, Shokeir 2011).

Cochrane-analysen fra 2017 fandt 9 observationelle studier som beskrev PR hos kvinder efter hysteroskopisk septumresektion sammenlignet med kvinder som havde valgt ekspekterende behandling. Tre ud af ni studier viste signifikant højere graviditetsrate hos kvinder, som havde fået foretaget hysteroskopisk resektion (Gaucherand 1994, Pang 2011, Tonguc 2011), mens 6 studier viste ingen signifikant forskel mellem de to grupper (Heinonen 1997, Kirk 1993, Lin 2009, Maneschi 1991, Sugiura-Ogasawara 2013, Valli 2004). Rikken *et al* konkluderede således, at hysteroskopisk septumresektion bliver foretaget, uden evidens for at kunne øge PR og/eller LBR, sammenlignet med ekspekterende behandling.

Der findes til gengæld en del observationelle studier som beskriver en association imellem uterint septum og øget risiko for spontan abort og/eller ugunstige obstetriske outcomes. Disse studier indikerer med lavere heterogenitet en sammenhæng, både hvad angår tilstedeværelsen af septum og effekt af septumresektion. Risikoen for spontan abort og ugunstige obstetriske outcomes omtales kort idet disse risici indgår i vurderingen af om septumresektion er relevant.

Et større studie af Kupesic *et al* (2002) viste, at 689 kvinder med septat uterus i fertilitetsbehandling havde en risiko for tidlig spontan abort på 41,1%, sammenlignet med 15.060 kvinder i den generelle gravide befolkning (ikke infertile), som havde en risiko på 12,6%. Senaborter og præterme fødsler fandtes hos 12,6% af kvinderne med septat uterus og 6,9% hos den generelle gravide befolkning. Tomazevic *et al* 2010 fandt hos en population af infertile med uterint septum en signifikant øget rate af spontane aborter på 77,1% sammenlignet med 16,7% hos infertile uden uterint septum. Venetis *et al* 2014 fandt i sin metaanalyse en øget risiko for tidlig spontan abort (RR 2,65; 95% CI 1,39-5,06) baseret på 5 studier, senabort (RR 2,95; 1,51-5,77) baseret på 5 studier og præterm fødsel (<37 uger) (RR 2,11; 1,51-2,94) baseret på et ukendt antal studier. Desuden fandtes tillige sammenhænge med andre ugunstige graviditetsoutcomes såsom øget risiko for: malpræsentation, intrauterin væksthæmning, abruptio placentae og perinatal mortalitet.

I metaanalysen fra Venetis *et al* 2014 analyseredes ydermere data fra fem studier omhandlende associationen imellem hysteroskopisk septumresektion og risiko for spontan abort (Heinonen 1997, Lin 2009, Pang 2011, Tonguc 2011, Valli 2004). Her fandt man en signifikant nedsat risiko for spontan abort hos de kvinder, som var septumreseceret sammenlignet med kvinder uden septumresektion (RR 0,37; 95% CI 0,25–0,55). Man fandt ikke en signifikant nedsat risiko for præterme veer efter septumresektion (RR 0,66; 95% CI 0,29-1,49) (Venetis 2014).

Således bør en anbefaling om hysteroskopisk septumresektion hos infertile fortsat primært være baseret på øget risiko for graviditetsmæssige komplikationer, specielt spontan abort, fremfor en bedring af kvindens fertilitet (Brucker 2011, Letterie 2011).

Der er to randomiserede studier på vej. Det ene er et hollandsk studie ‘The Randomised Uterine Septum Transsection Trial (TRUST)’ inkluderende 68 pt’er og med afslutning i januar 2018 (WHO ICTRP NTR1676). Det andet studie er et randomiseret pilot-studie fra England (ISRCTN28960271) ‘Pilot randomised controlled trial of hysteroscopic septal resection from 2014 to 2017’. Der er endnu ikke publiceret resultater fra disse studier.

Resumé af evidens	Evidensgrad (Grade)
3D UL og MR skanning er ligeværdige non-invasive diagnostiske metoder til at differentiere mellem bicorporeal og septat uterus, sammenlignet med kombineret hysteroskopi/laparoskopi.	Moderat (⊕⊕⊕⊖)
Vi finder insufficient evidens for, at uterint septum er associeret med nedsat PR og/eller LBR.	Meget lav (⊕⊖⊖⊖)
Vi finder kun sparsom evidens for at hysteroskopisk septumresektion kan øge efterfølgende PR og/eller LBR hos infertile kvinder.	Meget lav (⊕⊖⊖⊖)
Uterint septum synes at være associeret med øget risiko for spontan abort, præterm fødsel og malpræsentation.	Lav (⊕⊕⊖⊖)
Vi finder lav evidens for, at hysteroskopisk septumresektion kan nedsætte efterfølgende risiko for spontan abort hos infertile kvinder.	Lav (⊕⊕⊖⊖)

Kliniske rekommandationer	Evidensgrad (Grade)
Non-invasive radiologiske metoder som 3D UL og MR skanning anbefales fremfor laparoskopi/hysteroskopi, ved mistanke om medfødte uterine anomalier med henblik på prognose og eventuel kirurgisk behandlingsindikation.	(↑⊕⊕⊕⊖)
Hos kvinder i fertilitetsbehandling, med gentagne graviditetstab eller med tidligere obstetriske komplikationer finder vi en svag anbefaling for hysteroskopisk resektion af intrakavitært septum.	(↑⊕⊖⊖⊖)

Konklusion

På baggrund af eksisterende studier finder vi en anbefaling for udredning med non-invasive radiologiske metoder, 3D UL eller MR skanning, på mistanke om uterine anomalier mhp prognose og eventuel operationsindikation. Vi finder en meget svag anbefaling for resektion af uterint septum hos kvinder med kendt infertilitet eller gentagne graviditetstab. Evidensen er dog fortsat sparsom og kræver yderligere, veludførte studier før stærkere anbefalinger kan gives. To randomiserede studier er undervejs.

Referencer

Endometriepolypper og infertilitet

Afifi K, Anand S, Nallapeta S, Gelbaya TA. Management of endometrial polyps in subfertile women: a systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010;151(2):117–121.

American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2012;19(1):3–10.

Batioglu S, Kaymak O. Does hysteroscopic polypectomy without cycle cancellation affect IVF?. *Reproductive Biomedicine Online* Jun 2005;10(6):767–9.

Ben-Nagi J, Miell J, Yazbek J, Holland T, Jurkovic D. The effect of hysteroscopic polypectomy on the concentrations of endometrial implantation factors in uterine flushings. *Reproductive BioMedicine Online* 2009;19:737–44.

Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol B WJ, D'Hooghe T M. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;(2)CD009461

Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol B WJ, D'Hooghe T M. Treating suspected uterine cavity abnormalities by hysteroscopy to improve reproductive outcome in women with unexplained infertility or prior to IUI, IVF, or ICSI. *Gynecological Surgery* 2013;10(3):165–167.

Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Van Verendael B, Gomel V, Mol B, Mathieu C, D'Hoogh T. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum. Reprod. Update* 2010; 16(1):1–11

Carneiro MM. What is the role of hysteroscopic surgery in the management of female infertility? A review of the literature. *Surgery Research and Practice* 2014;2014:1–6.

Check JH, Bostick-Smith CA, Choe JK, Amui J, Brasile D. Matched controlled study to evaluate the effect of endometrial polyps on pregnancy and implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology* 2011;38(3):206–208.

DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstetrics and Gynecology* 2002;100(1):3–7.

van Dongen H, Emanuel MH, Wolterbeek R, Trimbos JB, Jansen FW. Hysteroscopic morcellator for removal of intrauterine polyps and myomas: a randomized controlled pilot study among residents in training. *The Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2008;15(4):466–471.

- Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009;33(1):102–108.
- Dreisler E, Sorensen SS, Lose G. Endometrial polyps and associated factors in Danish women aged 36–74 years. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Feb;200(2):147.e1–6.
- Elias RT, Pereira N, Karipcin FS, Rosenwaks Z, Spandorfer SD. Impact of newly diagnosed endometrial polyps during controlled ovarian hyperstimulation on in vitro fertilization outcomes. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2015;22(4):590–594.
- El-Toukhy T, Campo R, Khalaf Y, Tabanelli C, Gianaroli L, Gordts SS, et al. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 2016;387(10038):2614–2621.
- Eryilmaz OG, Gulerman C, Sarikaya E, Yesilyurt H, Karsli F, Cicek N. Appropriate interval between endometrial polyp resection and the proceeding IVF start. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2012;285(6):1753–1757.
- Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A, van Disseldorp J, Fauser BC, Devroey P, Broekmans F J. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2010;25 (8):1959–1965.
- Galliano D, Bellver J, Díaz-García C, Simón C, Pellicer A. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Hum. Reprod. Update* 2015 Jan-Feb;21(1):13–38.
- Glazener CM, Loveden LM, Richardson SJ, Jeans WD, Hull MG. Tubo-cornual polyps: their relevance in subfertility. *Human Reproduction* 1987;2(1):59–62.
- Güven MA, Bese T, Demirkiran F, Idil M, Mگوی L. Hydrosonography in screening for intracavitary pathology in infertile women. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;86(3):377–383.
- Hamani Y, Eldar I, Sela H Y, Voss E, Haimov-Kochman R. The clinical significance of small endometrial polyps. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2013;170(2):497–500.
- Hatasaka H. Clinical management of the uterine factor in infertility. *Clin Obstet Gynecol* 2011 Dec;54(4):696–709.
- Hinckley MD, Milki A A. 1000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: feasibility and findings. *JSLS* 2004;8(2):103–107.
- Hucke J, De Bruyne F, Balan P. Hysteroscopy in infertility - diagnosis and treatment including falloposcopy. *Contrib Gynecol Obstet* 2000;20:13–20.
- Isikoglu M, Berkkanoglu M, Senturk Z, Coetzee K, Ozgur K. Endometrial polyps smaller than 1.5 cm do not affect ICSI outcome. *Reproductive Biomedicine Online* Feb 2006;12(2):199–204.

- Jayaprakasan K, Polanski L, Sahu B, Thornton JG, Raine-Fenning N. Surgical intervention versus expectant management for endometrial polyps in subfertile women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug;30;(8)
- Kalampokas T, Tzanakaki D, Konidaris S, Iavazzo C, Kalampokas E, Gregoriou O. Endometrial polyps and their relationship in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology* 2012;39(3):299–302.
- Kodaman PH. Hysteroscopic polypectomy for women undergoing IVF treatment: when is it necessary? *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2016;28(3):184–190.
- Kim MR, Kim YA, Jo MY, Hwang KJ, Ryu HS. High frequency of endometrial polyps in endometriosis. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 2003;10:46–8.
- Lass A, Williams G, Abusheikha N, Brinsden P. The effect of endometrial polyps on outcomes of in vitro fertilization (IVF) cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* Sept 1999;16(8):410–5.
- Lieng M, Istre O, Sandvik L, Qvigstad E. Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps: cross-sectional study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2009;16(4):465–471.
- Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2010;89(8):992–1002.
- Litta P, Cosmi E, Saccardi C, Esposito C, Rui R, Ambrosini G. Outpatient operative polypectomy using a 5 mm-hysteroscope without anaesthesia and/or analgesia: advantages and limits. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2008;139(2):210–214.
- Madani T, Ghaffari F, Kiani K, Hosseini F. Hysteroscopic polypectomy without cycle cancellation in IVF cycles. *Reproductive Biomedicine Online* Mar 2009;18(3):412–5.
- Mastrominas M, Pistofidis GA, Dimitropoulos K. Fertility Outcome after Outpatient Hysteroscopic Removal of Endometrial Polyps and Submucous Fibroids. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1996; 3(4, Supplement):S29.
- Moon JW, Kim CH, Park SY, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Comparison of ultrasound-guided endometrial polypectomy carried out on the oocyte retrieval day and the first day of ovarian stimulation in IVF-ICSI cycles. *Reprod. Biomed. Online* 2016;33(3):376–380.
- Muzii L, Bellati F, Pernice M, Mancini N, Angioli R, Panici P B. Resectoscopic versus bipolar electrode excision of endometrial polyps: a randomized study. *Fertility and Sterility* 2007;87(4):909–917.
- Nastri CO, Gibreel A, Raine-Fenning N, Maheshwari A, Ferriani RA, Bhattacharya S, Martins WP. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11.07.2012;7:CD009517.

Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ. Implantation and the survival of early pregnancy. *The New England Journal of Medicine* 2001;345(19):1400–1408.

Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Nagy ZP, Abdelmassih R. Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer who repeatedly cannot conceive. *Fertil Steril* 2003;80(6):1371–1375.

Onalan R, Onalan G, Tonguc E, Ozdener T, Dogan M, Mollamahmutoglu L. Body mass index is an independent risk factor for the development of endometrial polyps in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 2009;91(4):1056–1060.

Pereira N, Amrane S, Estes JL, Lekovich JP, Elias RT, Chung PH, Rosenwaks Z. Does the time interval between hysteroscopic polypectomy and start of in vitro fertilization affect outcomes? *Fertility and Sterility* 2016;105(2).

Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, Engels V. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination. *Human Reproduction* June 2005;20(6):1632–5.

Preutthipan S, Herabutya Y. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. *Fertility and Sterility* 2005;83(3):705–709.

Rackow BW, Jorgensen E, Taylor HS. Endometrial polyps affect uterine receptivity. *Fertility and Sterility* 2011;95(8):2690–2692.

Shen L, Wang Q, Huang W, Wang Q, Yuan Q, Huang Y, Lei H. High prevalence of endometrial polyps in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*. 2011 Jun 30;95(8):2722–4.

Shokeir T A, Shalan HM, El-Shafei MM. Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrheic infertile women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2004;30(2):84–89.

de Sa Rosa e de Silva AC, Rosa e Silva JC, Candido dos Reis FJ, Nogueira AA, Ferriani RA. Routine office hysteroscopy in the investigation of infertile couples before assisted reproduction. *Journal of Reproductive Medicine* 2005;50:501–6.

Smith PP, Middleton LJ, Connor M, Clark TJ. Hysteroscopic morcellation compared with electrical resection of endometrial polyps: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2014;123(4):745–751.

Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJ, Koks CA, van Golde R, Nap AW, Scheffer GJ, et al. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl J*. 2016;387 (10038):2622–2629.

Spiewankiewicz B, Stelmachow J, Sawicki W, Cendrowski K, Wypych P, Swiderska K. The effectiveness of hysteroscopic polypectomy in cases of female infertility. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology* 2003;30:23–5.

Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2008;277(5):395–399.

Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertility and Sterility* 2008;89(1):1–16.

Tiras B, Korucuoglu U, Polat M, Zeyneloglu HB, Saltik A, Yarali H. Management of endometrial polyps diagnosed before or during ICSI cycles. *Reproductive BioMedicine Online* 2012;24(1):123–128.

Varasteh NN, Neuwirth RS, Levin B, Keltz MD. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. *Obstetrics and Gynecology* Aug 1999;94(2):168–71.

Valle RF. Therapeutic hysteroscopy in infertility. *International Journal of Fertility* 1984;29(3):143–148.

Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H, Iwasaki S, Kawamura T. Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients. *Fertility and Sterility* 2008;90(1):180–182.

Yang JH, Yang PK, Chen MJ, Chen SU, Yang YS. Management of endometrial polyps incidentally diagnosed during IVF: a case-control study. *Reprod Biomed Online* 2017 Mar;34(3):285–290.

Zhu H, Fu J, Lei H, Song Y, Shen L, Huang W. Evaluation of transvaginal sonography in detecting endometrial polyps and the pregnancy outcome following hysteroscopic polypectomy in infertile women. *Exp. Ther. Med.* 2016;12 (2):1196–1200.

Kronisk endometritis og infertilitet

Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, et al. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:514–8.

Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, et al. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod* 2005;20:1386–9.

Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril* 2008;89:677–84.

Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod* 2015;30:323–330

Greenwood SM, Moran JJ. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. *Obstet Gynecol* 1981;58:176–84.

Haggerty CL, Ness RB, Amortegui A, Hendrix SL, Hillier SL, Holley RL, et al. Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:141–8.

Johnston–MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010;93:437–41

Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DM, Eijkemans RJ, Fauser BC, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril* 2011;96:1451–6.

Kasius JC, Broekmans FJ, Sie-Go DM, Bourgain C, Eijkemans MJ, Fauser BC, et al. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study. *Hum Reprod* 2012;27:153–8.

Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2011;66:410–5.

Kroon B, Hart RJ, Wong BMS, Ford E, Yazdani A. Antibiotics prior to embryo transfer in ART. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD008995.

McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril* 2014;101:1026–30.

Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine* 2016;43(4):185–192

Romero R, Espinoza J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? *Fertil Steril* 2004;82:799–804.

UpToDate ”Endometritis unrelated to pregnancy” https://www.uptodate.com/contents/endometritis-unrelated-to-pregnancy?source=search_result&search=Endometritis+unrelated+to+pregnancy&selectedTitle=1~150

Intrauterine adhæreencer/Ashermans syndrom og infertilitet

AAGL practice report: Practice guidelines on intrauterine adhesions developed in collaboration with the European Society of Gynecological Endoscopy. 2017; 14 (6): 1-1

Asherman JG. Amenorrhoea traumatica (atretica). *J. Obstet.Gynecol.* 1948; 55: 23-27.

Bosteels J, Kasius J., Weyers S., Broekmans FJ., Mol BW., D’Hooghe TM. Cochrane Database Syst. Rev. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. 2015 Feb;(2): CD009461.

Chen L., Zhang H., Wang Q., Xie F., Gao S., Song Y., Dong J., Feng H., Xie K., Sui L. Reproductive Outcomes in Patients with Intrauterine Adhesions Following Hysteroscopic Adhesiolysis: Experience From the Largest Womens Hospital in China. *J. Min. Inv. Gynecol.* 2017; 24:299-304.

Deans R., Abbott J. Review of Intrauterine Adhesions. *J. Min. Inv. Gynecol.* 2010; 17: 555-69.

Donnez J., Nisolle M. Hysteroscopic lysis of intrauterine adhesions (Asherman syndrome). In: Donnez J (ed): Atlas of laser operative laparoscopy and hysteroscopy. 1994. Press-Parthenon, New York, pp. 305-322.

Ibrahim MI., Raafat TA., Ellaithy MI. Risk of postpartum uterine synechiae following uterine compression suturing during postpartum haemorrhage. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 53: 37-45.

Magos A. Hysteroscopic treatment of Ashermans syndrome. *Reprod. Biomed. Online.* 2002; 4 (suppl 3): 46-51.

March CM., Israel R., March AD. Hysteroscopic management of intrauterine adhesions. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1978; 130: 653-57.

March CM. Management of Ashermans syndrome. *Reprod. Miomed. Online.* 2011; 23: 63-76.

Nasr AL., Al-Inany HG., Thabet SM., Aboulghar M. A clinicohysteroscopic scoring system of intrauterine adhesions. *Gynecol Obstet Invest.*, 2000; 50: 178-81.

Pabucco R., Atay V., Orhon E., Urman B., Ergun A. Hysteroscopic treatment of intrauterine adhesions is safe and effective in the restoration of normal menstruation and fertility. *Fertil Steril* 1997; 68: 1141-3.

Pistofidis GA., Dimitropoulos K., Mastrominas M. Comparison of operative and fertility outcome between groups of women with intrauterine adhesions after adhesiolysis. *J. A. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 1996; 3(Suppl): S40.

Preutthipan S., Linasmita V. Reproductive outcome following hysteroscopic lysis of intrauterine adhesions: a result of 65 cases at Ramathibodi Hospital. *J. Med. Assoc. Thai.* 2000; 83:42-6.

Sanad AS., Aboulfotouh ME. Hysteroscopic adhesiolysis: Efficacy and safety. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 294: 411-16.

Schenker JG., Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: An updated appraisal. *Fertil. Steril.* 1982; 37: 593-610.

Stillman RJ. Association between müllerian duct malformations and Asherman syndrome in infertile women. *Obstet Gynecol.* 1985; 65: 673-7.

The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil. Steril.* 1988; 49: 944-55.

Valle RF., Sciarra JJ. Intrauterine adhesions: Hysteroscopic diagnosis, classification, treatment and reproductive outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 158: 1459-70.

Wamsteker K., DeBlok S., Gallinat A., Leuken RP. In: Lewis BV, Magos AL (Eds): Endometrial ablation. Churchill Livingstone, Edinburgh. 1993; pp. 161-181.

Xiao S., Wan Y., Xue M., Zeng X., Xiao F., Xu D., Yang X., Zhang P., Sheng W., Xu J., Zhou S. Etiology, treatment and reproductive prognosis of women with moderate-to-severe intrauterine adhesions. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2014; 125: 121-24.

Yu D., Wong YM., Cheong Y., Xia E., Li TC. Asherman syndrome – one century later. *Fertil Steril.* 2008; 89: 759-79.

Isthmocele og infertilitet

Armstrong V, Hansen WF, Van Voorhis BJ, and Syrop CH. Detection of cesarean scars by transvaginal ultrasound. *Obstet Gynecol* 2003;101,61–65.

Bij de Vaate AJ, van der Voet LF, Naji O, Witmer M, Veersema S, Brolmann HA, Bourne T, and Huirne JA. Prevalence, potential risk factors for development and symptoms related to the presence of uterine niches following Cesarean section: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43,372–382.

Borges LM, Scapinelli A, de Baptista DD, Lippi UG, and Coelho Lopes RG. Findings in patients with postmenstrual spotting with prior cesarean section. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17,361–364.

Ceci O, Cantatore C, Scioscia M, Nardelli C, Ravi M, Vimercati A, and Bettocchi S. Ultrasonographic and hysteroscopic outcomes of uterine scar healing after cesarean section: comparison of two types of single-layer suture. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38,1302–1307.

Chang Y, Tsai EM, Long CY, Lee CL, and Kay N. Resectoscopic treatment combined with sonohysterographic evaluation of women with postmenstrual bleeding as a result of previous cesarean delivery scar defects. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200,370–374.

Donnez O, Donnez J, Orellana R, and Dolmans MM. Gynecological and obstetrical outcomes after laparoscopic repair of a cesarean scar defect in a series of 38 women. *Fertil Steril* 2017;107,289–296.

Donnez O, Jadoul P, Squifflet J, and Donnez J. Laparoscopic repair of wide and deep uterine scar dehiscence after cesarean section. *Fertil Steril* 2008;89,974–980.

Fabres C, Arriagada P, Fernandez C, Mackenna A, Zegers F, and Fernandez E. Surgical treatment and follow-up of women with intermenstrual bleeding due to cesarean section scar defect. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12,25–28.

Fabres C, Aviles G, De La Jara C, Escalona J, Munoz JF, Mackenna A, Fernandez C, Zegers-Hochschild F, and Fernandez E. The cesarean delivery scar pouch: clinical implications and diagnostic correlation between transvaginal sonography and hysteroscopy. *J Ultrasound Med* 2003;22,695–700.

Florio P, Filippeschi M, Moncini I, Marra E, Franchini M, and Gubbini G. Hysteroscopic treatment of the cesarean-induced isthmocele in restoring infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24,180–186.

Gubbini G, Casadio P, and Marra E. Resectoscopic correction of the "isthmocele" in women with postmenstrual abnormal uterine bleeding and secondary infertility. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15,172–175.

Gubbini G, Centini G, Nascetti D, Marra E, Moncini I, Bruni L, Petraglia F, and Florio P. Surgical hysteroscopic treatment of cesarean-induced isthmocele in restoring fertility: prospective study. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18,234–237.

Gurol-Urganci I, Bou-Antoun S, Lim CP, Cromwell DA, Mahmood TA, Templeton A, and van der Meulen JH. Impact of Caesarean section on subsequent fertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2013;28,1943–1952.

Gurol-Urganci I, Cromwell DA, Mahmood TA, van der Meulen JH, and Templeton A. A population-based cohort study of the effect of Caesarean section on subsequent fertility. *Hum Reprod* 2014;29,1320–1326.

Hayakawa H, Itakura A, Mitsui T, Okada M, Suzuki M, Tamakoshi K, and Kikkawa F. Methods for myometrium closure and other factors impacting effects on cesarean section scars of the uterine segment detected by the ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85,429–434.

Jastrow N, Demers S, Chaillet N, Girard M, Gauthier RJ, Pasquier JC, Abdous B, Vachon-Marceau C, Marcoux S, Irion O et al. Lower uterine segment thickness to prevent uterine rupture and adverse perinatal outcomes: a multicenter prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215,604.

Li C, Guo Y, Liu Y, Cheng J, and Zhang W. Hysteroscopic and laparoscopic management of uterine defects on previous cesarean delivery scars. *J Perinat Med* 2014;42,363–370.

Marotta ML, Donnez J, Squifflet J, Jadoul P, Darii N, and Donnez O. Laparoscopic repair of post-cesarean section uterine scar defects diagnosed in nonpregnant women. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20,386–391.

Nezhat C, Falik R, and Li A. Surgical management of niche, isthmocele, uteroperitoneal fistula, or cesarean scar defect: a critical rebirth in the medical literature. *Fertil Steril* 2017;107,69–71.

Ofili-Yebovi D, Ben-Nagi J, Sawyer E, Yazbek J, Lee C, Gonzalez J, and Jurkovic D. Deficient lower-segment Cesarean section scars: prevalence and risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31,72–77.

Osser OV, Jokubkiene L, and Valentin L () High prevalence of defects in Cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009a;34,90–97.

Osser OV, Jokubkiene L, and Valentin L. High prevalence of defects in Cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009b;34,90–97.

Osser OV, Jokubkiene L, and Valentin L. Cesarean section scar defects: agreement between transvaginal sonographic findings with and without saline contrast enhancement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35,75–83.

Pomorski M, Fuchs T, Rosner-Tenerowicz A, and Zimmer M. Sonographic evaluation of surgical repair of uterine cesarean scar defects. *J Clin Ultrasound* 2017;45,455–460.

Raimondo G, Grifone G, Raimondo D, Seracchioli R, Scambia G, and Masciullo V. Hysteroscopic treatment of symptomatic cesarean-induced isthmocele: a prospective study. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22,297–301.

Schepker N, Garcia-Rocha GJ, von Versen-Hoynck F, Hillemanns P, and Schippert C. Clinical diagnosis and therapy of uterine scar defects after caesarean section in non-pregnant women. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291,1417–1423.

Setubal A, Alves J, Osorio F, Guerra A, Fernandes R, Albornoz J, and Sidiropoulou Z. Treatment for Uterine Isthmocele, a Pouch-Like Defect at the Site of Cesarean Section Scar. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;S1553–4650(17)31216–5.

Sipahi S, Sasaki K, and Miller CE. The minimally invasive approach to the symptomatic isthmocele - what does the literature say? A step-by-step primer on laparoscopic isthmocele - excision and repair. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017;29,257–265.

Tanimura S, Funamoto H, Hosono T, Shitano Y, Nakashima M, Ametani Y, and Nakano T. New diagnostic criteria and operative strategy for cesarean scar syndrome: Endoscopic repair for secondary infertility caused by cesarean scar defect. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41,1363–1369.

Vikhareva OO and Valentin L. Risk factors for incomplete healing of the uterine incision after caesarean section. *BJOG* 2010;117,1119–1126.

Wang CB, Chiu WW, Lee CY, Sun YL, Lin YH, and Tseng CJ. Cesarean scar defect: correlation between Cesarean section number, defect size, clinical symptoms and uterine position. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34,85–89.

Wang CJ, Huang HJ, Chao A, Lin YP, Pan YJ, and Horng SG. Challenges in the transvaginal management of abnormal uterine bleeding secondary to cesarean section scar defect. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;154,218–222.

Xie H, Wu Y, Yu F, He M, Cao M, and Yao S. A comparison of vaginal surgery and operative hysteroscopy for the treatment of cesarean-induced isthmocele: a retrospective review. *Gynecol Obstet Invest* 2014;77,78–83.

Yasmin S, Sadaf J, and Fatima N. Impact of methods for uterine incision closure on repeat caesarean section scar of lower uterine segment. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011;21,522–526.

Yazicioglu F, Gokdogan A, Kelekci S, Aygun M, and Savan K. Incomplete healing of the uterine incision after caesarean section: Is it preventable? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;124,32–36.

Zhang X, Yang M, Wang Q, Chen J, Ding J, and Hua K. Prospective evaluation of five methods used to treat cesarean scar defects. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;134:336–339.

Adenomyose og infertilitet

Al Jama FE. Management of adenomyosis in subfertile women and pregnancy outcome. *Oman Med J* 2011;26:178–81.

Brosens JJ, Barker FG, de Souza NM. Myometrial zonal differentiation and uterine junctional zone hyperplasia in the nonpregnant uterus. *Hum Reprod Update* 1998;4:496–502.

Dueholm M, Lundorf E. Transvaginal ultrasound or MRI for diagnosis of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:505–12.

Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017 Jun;96(6):715-726.

Galliano D, Bellver J, Díaz-García C, Simón C, Pellicer A. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Hum Reprod Update.* 2015 Jan-Feb;21(1):13-38.

Hamm B, Forstner R, Beinder E et-al. MRI and CT of the Female Pelvis. *Springer Verlag.* (2006)

Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, et al. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum Reprod.* 2010;25:642–653.

Kissler S, Hamscho N, Zangos S, Wiegratz I, Schlichter S, Menzel C, et al. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis—a cause for infertility. *BJOG* 2006;113:902–8.

Kunz G, Leyendecker G. Uterine peristaltic activity during the menstrual cycle: characterization, regulation, function and dysfunction. *Reprod Biomed Online* 2002;4(Suppl 3):5–9.

Lazzarin N, Exacoustos C, Vaquero E, De FG, Manfellotto D, Zupi E. Uterine junctional zone at three-dimensional transvaginal ultrasonography in patients with recurrent miscarriage: a new diagnostic tool? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;174:128–32.

Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Hum Reprod Update* 2012;18:374–92

Maubon A, Faury A, Kapella M, Pouquet M, Piver P. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36:611–8.

Niu Z, Chen Q, Sun Y, Feng Y. Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29:1026–30.

Ota H, Tanaka T. Stromal vascularization in the endometrium during adenomyosis. *Microsc Res Tech* 2003;60:445–9.

Otsubo Y, Nishida M, Arai Y, Ichikawa R, Taneichi A, Sakanaka M. Association of uterine wall thickness with pregnancy outcome following uterine-sparing surgery for diffuse uterine adenomyosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016;56:88–91.

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;43:169–73.

Saremi A, Bahrami H, Salehian P, Hakak N, Pooladi A. Treatment of adenomyomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique. *Reprod Biomed Online* 2014;28:753–60.

Wang PH, Fuh JL, Chao HT, Liu WM, Cheng MH, Chao KC. Is the surgical approach beneficial to subfertile women with symptomatic extensive adenomyosis? *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:495–502.

Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2017 Sep;108(3):483-490.

Uterusfibromer og infertilitet

AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Submucous Leiomyomas. *Journ Min Invas Gyn* 2012;19:152-171.

Ali M, Al-Hendy A. Selective progesterone receptor modulators for fertility preservation in women with symptomatic uterine fibroids. *Biol Reprod* Sept 2017;97(3):337352.

Bartels CB, Cayton KC, Chuong FS, Holthouser K, Arian SE, Abraham T, Segars JH. An Evidence-based Approach to the Medical Management of Fibroids: A Systematic Review. *Clin Obstet Gynecol* 2016;599(1):30-52.

Bhandari S, Ganguly I, Agarwal P, Singh A, Gupta N. Effect of myomectomy on endometrial cavity: A prospective study of 51 cases. *J Hum Reprod Sci* 2016 Apr-Jun;9(2):107-111.

Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BW, D'Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Feb 21;(2):CD009461.

Bulletti C, DE Ziegler D, Levi Setti P, Cicinelli E, Polli V, Stefanetti M. Myomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilization. *Ann N Y Acad Sci* 2004 Dec;1034:84-92.

Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med* 2013 Oct 3;369(14):1344-55.

Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:106-109.

Donnez J, Arriagada P, Donnez O, Dolmans MM. Current management of myomas: the place of medical therapy with the advent of selective progesterone receptor modulators. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27(6):422-431.

Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update* July 27;2016:1-22.

Dubuisson J, Ramyeard L, Streuli I. Laparoscopic myomectomy fertility results. *Ann N Y Acad Sci* 2001 Sep;943:269-275.

Fauser BC, Donnez J, Bouchard P, Barlow DH, Vázquez F, Arriagada P, Skouby SO, Palacios S, Tomaszewski J, Lemieszczuk B¹, William AR. Safety after extended repeated use of ulipristal acetate for uterine fibroids. *PLOS ONE* 2017;12(3):e017352.

Faustino F, Martinho M, Reis J, Águas F. Update on medical treatment of uterine fibroids. *Eur Journ Obstet Gynecol Reprod* 2017;218:61-68.

Fernandez H, Schmidt T, Powell M, Costa AP, Arriagada P, Thaler C. Real world data of 1473 patients treated with ulipristal acetate for uterine fibroids: Premya study results. *Eur Journ Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;208:91-96.

Galliano D, Bellver J, Díaz-García C, Simón C, Pellicer A. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal site for implantation? *Hum Reprod Update* 2015; 21:13-38.

Hartmann KE, Velez Edwards DR, Savitz DA, Jonsson-Funk ML, Wu P, Sundermann AC, Baird DD. Prospective Cohort Study of Uterine Fibroids and Miscarriage Risk. *Am J Epidemiol* 2017 Jun;7:1-9.

Havryliuk Y, Setton R, Carlow JJ, Shaktman BD. Symptomatic Fibroid Management: Systematic Review of the Literature. *Journ Soc Lap Sur*, 2017; 21(3)

Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, Votino R, Dolmans MM, Donnez J. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril* 2014;Nov;102(5):1404-9.

Luyckx M, Pirard C, Fellah L, Dereume A, Mhallem M, Debiève F, Squifflet J. Long-term nonsurgical control with ulipristal acetate of multiple uterine fibroids, enabling pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2016;Jun;214(6):756.e1-2.

Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Nov 14;11:CD003857

Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. The FIGO Classification System (“PALM-COEIN”) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women in the reproductive years, including guidelines for clinical investigation. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113: 3–13

Munro MD, Critchley MD, Fraser IS. FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril* 2011; 95:2204–8.

Murji A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD010770.

Olive DL. The surgical treatment of fibroids for infertility. *Semin Reprod Med* 2011 Mar;29(2):113-123.

Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Melo NR, Abdelmassih R. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004 Mar;81(3):582-7.

Palomba S, Zupi E, Falbo A, Russo T, Marconi D, Tolino A, Manguso F, Mattei A, Zullo F. A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: reproductive outcomes. *Fertil Steril* 2007 Oct;88(4):933-41.

Pourcelot AG, Capmas P, Fernandez H. Place of uliprital acetate in the management of uterine fibroids: Preoperative treatment or sequential treatment? *Journ Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017;46(3):249-254.

Practice Committee of ASRM. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril* 2017 Sep; 108(3):416-425.

Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009; 91:1215-1223.

RCOG: Clinical recommendations on the use of uterine artery embolisation (UAE) in the management of fibroids. 2013.

Sagi-Dain L, Ojha K, Bider D, Levron J, Zinchenko V, Walster S, Sagi S, Dirnfeld M. Pregnancy outcomes in oocyte recipients with fibroids not impinging uterine cavity. *Arch Gynecol Obstet* 2017 Feb;295(2):497-502.

Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Rossi E, Venturoli S, Bulletti C, Flamigni C. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2000 Dec;15(12):2663-8.

Siristatidis C, Vaidakis D, Rigos I, Chrelas G, Papantoniou N. Leiomyomas and infertility. *Minerva Ginecol* 2016 Jun; 68(3):283-296.

Styer AK, Jin S, Liu D, Wang B, Polotsky AJ, Christianson MS, Vitek W, Engmann L, Hansen K, Wild R, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, Christman GM, Christy A, Diamond MP, Eisenberg E, Zhang H, Santoro N. Association of uterine fibroids and pregnancy outcomes after ovarian stimulation-intrauterine insemination for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2017 Mar;107(3):756-762.

Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect on intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2010;25:418-429.

Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM, Schoolcraft WB. Effect of myomectomy on the outcome of ART. *Fertil Steril* 1995;83:1473-79.

Yan L, Ding L, Li C, Wang Y, Tang R, Chen ZJ. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Fertil Steril* 2014;101:716-721.

Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Clin Obstet Gynaecol* 2016 Jul;34:66-73.

Zou M, Chen L, Wu C, Hu C, Xiong Y. Pregnancy outcomes in patients with uterine fibroids treated with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound. *Br Journ Obstet Gynaecol* 2017 Aug; 124 Suppl 3:30-35.

Uterusanomalier og infertilitet

Bermejo C, Martínez Ten P, Cantarero R, Diaz D, Pérez Pedregosa J, Barrón E, Labrador E, Ruiz López L. Three-dimensional ultrasound in the diagnosis of Müllerian duct anomalies and concordance with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(5):593-601.

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

Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011; 17(6):761-71.

Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. [Review]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2011;38:371–82.

Gaucherand P, Awada A, Rudigoz RC, Dargent D. Obstetrical prognosis of the septate uterus: a plea for treatment of the septum. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1994;54(2):109-12.

Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, Li TC, Tanos V, Brölmann H, Gianaroli L, Campo R. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod*. 2013;28(8):2032-44.

Hall-Craggs MA¹, Kirkham A, Creighton SM. Renal and urological abnormalities occurring with Mullerian anomalies. *J Pediatr Urol*. 2013 Feb;9(1):27-32.

Heinonen PK. Reproductive performance of women with uterine anomalies after abdominal or hysteroscopic metroplasty or no surgical treatment. *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 1997;4(3):311-7.

Kirk EP, Chuong CJ, Coulam CB, Williams TJ. Pregnancy after metroplasty for uterine anomalies. *Fertility and Sterility* 1993;59(6):1164-8.

Kupesić S, Kurjak A, Skenderovic S, Bjelos D. Screening for uterine abnormalities by three-dimensional ultrasound improves perinatal outcome. *J Perinat Med*. 2002;30(1):9-17.

Kowalik CR, Goddijn M, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, de Kruif JH, Mol BW, Heineman MJ. Metroplasty versus expectant management for women with recurrent miscarriage and a septate uterus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jun 15;(6):CD008576.

Lavergne N, Aristizabal J, Zarka V, Erny R, Hedon B. Uterine anomalies and in vitro fertilization: what are the results? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996 Sep;68(1-2):29-34.

Letterie GS. Management of congenital uterine abnormalities. *Reprod Biomed Online* 2011 Jul;23(1):40-52.

Lin K, Zhu X, Xu H, Liang Z, Zhang X. Reproductive outcome following resectoscope metroplasty in women having a complete uterine septum with double cervix and vagina. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2009;105(1):25-8.

Ludwin A, Pityński K, Ludwin I, Banas T, Knafel A. Two- and three-dimensional ultrasonography and sonohysterography versus hysteroscopy with laparoscopy in the differential diagnosis of septate, bicornuate, and arcuate uteri. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(1):90-9.

Maneschi F, Parlato M, Incandela S, Maneschi M. Reproductive performance in women with complete septate uteri. *Journal of Reproductive Medicine* 1991;36(10):741-4.

Moini A, Mohammadi S, Hosseini R, Eslami B, Ahmadi F. Accuracy of 3-dimensional sonography for diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. *J Ultrasound Med*. 2013;32(6):923-7.

Mueller GC, Hussain HK, Smith YR, Quint EH, Carlos RC, Johnson TD, DeLancey JO. Müllerian duct anomalies: comparison of MRI diagnosis and clinical diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(6):1294-302.

Mollo A, De Franciscis P, Colacurci N, Cobellis L, Perino A, Venezia R, Alviggi C, De Placido G. Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. *Fertil Steril*. 2009; 91: 2628–2631.

Pang LH, Li MJ, Li M, Xu H, Wei ZL. Not every subseptate uterus requires surgical correction to reduce poor reproductive outcome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2011;115:260-3.

Paradisi R, Barzanti R, Fabbri R. The techniques and outcomes of hysteroscopic Metroplasty. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014, 26:295–301

Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simón C, Pellicer A. Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Hum Reprod*. 1997 Oct;12(10):2277-81.

Rikken JF, Kowalik CR, Emanuel MH, Mol BW, Van der Veen F, van Wely M, Goddijn M. Septum resection for women of reproductive age with a septate uterus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD008576.

Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 2008;14(5):415-29.

Saygili-Yilmaz E, Yildiz S, Erman-Akar M, Akyuz G, Yilmaz Z. Reproductive outcome of septate uterus after hysteroscopic metroplasty. *Arch Gynecol Obstet*. 2003;268:289–92.

Shokeir T, Abdelshaheed M, El-Shafie M, Sherif L, Badawy A. Determinants of fertility and reproductive success after hysteroscopic septoplasty for women with unexplained primary infertility: a prospective analysis of 88 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;155:54–7.

Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. Mullerian anomalies and recurrent miscarriage. [Review]. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2013;25:293-8.

Tomazevic T, Ban-Frange_z H, Virant-Klun I, Verdenik I, Po_zlep B, Vrta_cnik-Bokal E. Septate, subseptate and arcuate uterus decrease pregnancy and live birth rates in IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online* 2010;21:700–5.

Tonguc EA, Var T, Batioglu S. Hysteroscopic metroplasty in patients with a uterine septum and otherwise unexplained infertility. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2011;113(2):128-30.

Uterine septum: a guideline. *Fertility and Sterility*, 2016-09-01, Volume 106, Issue 3, Pages 530-540, Copyright © 2016 American Society for Reproductive Medicine

Valli E, Vaquero E, Lazzarin N, Caserta D, Marconi D, Zupi E. Hysteroscopic metroplasty improves gestational outcome in women with recurrent spontaneous abortion. *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 2004;11(2):240-4.

Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online*. 2014 Dec;29(6):665-83.

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

Links til de to registrerede randomiserede studier:

<https://doi.org/10.1186/ISRCTN28960271>

<http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1676>