

Uterine årsager til infertilitet

Forfattere

Lene Hee Christensen, Bent Brandt Hansen, Lene Duch Madsen, Bugge Nøhr (tovholder), Birgitte Oxlund-Mariegaard, Malene Hviid Saxtorph, Lea Langhoff Thuesen, Azalie Caroline Riberholdt Winther, Marie Louise Muff Wissing, Rikke Zethner-Møller

Tak til øvrige forfattere på den oprindelige version af guideline fra 2018: Lars Franch Andersen, Rikke Lindgaard Hedeland, Anna Oldenburg-Lauritzen, Anette Tønnes Petersen, Annemette Jørgensen

Referent på alle afsnit: Bugge Nøhr

Korrespondance

Bugge Nøhr, bugge.noehr@regionh.dk

Status

Første udkast:	01.12.2024
Diskuteret på DFS dato:	07.03.2025
Korrigeret udkast dato:	08.03.2025
Endelig guideline dato:	08.03.2025
Guideline skal revideres seneste dato:	08.03.2030

Indholdsfortegnelse:

Indledning – overordnet	side 1
Definitioner og forkortelser	side 2
Resumé af kliniske rekommandationer	side 2
Endometriepolypper og infertilitet	side 5
Kronisk endometritis og infertilitet	side 9
Intrauterine adhærencer/Ashermans syndrom og infertilitet	side 15
Isthmocele og infertilitet	side 19
Adenomyose og infertilitet	side 24
Uterusfibromer og infertilitet	side 30
Uterusanomalier og infertilitet	side 39
Referencer	side 46

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, inklusive 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. Denne guideline er en opdateret version af en tidligere guideline om samme emner fra 2018. 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 outcomes.

Definitioner og forkortelser

AD	Adenomyose
ART	Assisted Reproductive Treatment
FD	Fetal Demise
GnRHa	Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist
HE	Hematoxylin-Eosin
IHK	Immun-Histo-Kemi
IR	Implantation Rate
IUA	Intrauterine Adhærencer
JZ	Junctional Zone
KE	Kronisk Endometritis
LBR	Live Birth Rate
OR	Odds Ratio
(C)PR	(Clinical) Pregnancy Rate
RIF	Recurrent Implantation Failure
RPL	Recurrent Pregnancy Loss
RR	Relativ Risiko
RCT	Randomized Controlled Trial
SPRM	Selektive Progesteron Receptor Modulatorer

Resume af kliniske rekommandationer

Endometriepolypper og infertilitet	Styrke (GRADE)
Vi finder svag anbefaling for hysteroskopisk polypektomi hos infertile forud for fertilitetsbehandling.	(↑⊕⊕⊖⊖)

Kronisk endometritis og infertilitet	Styrke (GRADE)
Endometriebiopsien kan med fordel tages i sekretionsfasen, samt udføres med endosug/vabra for at sikre sufficient materiale til patologisk undersøgelse.	(↑⊕⊖⊖⊖)
Immunhistokemi i form af CD138 og/eller MUM1 kan anvendes til at bekræfte tilstedeværelse af plasmaceller for at understøtte det morfologiske billede på vanlig Hematoxylin- og Eosin-farvning.	(↑⊕⊕⊖⊖)
Vi finder svag anbefaling for antibiotisk behandling med f.eks. doxycyclin 100 mg x 2 mg dgl i 10-14 dage som eradikationsbehandling af histologisk verificeret kronisk endometritis hos infertile kvinder.	(↑⊕⊖⊖⊖)
Det kan overvejes at undersøge infertile kvinder med RIF eller RPL	(↑⊕⊖⊖⊖)

for KE.	
Vi finder en svag anbefaling imod at foretage re-biopsi efter endt antibiotikabehandling pga. høj eradikationsrate.	(↓⊕⊕⊕⊕)
Intrauterine adhærencer/Ashermans syndrom og infertilitet	Styrke (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	Styrke (GRADE)
Vi finder en svag anbefaling imod at man udfører kirurgisk korrektion af asymptomatisk 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	Styrke (GRADE)
Ud fra den nuværende evidens kan rutinemæssig GnRH agonist forbehandling ikke anbefales, hverken forud for frisk stimulation eller FET hos infertile kvinder med AD.	(↓⊕⊕⊕⊕)
Adenomyose (kirurgisk behandling) og infertilitet	Styrke (GRADE)
Vi finder en svag anbefaling imod at man udfører kirurgisk behandling af AD hos infertile kvinder.	(↓⊕⊕⊕⊕)
Fibromer (kirurgisk behandling) og infertilitet	Styrke (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 som ikke påvirker endometriet hos infertile forud for fertilitetsbehandling.	(↓⊕⊕⊕⊕)
Ved type 3 og 4 intramurale fibromer med påvirkning af endometriet kan myomektomi overvejes hos infertile, dog med individuel vurdering og efter grundig patientinformation vedrørende den manglende evidens for effekt på fertiliteten, samt indgreb og mulige komplikationer.	(↑⊕⊕⊕⊕)
Vi finder en svag anbefaling imod myomektomi af subserøse fibromer hos infertile forud for fertilitetsbehandling.	(↓⊕⊕⊕⊕)
Fibromer (medicinsk behandling) og infertilitet	Styrke (GRADE)
Vi finder svag anbefaling imod medicinsk forbehandling hos infertile med fibromer forud for fertilitetsbehandling	(↓⊕⊕⊕⊕)
Uterine anomalier og infertilitet	Styrke (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 eller med gentagne graviditetstab finder vi en svag anbefaling for hysteroskopisk resektion af et intrakavitært septum.	(↑⊕⊖⊖⊖)

Endometriepolypper og infertilitet

Lene Hee Christensen, Birgitte Oxlund-Mariegaard, Malene Hviid Saxtorph

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 clinical pregnancy rate (CPR) og/eller live birth rate (LBR) og/eller mindskes risikoen for spontan abort?

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: 01.08.2024

Der er søgt i MEDLINE/PubMed og EMBASE fra 1990 og frem til 2024. 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 er op til 35% hos uselekterede infertile (Bosteels 2019, Nijkang 2019). Endometriepolypper er østrogenfølsomme og prævalensen for endometriepolypper stiger desuden med alder og BMI (Vitale 2021). Mulige mekanismer for endometriepolypers negative indvirkning på endometriets receptivitet og embryonets implantation inkluderer direkte mekanisk forstyrrelse (Bosteels 2018), samt inflammatoriske og endokrine faktorer (Vitale 2021). Endometriepolypper diagnosticeres vha. vandskanning eller hysteroskopi, men den endelige diagnose er histologisk.

Vedr. diagnostik, klassifikation og behandling af endometriepolypper henvises til DSOG's guideline: <https://www.dsog.dk/gynkologi>

PICO-spørgsmål 1

Øger hysteroskopisk polypektomi CPR 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)	CPR, 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 veldesignede studier om polyper og ART outcome. Således baserer den kliniske evidens sig primært på studier, som har undersøgt effekten af polypfjernelse på raten af efterfølgende spontane graviditeter og på CPR efter inseminationsbehandling (IUI), da der kun er få studier omhandlende efterfølgende IVF.

Hysteroskopisk polypfjernelse ser overordnet ud til at øge raten af spontane graviditeter hos sub- og infertile, samt at øge CPR i forbindelse med ART (Bosteels 2015). Ved endometriepolyper < 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 (case-serier) konkluderer at raten af spontane graviditeter stiger efter hysteroskopisk polypektomi, med CPR's imellem 43-80% (Varasteh 1999; Spiewankiewicz 2003; Shokeir 2004; Stamatellos 2008).

Intrauterin insemination. Der foreligger et enkelt randomiseret studie (Perez-Medina 2005), som indgår i et Cochrane review fra 2018. Studiet omhandler 215 infertile kvinder med UL-verificerede endometriepolyper, som fik enten hysteroskopisk polypektomi eller hysteroskopisk biopsi, efterfulgt af op til 4 IUI-forsøg. Gruppen af polypektomerede kvinder havde en dobbelt så høj CPR ($64/101 = 63\%$) 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 tidligere Cochrane reviews har beskrevet sammenhængen mellem kirurgisk behandling af endometriepolyper 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) over 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 fra 2018 konkluderer, baseret på det ene RCT (Perez-Medina 2005), 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 CPR 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 endometriepolyper hos par med uforklaret infertilitet, øgede CPR med OR på 4,4 (95% CI 2,5-8,0).

In vitro fertilization. Der findes ingen randomiserede studier omhandlende kirurgisk behandling af endometriepolyper og IVF/ICSI. Der foreligger flere case-kontrol studier som ikke har kunnet påvise en signifikant forskel i CPRs på polypektomerede og ikke-polypektomerede. Lass et al. (1999) delte kvinder med endometriepolyper < 2 cm op i to grupper (polyper 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 CPR's i de to grupper, som dog fremviste bemærkelsesværdigt høje CPR'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 retrospektivt case-kontrolstudie af Elias et al (2015) viste ingen forskel på CPR, 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 CPR 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).

Et nyere retrospektivt studie med infertile kvinder, fandt en øget CPR efter polypresektion, samt en mulig sammenhæng mellem forekomsten af endometriepolypper og kronisk endometrit (Vaduva 2023). Studiet indsamlede data fra 2020-2022 og i alt blev 394 infertile kvinder hysteroskoperet og biopteret. Alle kvinder med kronisk endometrit blev behandlet med antibiotika (67% i gruppen med endometriepolyp og 46% uden endometriepolyp), hvilket potentielt kan have haft indflydelse på CPR. CPR i gruppen med polypresektion var 40% (n = 28) vs. 24% (n = 16) uden polypresektion ($p < 0,05$) ved efterfølgende IVF-behandling. CPR efter IVF ved fund af endometriepolyp, men uden at der blev foretaget polypresektion, vs. ingen endometriepolyp ved hysteroskopi viste CPR på 24% vs. 41%. ($p < 0,05$).

Et review fra 2019 (Zhang et al.) har undersøgt effekten af polypresektion ved polypper > 2 cm. De nyeste studier som indgår i reviewet er fra 2016 (tværsnitsstudie) og 2017 (retrospektivt studie). CPR hos IVF-patienter som fik foretaget polypresektion vs. ingen polypresektion viste en OR på 1,36 (95% CI 0,89-2,07) og LBR viste en OR på 1,37 (95% CI 0,90-2,09). Abortraten hos IVF-patienter som fik polypresektion vs. ingen polypresektion viste en OR på 0,84 (95% CI 0,40-1,75). Derimod var der en signifikant øget CPR hos par som fik polypresektion vs. ingen polypresektion forud for inseminationsbehandling, med en OR på 3,24 (95% CI 2,20-4,79).

Et studie fra 2020 (Tu et al.) undersøgte hvor længe der skal gå fra polypresektion til transferering. Data blev gennemgået retrospektivt fra 2009-2019. I alt 102 kvinder fik foretaget polypresektion forud for frozen embryo transfer (FET). Kontroller uden polypper blev indsamlet i ratioen 1:1. Der fandtes ingen forskel i CPR og LBR hos de polypresekerede kvinder sammenlignet med kontrolgruppen. Efter polypresektion havde kvinder som fik foretaget FET før 120 dage en signifikant højere CPR på 64,8% vs. 41,9% ($p = 0,032$), sammenlignet med FET efter 120 dage.

Overordnet konkluderer det seneste Cochrane review (Bosteels 2018), at der muligvis 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. Nyeste retrospektive studie fra 2023 (Vaduva et al.) omhandlende IVF, finder øget CPR og LBR efter polypresektion hos IVF patienter, samt en mulig positiv effekt ved transferering senest 3 mdr. efter polypresektion (Tu 2020).

Resumé af evidens	Evidensgrad (GRADE)
Overordnet synes hysteroskopisk polypektomi hos infertile forud for IUI at øge CPR - sammenlignet med ingen behandling (LBR er ringe belyst)	Lav ($\oplus\oplus\ominus\ominus$)
Evidensen for at hysteroskopisk polypektomi øger CPR forud for IVF/ICSI er ringe	Meget lav ($\oplus\ominus\ominus\ominus$)
Ved små polypper kan ekspekterende behandling overvejes, da endometriepolypper < 10 mm er regredieret hos 27% i den følgende cyklus.	Meget lav ($\oplus\ominus\ominus\ominus$)

Kliniske rekommandationer	Styrke (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. Indgrebet er dog simpelt, kan udføres i et ambulant setting og med lav risiko for komplikationer.

Kronisk endometritis og infertilitet

Lene Hee Christensen, Birgitte Oxlund-Mariegaard, Malene Hviid Saxtorph

Korrespondance med patologer: Trine Hallager og Anna Arday.

Indledning

Tilstedeværelse af kronisk endometritis (KE) formodes at være negativt associeret til embryo-implantationen (Park 2016). Prævalensen af KE hos infertile danske kvinder er i et studie vist at ligge på 24% (Saxtorph 2020), men har i andre studier varieret mellem 10-57% afhængig af diagnostiske kriterier og metode (Veiga 2023). Dette afsnit undersøger evidensen for effekt af antibiotikabehandling af KE hos infertile kvinder på Implantation Rate (IR) Clinical Pregnancy Rate (CPR) og/eller Live Birth Rate (LBR), samt kommer med kliniske rekommandationer for diagnostik af KE, samt hvem man kan tilbyde udredning for KE.

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: 21.09.2017. 01.08.2024

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 eksisterer dog en ESHRE guideline omhandlende RIF, hvori relationen mellem KE og RIF er beskrevet. Der er søgt i UpToDate mhp rekommandationer 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. Data er ved at blive opgjort i RCT om gentagne graviditetstab og KE (Odendaal 2023).

Vi har i denne guideline haft korrespondance med flere patologiske afdelinger i Danmark (Vejle, Århus, Rigshospitalet, Hvidovre, Viborg og Roskilde) mhp. at kortlægge klinisk praksis i forhold til identifikation af plasmaceller i endometriebiopsier.

Baggrund

KE er en histologisk diagnose, der kræver tilstedeværelse af plasmaceller i endometriet (Greenwood 1981, Kasius 2012, Kurman 2019). Bakteriepodning ved mistanke om KE, kommer oftest ud med negativt svar, da de patogene bakterier ikke kan dyrkes (Cicinelli 2009). Udover plasmaceller kan følgende forandringer ses ved kronisk endometritis: Reaktivt tencellet endometriestroma, øget antal lymfocytter og lymfoide follikler, vekslende fasepræg, stromalt henfald og blødning. Plasmacellerne er oftest mest talrige i det periglandulære og subepiteliale stroma (Kurman 2019, Murdock 2019). Plasmaceller kan ses i polypper og ved IUD, og disse tilfælde diagnosticeres ikke som KE. Immunhistokemi (IHK) i form af MUM1 eller CD138 kan anvendes til at identificere plasmaceller for at understøtte det morfologiske billede på hematoxylin-eosin (HE).

I forbindelse med undersøgelse af sammenhængen mellem KE og infertilitet er interessen i litteraturen steget, for at definere et bestemt antal plasmaceller for diagnosen KE. Hovedparten af studierne anvender immunhistokemi i form af CD138 til at identificere og tælle plasmaceller. Det er beskrevet, at der kan ses enkelte plasmaceller i et i øvrigt normalt endometrium (Kurman 2019, Murdock 2019). Det er fortsat usikkert, hvor mange plasmaceller i endometriet der klinisk reducerer chancen for graviditet (Liu 2018, Huang 2020).

To retrospektive studier har forsøgt at finde det klinisk relevante cut-off level for antal plasmaceller hos hhv. infertile ($n = 716$) og kvinder med RPL og reproduktive outcomes ($n = 344$) (Li 2021, Rimmer 2021). Li et al. foreslår et cut-off level på ≥ 5 plasmaceller/HPF (high power field) i mindst 1 HPF baseret på resultater, hvor kvinder med ≥ 5 plasmaceller havde signifikant lavere implantation rate (IR), CPR og LBR. Rimmer et al. (2021) fandt desuden, at kvinder med RPL, som havde 4-6 plasmaceller/HPF eller mere, var associeret med en højere risiko for spontan abort i den efterfølgende graviditet. I et mindre prospektivt studie med 80 kvinder inkluderet, hvor man umiddelbart efter endometriebiopsi transfereede en euploid blastocyst, fandt man ingen forskel i LBR mellem gruppen med KE og uden KE defineret som ≥ 1 plasmacelle/10 HPF (Herlihy 2022). Dette skyldes formentlig definitionen af KE i artiklen, idet enkelte plasmaceller også kan ses i et normalt endometrium.

I et af de seneste review og metaanalyse fandt Vitagliano et al. (2022), inkluderende 10 retrospektive studier, en signifikant nedsat CPR og LBR hos kvinder med KE sammenlignet med ingen KE. Ved stratificering for mild KE defineret ved 1-4 plasmaceller/HPF og svær KE defineret ved ≥ 5 plasmaceller/HPF, fandt forfatterne en nedsat CPR og ongoing pregnancy rate (OPR)/LBR hos kvinder med svær KE, men ikke med mild KE, sammenlignet med kvinder uden KE. OPR blev defineret som gestationsalder > 12 uger. Hvorimod Santoro et al (2023), inkluderende 9 retrospektive studier, kun fandt evidens for en signifikant øget risiko for spontan abort og ikke andre reproduktive outcomes i endometriebiopsier på infertile med ≥ 5 plasmaceller/HPF.

Definitionen af KE varierer generelt i forskellige studier inkl. antal plasmaceller og densiteten, f.eks. antal plasmaceller/HPF, antal plasmaceller/10 HPF, antal plasmaceller/hele vævssnittet. Således er det vanskeligt at sammenligne studier på tværs. Det er desuden fortsat usikkert, hvor mange plasmaceller, der kan være til stede i et normal endometrium, så med den nuværende viden kan der ikke fastsættes et bestemt antal plasmaceller i endometriet for diagnosen KE.

Der er enighed i litteraturen om, at KE er hyppigere hos kvinder med RIF og RPL, dog med ovenstående forbehold idet der ikke er enighed om definitionen af KE i de forskellige studier. I et dansk studie blandt kvinder med RIF defineret som mindst 3 gentagne mislykkedes transfereringer, fandtes signifikant højere prævalens af KE (defineret som ≥ 3 plasmaceller/hele vævsnit) ved RIF (24%) vs. kontrolgruppen (6%) af raske kvinder henvist til behandling pga. mandlig faktor (Saxtorph 2020). Metaanalysen fra 2022 (Vittagliano) fandt KE hos 30-36% af patienter med RIF. McQueen et al. (2021) har sammenlignet forekomsten af KE hos kvinder med RPL (≥ 2 første trimester tab) og kvinder uden RPL. KE blev fundet hos 56% kvinder med RPL vs. 31% uden KE ($p = 0,05$). Der var ingen information om hvordan eller hvornår i cyklus, biopsien blev taget. Diagnosen KE blev givet, når der var ≥ 1 plasmacelle/10 HPF, sammen med øvrige forandringer i endometriestromaet.

Flere studier har forsøgt at belyse det optimale tidspunkt at tage endometriebiopsien på. Song et al. (2018) har i et retrospektivt studie analyseret forekomsten af KE i biopsier taget i

proliferationsfasen vs. sekretionsfasen, hvor i alt 1551 kvinder fik foretaget biopsi. Biopsierne blev foretaget med curette efter minihysteroskopi og KE blev defineret som ≥ 1 CD138-positiv plasmacelle/10 HPF. Der var signifikant forskel på prævalensen af KE i proliferationsfasen vs. sekretionsfasen (26% vs. 18%, $p < 0,05$).

I et retrospektivt studie fra 2022 fandt man lignende resultater i samme set-up med curette biopsi og CD138 immunhistokemisk farvning. Diagnosen KE blev stillet ved minimum 1 plasmacelle/ hele vævssnit. Her fandt man lavere prævalens af KE i både lutealfase (59% vs. 20% (OR 0,17; 95% CI 0,08-0,35)) og sen follikulærfase (76% vs. 47% (OR 0,28; 95% CI 0,11-0,70)) (Ryan 2022). Et tredje retrospektivt studie (Geysenbergh 2023) belyser samme hypotese om timing af endometriebiopsiens betydning for KE-diagnosen. I alt 514 infertile kvinder i perioden 2014-2017 fik foretaget endometriebiopsi med pipelle eller curette og KE blev diagnosticeret ved plasmaceller i HE-farvning. Hvis der var tvivl om diagnosen, blev der også foretaget CD138 immunhistokemisk farvning. KE blev fundet hos 2,8% af alle patienter, som skulle starte ART (1,4-5,0%). Biopsi taget i proliferationsfasen viste KE hos 3,0% og i sekretionsfasen hos 2,4% af kvinderne ($p = 0,82$).

Alle ovenstående studier er retrospektive. Data fra et ikke publiceret prospektivt studie (Odendaal et al. 2024) har undersøgt, om forekomsten af CD138 er forskellig i proliferations vs. sekretionsfasen. Forfatteren angiver at CD138 farvning i proliferationsfasen formentlig er falsk forhøjet, da der evt. naturligt er flere CD138 positive celler til stede på dette tidspunkt i cyklus. Derfor mener han, at det er bedre at tage biopsien i sekretionsfasen hvor endometriet er lutheniseret ligesom ved en graviditet (mailkorrespondance med forfatteren Odendaal).

Fælles for alle studierne, udover at de alle er retrospektive, er at forekomsten af plasmaceller og KE (som defineret i de enkelte studier) er højere i proliferationsfasen, sammenlignet med sekretionsfasen. Dette bør tages i betragtning ved sammenligning af resultater fra forskellige studier og ved forsøg på at definere kriterier for diagnosen KE.

PICO-spørgsmål 1

Øger antibiotisk behandling af kronisk endometritis CPR 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)	CPR, LBR, spontan abort

Der findes ingen RCT's omhandlende antibiotisk behandling sammenlignet med ingen antibiotisk behandling af KE hos infertile kvinder. De eksisterende systematiske reviews på området omhandler både infertile kvinder generelt, patienter med RIF og RPL og har som før nævnt forskellige diagnostiske kriterier for KE. Det gør en sammenligning af studier vanskelig og resulterer i divergerende konklusioner i forhold til anbefaling af antibiotikabehandling. Vi har taget udgangspunkt i 3 eksisterende reviews omhandlende infertile, RIF og RPL, hvor der desuden er et overlap af inkluderede studier. Enkelte studier er gennemgået i det efterfølgende.

I det førømtalte systematiske review og metatanalyse af Vitagliano et al., undersøgte forfatterne effekten af KE og behandling med antibiotika hos IVF-patienter (4145 infertile kvinder, heraf 1716 med RIF). Studier der udelukkende omhandlede kvinder med RPL blev ekskluderet. Kureret KE

blev defineret ved negativ kontrolbiopsi efter antibiotisk behandling. Forfatterne fandt en øget CPR (OR 3,64; 95% CI 1,89-7,04) og OPR/LBR efter kurativ behandling af KE, sammenlignet med kvinder med enten ubehandlet eller persisterende KE (OR 5,33; 95% CI 2,41-11,79). Desuden fandtes nedsat spontan abort rate (OR 0,20; 95% CI 0,04-0,98) efter kurativ behandling. Kvinder kureret for KE havde samme CPR og OPR/LBR som kvinder uden KE.

Et andet review af Cheng et al (2022) konkluderede at RIF-patienter med kureret KE efter antibiotikabehandling havde signifikant højere CPR og LBR sammenlignet med patienter uden KE. Patienter med persisterende KE efter antibiotika behandling, havde lavere CPR og LBR sammenlignet med patienter uden KE. Patienter med kureret KE havde signifikant højere CPR og LBR sammenlignet med patienter med persisterende KE.

I et tredje review og metaanalyse af Liu et al. 2022 inkluderede man 12 studier med 2154 kvinder med RIF og RPL. De fandt ingen signifikant forskel på CPR og LBR i gruppen af kvinder med antibiotika behandlet KE, sammenlignet med ubehandlet KE. Kvinder med kurativt behandlet KE havde højere CPR (OR 1,56; 95% CI 1,15-2,12) og OPR/LBR (OR 1,57; 95% CI 1,18-2,11), sammenlignet med kvinder uden KE. Der var signifikant højere OPR/LBR (OR 6,82; 95% CI 4,18-11,14) and CPR (OR 9,75; 95% CI 4,11-23,10) hos kvinder med kureret KE, sammenlignet med persisterende KE. Der var dog ingen forskel på risikoen for spontan abort i gruppen af kvinder med kureret KE, sammenlignet med kvinder uden KE (OR 0,88; 95% CI 0,42-1,84). KE blev defineret forskelligt i de inkluderede studier fra 1 plasmacelle/10 HPF til 1-5 plasmaceller/HPF.

Et retrospektivt studie (Johnston-McAnanny 2010) på 33 patienter med RIF fandt en forekomst af KE på 30,3%. De fandt at 70% af biopsi-verificeret KE blev kureret af doxycyclin 100 mg*2 dgl i 14 dage. Patienter diagnosticeret med KE og behandlet med antibiotika havde en lavere implantationsrate end biopsi-negative patienter og kontrolgruppen af patienter med RIF uden biopsi (15,0%, 46,2%, og 21,7%, $P = 0,0024$). Dog fandt de ingen signifikant forskel i CPR mellem de 3 grupper (20,0%, 52,1%, og 40,6%, $P = \text{NS}$). Ligeledes fandt Kitaya et al (2017), at prævalensen af KE i en gruppe af patienter med RIF var på 33,7%. KE blev diagnosticeret ud fra et endometriestroma-plasmacelle densitetsindeks defineret af forfatterne. Efter behandling med doxycyclin, fandt forfatterne en kurativ rate på 92,3%. Efterfølgende behandling med ciprofloxacin og metronidazol gav i alt en kurativ rate på 99,1%.

I et retrospektivt studie af Demirdag et al 2021 inkluderede man 1164 patienter, hvoraf 232 havde RIF og resterende patienter var 1. cyklus IVF-patienter. Man fandt KE hos 55,6% af patienterne med RIF. KE blev defineret som mindst 1 plasmacelle/HPF identificeret ved IHC-farvning for CD-138. KE blev behandlet med ciprofloxacin og metronidazol i 14 dage, man foretog ikke kontrol biopsi, da man i tidligere studier havde fundet en eradikationsrate på 93% efter første behandling med antibiotika. Kvinder med RIF og antibiotisk behandlet KE havde en LBR på 27,9% og kvinder med RIF uden KE havde en LBR på 30,1%. Kvinder i 1. cyklus af IVF havde en signifikant højere LBR på 40,5% ($p = 0,005$). Således finder forfatterne, at KE ikke er den eneste faktor af betydning for LBR hos RIF-patienter.

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 (tilstedeværelse af plasmaceller) i endometriebiopsi og argumenterer for, at man bør undersøge kvinder med RPL/FD med endometriebiopsi pga denne høje prævalens. KE blev defineret som forekomst af plasmaceller i endometriebiopsi, men yderligere detaljer vedr. den

histologiske diagnose er ikke beskrevet. 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%), sammenlignet med gruppen uden KE (44%), dog en signifikant forskel ($p = 0,04$). Det fremgår ikke hvorvidt graviditeterne var opnået spontant eller ved ART.

Liu et al. 2022 undersøgte effekten af re-biopsi efter antibiotikabehandling af patienter med KE. Studiet inkluderer 4003 infertile kvinder, der fik foretaget endometriebiopsi i forbindelse med hysteroskopi. Man fandt 1261 kvinder (31%) med KE, defineret ved > 5 plasmaceller/HPF efter IHK-farvning for CD138. Gruppen blev behandlet med doxycyclin 200 mg dgl i 14 dage og herefter opdelt i 2 grupper. Den ene gruppe fik ikke yderligere behandling, mens den anden gruppe fik foretaget ny biopsi og hvis fortsat KE behandlet med antibiotika, denne gang levofloxacin og metronidazol i 14 dage. Studiet fandt ingen forskel på CPR og LBR hos kvinder med antibiotisk behandling for KE, sammenlignet med kvinder uden KE. Der var ingen gruppe med ubehandlede kvinder med KE. Til gengæld fandtes signifikant nedsat CPR og LBR hos kvinder med fortsat KE efter antibiotisk behandling, sammenlignet med kvinder uden KE efter antibiotisk behandling. Studiet konkluderer at behandling med doxycyclin forbedrer reproduktiv outcome hos kvinder med > 5 CD138 positive plasmaceller/HPF, mens kontrolbiopsi og yderligere antibiotikabehandling ikke øger LBR. Da man i dette studie har ekskluderet kvinder med RIF, RPL og adenomyose/endometriose, tyder det på en behandlingsmæssig fordel ved tidlig undersøgelse af endometriet for KE.

Der foreligger ingen randomiserede studier der undersøger hvilken type antibiotika, dosis og behandlingstidslængde, der skal anvendes ved KE, men de fleste studier benytter sig af tbl. Doxycyclin 100 mg*2 i 10-14 dage, da dette dækker et bredt spektrum af bakterier, inkl. chlamydia og mycoplasma.

Resumé af evidens	Evidensgrad (GRADE)
Antibiotisk behandling af uselekterede infertile kvinder med svær kronisk endometritis kan muligvis øge CPR og LBR, samt nedsætte risikoen for spontan abort, sammenlignet med ingen behandling.	Meget lav ($\oplus\oplus\oplus\oplus$)
Der findes muligvis øget forekomst af KE hos RIF- og RPL-patienter.	Meget lav ($\oplus\oplus\oplus\oplus$)

Kliniske rekommandationer	Styrke (GRADE)
Endometriebiopsien kan med fordel tages i sekretionsfasen, samt udføres med endosug/vabra for at sikre sufficient materiale til patologisk undersøgelse.	($\uparrow\oplus\oplus\oplus\oplus$)
Immunhistokemi i form af CD138 og/eller MUM1 kan anvendes til at bekræfte tilstedeværelse af plasmaceller for at understøtte det morfologiske billede på vanlig Hematoxylin- og Eosin-farvning.	($\uparrow\oplus\oplus\oplus\oplus$)
Vi finder svag anbefaling for antibiotisk behandling med f.eks. doxycyclin 100 mg x 2 mg dgl i 10-14 dage som eradikationsbehandling af histologisk verificeret kronisk endometritis hos infertile kvinder.	($\uparrow\oplus\oplus\oplus\oplus$)
Det kan overvejes at undersøge infertile kvinder med RIF eller RPL for KE.	($\uparrow\oplus\oplus\oplus\oplus$)
Vi finder en svag anbefaling imod at foretage re-biopsi efter endt	($\downarrow\oplus\oplus\oplus\oplus$)

antibiotikabehandling pga. høj eradikationsrate.	
--	--

Konklusion

For nuværende er diagnose og behandling af KE vanskelig pga. mangel på standardisering og ensrettet definition. På baggrund af de eksisterende studier finder vi en svag anbefaling for antibiotisk behandling af svær kronisk endometritis, verificeret ved histologi, hos infertile.

Patologerne anbefaler mere fyldestgørende oplysninger ved patologirekvisition: Fertilitetspatient, symptomer, cyklustidspunkt, klinisk tegn på polyp, IUD m.m.

Intrauterine adhærencer/Ashermans syndrom og infertilitet

Bent Brandt Hansen og Rikke Zethner-Møller.

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: 20.9.2024

Vi har søgt i MEDLINE/PubMed og EMBASE frem til september 2024. Søgeord/MESH terms: Infertility, 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.

Intrauterine adhærencer opstår typisk iatrogen efter evacuatio uteri i forbindelse med abort eller fødsel, men kan også ses efter sectio, B-Lynch sutur, infektion (specielt TB) og efter hysteroskopiske operationer (Asherman 1948, March 2011, Ibrahim 2013). Siden omkring 1980 har den hysteroskopiske undersøgelse været "gold standard" for at stille diagnosen IUA. Hysteroskopien siger samtidig noget om udbredelsen og sværhedsgraden af adhærencerne, samt forekomst og udseende af endometriet. Der er beskrevet adskillige klassifikationssystemer til graduering af sværhedsgraden af intrauterine adhærencer. Klassifikationssystemerne er alle primært baseret på de hysteroskopiske fund (March 1978, Valle 1988, Wamsteker 1995/ESGE, American Fertility Society 1988, Donnez 1994, Nasr 2000).

PR og LBR uden kirurgisk behandling af intrauterine adhærencer, omtales i et hyppigt citeret review af Schenker et al. (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 30,0%. 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). Det er således uklart hvor mange kvinder med intrauterine adhærencer, som bliver gravide og føder et barn.

Sammenhængen mellem intrauterine adhærencer og nedsat fertilitet er senest beskrevet i et systematisk review af Hooker et al. (2022). Flere faktorer og mekanismer foreslås at være ansvarlige for det nedsatte reproduktive outcome, så som kompromitteret sperm-transport, forstyrret embryo migration og implantation, samt abnorm placentation.

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 som udgangspunkt at genskabe en uterinkavitet af normal form og størrelse, samt et velfungerende endometrie, for derved at øge kvindens fertilitet. En vigtig del af behandlingen er at forebygge gendannelse af intrauterine adhærencer.

Der findes ingen randomiserede, kontrollerede undersøgelser der sammenligner ingen behandling med kirurgisk behandling af intrauterine adhærencer, hvad angår PR eller LBR ved hverken spontane graviditeter eller ART (Bosteels 2018). Evidensen vedrørende effekten af behandlingen af IUA, målt på PR og/eller LBR, er baseret på adskillige case-serier med såvel spontane graviditeter som graviditeter efter ART. Enkelte nyere studier omhandler specifikt resultater efter hysteroskopisk adhesiolyse med efterfølgende ART (Fouks 2022, Mortimer 2024).

Det er svært at sammenligne de enkelte studier, da der bl.a. er forskelle på anvendt klassifikations-system, operativ metode og efterfølgende adhærenceforebyggende behandling (IUD, ballonkateter, 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.

Gou et al. (2019) analyserede i et systematisk review, det reproduktive outcome efter hysteroskopisk adhesiolyse. Analysen inkluderede 54 studier med i alt 4640 kvinder. Det inkluderede antal kvinder i de enkelte studier varierede fra 4 til 683. Studierne var primært case serier og inhomogene af foromtalte årsager, og kvaliteten af studierne meget varierende. Fem af de inkluderede studier var randomiserede studier, men med en i denne sammenhæng, irrelevant randomisering (forskellige adhærenceforebyggende efterbehandlinger og resektoskop vs. miniresektoskop). Den samlede PR efter kirurgisk behandling var 50,7% mens den samlede LBR ikke fremgik af studiet. Blandt studier hvor konceptionsmetoden fremgik var 28,0% efter ART.

Af nyere, større enkeltstudier kan nævnes et hollandsk studie (Hanstede 2015 og 2021) og et australsk studie (Deans 2018), begge case-serier. I Hanstedes studie indgik 500 kvinder der havde fået foretaget fluoroskopisk vejledt hysteroskopisk adhesiolyse. Kvinderne fik postoperativ adhærenceprofylakse med IUD og hormontilskud i 6 uger. PR var 75% og LBR var 67%. Der var

behov for ART hos 16% af de gravide. Follow up tid var mindst 2 år (øvre grænse ej nævnt). Tilsvarende fandt Deans PR på 79% og LBR på 64% blandt 124 hysteroskopisk opererede, infertile kvinder. Hysteroskopierne var ligeledes fluoroskopisk vejledte, og der blev givet hormontilskud som adhærenceprofylakse. Der var behov for ART hos 33% af de gravide. Follow up tid var mindst 1 år med øvre grænse på 14 år. I begge studier beskrives alder og sværhedsgraden af adhærencerne som prognostiske faktorer for opnåelse af graviditet, samt risikoen for spontan abort ved opnået graviditet. Deans redegør desuden for den øgede risiko for obstetriske komplikationer, specielt placenta relaterede komplikationer i form af placenta prævia (8,2%) og placenta accreta af forskellige sværhedsgrader (8,2%), mens Hanstede blot nævner en 5 gange øget risiko for placentarelaterede komplikationer. Der er dog ingen kontrolgruppe i disse studier.

I et retrospektivt case-kontrolstudie af Fouks et al. (2022) sammenlignedes det reproduktive outcome hos 51 kvinder med Ashermans syndrom efter adhesiolyse, med outcome i en kontrolgruppe af 51 aldersmatchede kvinder uden adhærencer. Alle kvinder fik IVF behandling. Postoperativ adhærenceforebyggelse med hormonstimulation og hyalobarrier i Ashermangruppen. PR var ikke signifikant forskellig i de to grupper (hhv. 55% (95% CI 41-68%) og 75% (95% CI 61-84%)), men LBR var signifikant lavere i den opererede gruppe (hhv. 24% (95% CI 14-37%) og 57% (95% CI 43-70%), aOR 0,21 (95% CI 0,05-0,81)), ensbetydende med signifikant flere tidlige spontane aborter i Asherman gruppen. Kontrolgruppen havde et signifikant tykkere endometrie før transferering, ligesom tiden til opnåelse af graviditet var signifikant kortere i kontrolgruppen. Forfatterne konkluderede at Ashermans syndrom, også efter adhesiolyse, har betydelig indflydelse på de reproduktive outcomes.

Mortimer et al. (2024) har nyligt publiceret et studie der ligner Fouks' studie. Mortimer sammenlignede det reproduktive outcome efter IVF hos en gruppe på 168 kvinder med IUA, med en kontrolgruppe på 523 kvinder uden IUA. Sværhedsgraden af adhærencer var overvejende lette til moderate. Efter adhesiolyse blev der installeret intrauterint ballonkateter og givet hormonstimulation, men ikke efter fast skema. LBR var 45% i adhærencegruppen vs. 50% i kontrolgruppen, hvilket ikke var signifikant forskelligt med aRR på 0,94 (95% CI 0,76-1,16). I en subgruppe af kvinder med ≥ 2 adhesiolysen, var LBR 24%, hvilket indikerer en sammenhæng mellem sværhedsgrad eller antal indgreb, og sandsynligheden for fødsel af et levende barn. Der var en signifikant øget risiko for placentarelaterede komplikationer i adhærencegruppen med 34% vs. 13% (aRR 2,08 (95% CI 1,25-3,46)).

Hooker et al. (2021) publicerede i 2021 et opfølgende studie til PAPA studiet fra 2017, hvor man i et randomiseret studie undersøgte effekten af hyalobarrier efter evacuatio uteri. Det oprindelige PAPA studie viste signifikant færre intrauterine adhærencer i hyalobarriergruppen. I det opfølgende studie ville de undersøge om gruppen der havde fået hyalobarrier, og havde færre adhærencer, havde bedre reproduktivt outcome end gruppen der ikke havde fået hyalobarrier. Imidlertid fandt forfatterne det uetisk ikke at behandle erkendte adhærencer, og der blev i stedet foretaget en sammenligning mellem ingen adhærencer eller hysteroskopisk behandlede adhærencer, dvs. med eller uden Ashermans syndrom. Således er det tvivlsomt om der kommer et RCT-studie, hvor kvinder med Ashermans syndrom bliver randomiseret til hhv. adhesiolyse eller ingen behandling.

På baggrund af den gennemgåede litteratur, findes der ved hysteroskopisk operation for intrauterine adhærencer en efterfølgende PR på 50-79% og en LBR på 24-54%. Således ser det ikke ud til at kirurgisk behandling af intrauterine adhærencer forværrer sandsynligheden i betydelig grad for efterfølgende graviditet. Dog kender man ikke de reproduktive outcomes for kvinder som ikke er

opereret. Vores viden er baseret på case-serier og studier med matchede kontrolgrupper uden IUA. Vi har ikke fundet studier der undersøger effekten af ART på PR og/eller LBR sammenlignet med forsøg på spontant opnået graviditet, efter operation for intrauterine adhærencer. Der er ikke fundet studier som systematisk beskriver risikoen for operationskomplikationer til hysteroskopisk adhesiolyse for Ashermans syndrom. Overordnet bør kirurgisk behandling af svære intrauterine adhærencer/Ashermans syndrom udføres af speciallæger med særlig interesse og kompetencer indenfor dette emne, med validering af operationsresultater. Graviditeter efter operation for Ashermans syndrom bør følges som højrisiko graviditeter, primært pga. den øgede risiko for placenta-relaterede komplikationer.

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

Kliniske rekommandationer	Styrke (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 formentlig også give mulighed for at opnå graviditet.	(↑⊕⊖⊖⊖)

Konklusion

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

Isthmocele og infertilitet

Azalie Winther og Bugge Nøhr

Indledning

Tilstedeværelse af isthmocele er gennem de senere år blevet associeret med sekundær infertilitet og forskellige kirurgiske resektionsmetoder er forsøgt anvendt. Men hvad er evidensen for effekten af kirurgisk resektion på efterfølgende reproduktive outcomes, 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, også kaldet uterin niche, er en iatrogen, reservoir-lignende, indvendig defekt i myometriet, der dannes pga. ufuldkommen vævsheling af cikatricen efter kejsersnit, oftest lokaliseret svarende til isthmus i den anteriore uterinæg.

Grundet forskellige symptombilleder er det svært at estimere prævalensen af isthmocele, som er beskrevet i litteraturen som værende mellem 20-70% (Baldini 2024, Donnez 2020). Forekomsten øges med antal sectioner (Osser 2010, Osser 2009, Wang 2009, Jastrow 2016). Risikoen for infertilitet ved isthmocele er beskrevet i litteraturen som værende mellem 4-19% (Gurol-Urganci 2014, Coronis 2013).

Disponerende faktorer inkluderer:

- 1) Lav uterotomi med indgreb foretaget gennem cervikalt væv, hvilket indeholder mucus-producerende glandler, som forhindrer opheling af cikatricen (Vikhareva 2010, Bij de Vaate 2014).
- 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).
- 3) Postoperative adhærener mellem uterus og abdominalvæggen, der bevirker traktion af uterus mod abdominalvæggen og derved forhindrer sufficient opheling (Sipahi 2017).
- 4) Patientrelaterede faktorer såsom: livsstilssygdomme, BMI, rygning, hypertension, genetisk prædisposition, dårlig sårheling etc. (Baldini 2024, Sipahi 2017). Desuden har kvinder med retroflektet uterus, dobbelt så stor risiko for at få isthmocele, end en kvinde med anteflekteret uterus (Hayakawa 2006).

Et isthmocele er associeret med adskillige symptomer, herunder abnorm blødning, postmenstruel spotting, dysmenoré, dyspareuni, kroniske bækkenmerter, samt sekundær infertilitet (Gubbini

2008, Fabres 2003, Wang 2011). Derudover kan isthmocoele medføre udfordringer under embryotransferering på grund af påvirkede anatomiske forhold, især i tilfælde af en retroflektet livmoder (Manchanda 2023).

Et retrospektivt case-kontrol studie fra Holland, undersøgte fødselsraten blandt kvinder med én tidligere fødsel, der gennemgik IVF-behandling mellem 2006 og 2016 (Vissers 2020). I alt blev 1317 kvinder inkluderet, hvoraf 334 havde et tidligere kejsersnit, mens 983 tidligere havde født vaginalt. Kun den første friske embryotransferering blev inkluderet. Studiet fandt lavere graviditetsrater hos kvinder med et tidligere kejsersnit (40,3% vs. 54,8% ($P < 0,05$)) og fødselsrater (15,8% vs. 23,3% (OR 0,63; 95% CI 0,45-0,87)), sammenlignet med kvinder som havde tidligere vaginal fødsel. Hos kvinder med et isthmocoele eller med endometrievæske, faldt de kliniske graviditetsrater til 12,5%. Disse resultater var i overensstemmelse med resultaterne fra en anden retrospektiv case-kontrol undersøgelse af 310 IVF-patienter (Wang 2017).

En retrospektiv kohorteundersøgelse af Yao et al. (2023), undersøgte forholdet mellem isthmocoele og reproduktive outcomes ved IVF-behandling. Studiet omfattede 2231 kvinder, der havde gennemgået 2515 IVF-cykli. Studiet viste en signifikant reduceret CPR (29,1% vs. 42,3%, OR 0,57; 95% CI 0,39-0,82) og LBR blandt kvinder med isthmocoele, sammenlignet med kvinder uden. Desuden sås en øget abort rate, som dog ikke var signifikant. Disse resultater indikerer, at tilstedeværelsen af en niche kan have negativ indflydelse på de reproduktive outcomes ved ART (Yao 2023).

Et review og metaanalyse fra Vitagliano et al. (2024) undersøgte effekten af isthmocoele i IVF-behandling. De inkluderede otte studier ($n = 10.873$ kvinder) og viste en negativ effekt af isthmocoele på LBR hos kvinder, der gennemgik IVF. Kvinder med isthmocoele havde en signifikant lavere LBR end både kvinder med et tidligere kejsersnit uden isthmocoele (aOR 0,62; 95% CI, 0,53–0,72) og dem med tidligere vaginal fødsel (aOR 0,55; 95% CI 0,42-0,71). LBR hos kvinder med et tidligere kejsersnit uden isthmocoele og dem med en historie om vaginal fødsel var ikke signifikant forskellige (aOR 0,74; 95% CI 0,47-1,15). De fandt desuden en signifikant øget risiko for spontan abort hos kvinder med isthmocoele (OR 1,69; 95% CI 1,33-2,16). Disse resultater kunne tyde på, at det ikke er kejsersnittet i sig selv, der nedsætter fertiliteten, men tilstedeværelsen af isthmocoelet.

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 mucuskvaliteten, hindrer sædcellemigrationen gennem cervikalkanalen, påvirker sædcellestrukturen og interfererer med implantationen (Fabres 2003, Florio 2012).

Et isthmocoele kan bedst visualiseres på cyklusdag 7-12, pga. at isthmocoelet 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 isthmocoele 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 isthmocoele 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 isthmocoele (Gubbini 2008 og 2011, Chang 2009, Wang 2011, Li 2014). For anvendelse af hysteroskopisk operation, skal myometriet være > 3 mm (Zhang 2016). Metoden øger ikke tykkelsen af myometriet (Nezhat 2017). Den hysteroskopiske behandling er velegnet til behandling af kvinder med et mindre isthmocoele og sekundær infertilitet, som beskrevet af Tanimura et al. (Tanimura 2015).

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

PICO-spørgsmål 1

Øger kirurgisk behandling af isthmocoele 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

Litteraturen vedrørende kirurgisk behandling af isthmocoele (hysteroskopisk - eller laparoskopisk korrektion af defekten) består primært af mindre deskriptive studier, dog udkom der i 2018 et RCT om hysteroskopisk behandling fra Egypten af Abdou et al. Studiet inkluderede de 56 patienter (28 i hver arm) med sekundær infertilitet i mere end to år, som alle havde isthmocoele vist ved UL, med en dybde på mindst 2 mm og en residual tykkelse af myometriet på mindre end 3 mm. Patienter, der blev inkluderet i undersøgelsen, blev tilfældigt (simpel randomisering) tildelt enten hysteroskopisk resektion af isthmocoelet eller ekspekterende behandling i 12 måneder. Den kliniske graviditetsrate blandt kvinder, der fik hysteroskopisk korrektion, var signifikant højere end i gruppen med ekspekterende behandling, med 75,0% vs. 32,1% ($p = 0,001$). Der var 21 kvinder som blev gravide efter hysteroskopisk korrektion af isthmocoelet; 4 (19%) af dem endte i spontan abort, og 17 patienter (81%) blev født ved kejsersnit, 15 patienter blev født til termin, og to havde en for tidlig fødsel.

I det største retrospektive studie af Gubbini et al. (2011) blev alle 41 kvinder spontant gravide 12-24 måneder efter hysteroskopisk operation. Lignende resultater ses fra Fabres et al. (2005), samt i et andet studie fra Gubbini et al. (2008). 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).

Et mindre israelsk retrospektivt kohortestudie kiggede på fertilitetsoutcomes af symptomatiske patienter efter hysteroskopisk isthmocoele resektion. De inkluderede 39 symptomatiske patienter

med isthmocele resektion mellem 2011-2015 efter mindst et års sekundær infertilitet. Medianen af tidligere kejsersnit var 3,4. Før operation havde 32 forsøgt men ikke opnået spontan graviditet, 7 patienter havde gennemgået IVF og mislykkedes. 1 år efter hysteroskopisk resektion var 18 patienter gravide, 14 spontant og 4 efter IVF, dvs en kumulativ graviditetsrate på 46%. Af de 7 patienter der havde forsøgt IVF forud operationen, blev 3 gravide sv.t. 43% (Cohen et al. 2020).

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. Studiet beskriver dog ikke deres follow-up periode.

Et nyligt systematisk review (Harjee 2021), der omfattede tretten studier, herunder et førømtalte RCT, seks prospektive case-serier og seks retrospektive case-serier, blev kirurgiske interventioner for isthmocele-associeret sekundær infertilitet undersøgt i en kohorte på 234 patienter. Inden for kohorten modtog 188 kvinder intervention ved hysteroskopi, 36 ved laparoskopi, syv ved laparotomi og tre ved en vaginal tilgang. Samlet set opnåede 153 patienter (65,4%) graviditet. Blandt de dokumenterede graviditeter endte 87,1% (101 ud af 116) med levende fødsler. Alvorlige komplikationer, herunder behovet for reoperation, var sjældne med kun 2%. Studiet fandt tilstrækkelig evidens, der understøtter brugen af kirurgi til behandling af symptomatisk isthmocele, da det viste sig at forbedre blødningssymptomerne hos mere end 80% af patienterne. Dog konkluderede forfatterne også en manglende evidens for kirurgi mhp. forbedring af fertiliteten eller reduktion af obstetriske komplikationer, hos kvinder med asymptomatisk isthmocele.

Således har en del observationelle studier undersøgt virkningen af isthmocele på kvindens fertilitet og det tyder på at der er en negativ effekt af tilstanden på de reproduktive outcomes. Dog er der i øjeblikket ikke tilstrækkelig god evidens til der støtter behovet for kirurgisk korrektion hos asymptomatiske patienter, der forsøger at blive gravide (Dominguez 2023). Studier har vist, at kvinder med isthmocele kan opleve reducerede graviditets- og fødselsrater efter IVF (Huang 2021). Tilstedeværelsen af isthmocele er blevet associeret med nedsat succesrate i IVF-behandlinger, især i forbindelse med gentagne implantationfejl (RIF). Hysteroskopisk isthmoplastik er blevet foreslået som en potentiel intervention for at forbedre IVF-resultaterne hos patienter med isthmocele og RIF (Mutlu 2022).

Tidlig erkendelse af symptomatisk isthmocele er vigtig ift. mulig kirurgisk korrektion forud for fertilitetsbehandling, mens den asymptomatiske isthmocele (tilfældigt fund i forbindelse med fertilitetsudredning) er sværere at håndtere. Mange isthmocele-studier, hvoraf langt de fleste er case serier, har ikke kvinder med sekundær infertilitet som enkeltstående population, men som et af flere symptomer på tilstanden, og anvender ikke PR og LBR som primære outcomes. Det eneste RCT om emnet viste signifikant højere klinisk graviditetsrate efter hysteroskopisk korrektion af isthmocele, sammenlignet med ekspekterende behandling; 75,0% vs. 32,1% ($p = 0,001$). Dette er dog et lille studie med kun 56 patienter inkluderet.

Ekspekterende behandling af asymptomatisk 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 asymptomatisk isthmocele mhp. forbedring af fertiliteten bør således forbeholdes enkelte selekterede cases, f.eks. hos kvinder med tidligere graviditet i sectiocikatrice, 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 asymptomatisk isthmocèle forud for ART, sammenlignet med ingen behandling.	Meget lav ($\oplus\ominus\ominus\ominus$)

Kliniske rekommandationer	Styrke (GRADE)
Vi finder en svag anbefaling imod at man udfører kirurgisk korrektion af asymptomatisk isthmocèle forud for ART, på baggrund af en meget lav evidens for at indgrebet øger PR eller LBR i forbindelse med fertilitetsbehandling.	($\downarrow\oplus\ominus\ominus\ominus$)

Konklusion

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

Adenomyose og infertilitet

Lene Duch Madsen og Marie Louise Wissing

Indledning

Adenomyose (AD) er en benign invasion af endometrievæv ind i myometriet og synes at være relateret til infertilitet. Men hvor meget er pregnancy rate (PR), live birth rate (LBR) og abortraten (AR) påvirket hos infertile kvinder med adenomyose? Endvidere, øger kirurgisk og/eller medicinsk behandling af adenomyose de reproduktive outcomes?

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: 20.10.2024

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

Desuden er der søgt direkte på artikler, som der er henvist til i de læste artikler. Det er værd at bemærke at meget af den nyere litteratur udgår fra Kina. Der findes kun få randomiserede kontrollerede studier (RCT), som undersøger behandling af kvinder med adenomyose og reproduktive outcomes. De fleste studier er retrospektive eller prospektive studier og der er stor heterogenitet i både populationen, interventionen og outcomes.

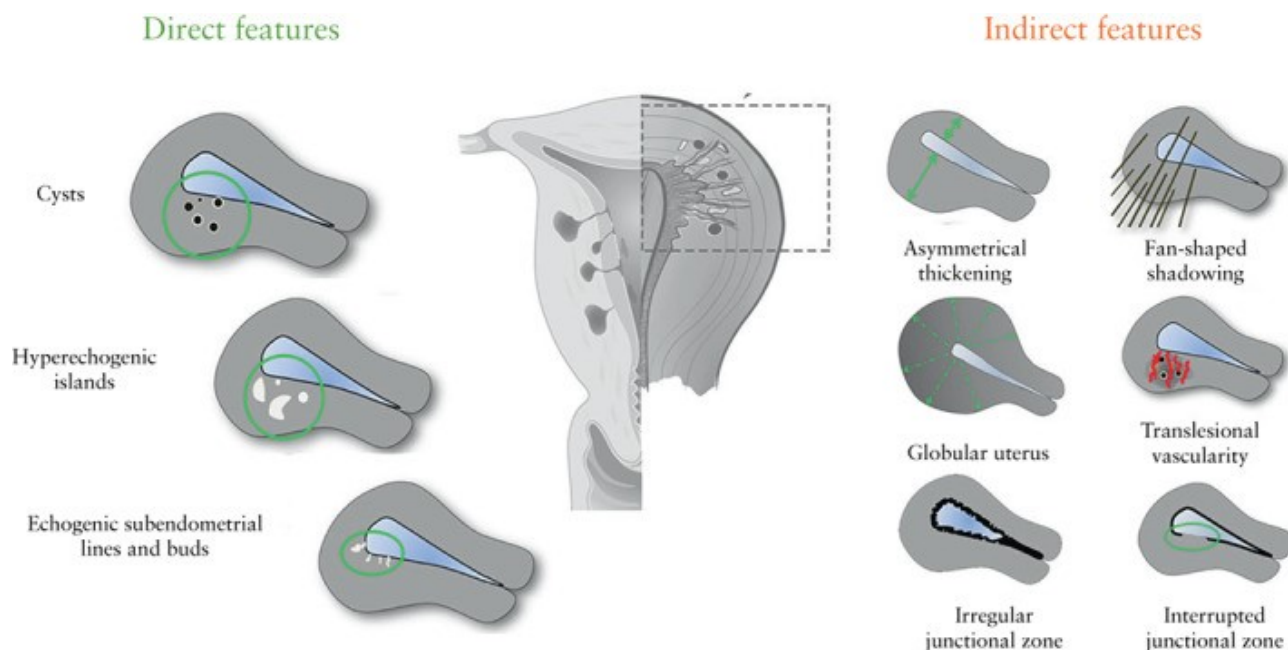
Baggrund

AD beskrives som en benign invasion af endometrieceller ind i myometriet, hvilket medfører forekomst af endometriekirtelvæv og omgivende stromavæv i myometriet. Dette giver cystiske processer i myometriet og/eller gør det hypertrofisk og heterogent (Cozzolino 2024 *in press*). AD er en østrogen-afhængig lidelse og deler træk med endometriose, men menes at være en selvstændig sygdom med en anden patofysiologi (Cozzolino 2024 *in press*). AD ses dog ofte sameksisterende med endometriose og forekomst af fibromer og polypper ses også hyppigere ved AD (Kim 2024). Det er desuden foreslået at kvinder med AD har hyppigere kronisk endometritis (Wu 2024).

Symptomerne på AD er smerter, dysmenore, abnorm uterin blødning og infertilitet. En tredjedel af patienter med AD er asymptomatiske (Wu 2024). Prævalensen for AD blandt kvinder i fertilitetsbehandling vurderes at være 20-30% (Sharma 2019, Wang 2023). Særligt kvinder med Recurrent Implantation Failure (RIF) og abortus habitus (AH) synes at have højere forekomst af AD. Risikofaktorer er alder, paritet, rygning, tidligere uterin kirurgi, f.eks. evacuatio og sectio. Desuden synes det samlede antal af blødninger også at øge risikoen for AD (Günther 2022).

Det mest anvendte diagnostiske værktøj for diagnosticering af AD er Transvaginal Ultralyd (TVUL) og ved tvivlsspørgsmål eller mistanke om anden patologi, kan der foretages biopsi med histologisk diagnose eller evt. foretages MR-skanning. De ultralydsmæssige kriterier for AD er beskrevet i 2015 af Morphological Uterus Sonographic Assessment consensus (MUSA) - kriterierne blev revurderet og opdateret i 2021 (Harmsen 2022). I MUSA's klassifikationsmodel taler man om direkte og indirekte tegn på adenomyose. Man kræver, at der mindst er ét direkte tegn på AD før en

diagnose kan stilles (Biasioli 2024). Ved brug af denne klassifikation opnås stor specificitet på 80-90%, mens sensitiviteten kun er 45-50%.



Ud over MUSA's kriterier opdeler man AD i fokal og diffus sygdom (Cozzolino 2024) og en del studier tager også afsæt i, om patienterne har symptomer eller ej (Wang 2023).

Junctional Zone (JZ) udgør området, hvor det inderste muskellag i myometriet ligger op til endometriet. Abnormaliteter i JZ er stærkt korreleret til AD. JZ undersøges bedst ved 3D-UL eller MR-scanning. Med en JZ på < 8 mm er der sandsynligvis ikke tale om AD, hvorimod en JZ på > 12 mm meget vel kunne repræsentere AD. En fortykket JZ er relateret til øget risiko for gentagne aborter og nedsat implantation (Wang 2023).

Der er dog international mangel på konsensus og stor heterogenitet i de diagnostiske kriterier for AD. Dette påvirker studierne på området og gør det svært at drage klare konklusioner.

De patofysiologiske mekanismer bag AD's negative effekt på fertiliteten er ikke klarlagt, men der er mange teorier og mulige faktorer. Patofysiologien synes at være multifaktoriel: Både immunologisk, hormonal, genetisk, epigenetisk, mekanisk og miljømæssig. Det østrogenrige miljø påvirker ekspresionen af østrogenreceptorer, hvilket potentielt kan give en nedsat følsomhed for progesteron (Bulun 2023, Wu 2024). Der er fundet genetiske mutationer og epigenetiske forandringer i AD-celler. Der er desuden studier som påviser en dysperistaltik i myometriet som kan tænkes at påvirke implantationen (Pados 2023, Wu 2024).

Man kan forsøge at behandle AD både medicinsk og/eller kirurgisk. Hos fertilitetspatienter er førstevalget traditionelt medicinsk, da der er betydende risici for alvorlige komplikationer efter kirurgi, ifa. 4-6% risiko for uterusruptur, præterm fødsel og placenta-sygdomme (Cozzolino 2024 *in press*). Princippet bag medicinsk behandling af AD er at mindske østrogenpåvirkningen af

endometriet. Nedregulering med GnRH agonist er særlig velundersøgt, enten i en ultralang IVF/ICSI-protokol med frisk embryo transfer (ET) eller med GnRH agonist i 1-6 måneder forud for Frozen Embryo Transfer (FET). De studier som indgår i denne guideline, benytter alle programmeret FET (hormone replacement therapy (HRT)) (Younes 2017, Ge 2022, Wu 2024,).

Adenomyose og Infertilitet

I den seneste metatanalyse analyserede Nirgianakis et al. (2021) fertilitets-, graviditets- og neonatale outcomes hos patienter med AD. De gennemgik 13 retrospektive og 4 prospektive studier og vurderede outcomes ud fra den hormonelle stimulationsprotokol. De fandt signifikant lavere Clinical Pregnancy Rate (CPR) ved AD med OR på 0,69 (95% CI 0,51-0,91). Der var non-signifikant lavere LBR på 0,58 (95% CI 0,29-1,17) og signifikant højere abortrate med OR på 2,17 (95% CI 1,24-3,80). Af obstetriske outcomes var risiko for præeklamsi, gestationel hypertension, præterm fødsel og GDM signifikant øget. Outcomes ift. stimulationsprotokol byggede dog på kun 2 studier (Nirgianakis 2021). I et retrospektivt kohortestudie fra 2022 inkluderende 1146 kvinder med AD fandt Liang et al. en nedsat LBR med OR på 0,76 (95% CI 0,64-0,92) og øget risiko for spontan abort med OR på 1,92 (95% CI 1,38-2,66) (Liang 2022). Samme studie fandt ydermere øget risiko for flere forskellige obstetriske komplikationer som præeklamsi og placenta prævia, men ikke præterm fødsel.

I et observationelt kohorte-studie fra 2020 blev 489 AD-patienter sammenlignet med en kontrolgruppe på 3471 patienter med tubar infertilitet. Begge grupper blev behandlet med GnRH agonist protokol. En undergruppe af 362 AD-patienter blev behandlet i en ultra-lang GnRH agonist protokol. Der var signifikant nedsat LBR (OR 0,44; CI 0,29-0,67) for AD-patienter i standard GnRH agonist protokol, mens AD-patienter i ultra-lang GnRH protokol havde ikke-signifikant lavere LBR end kontrolgruppen (OR 0,75; CI 0,54-1,05) (Hou 2020).

Higgins et al. (2021) sammenlignede i et prospektivt kohortestudie, outcomes efter IVF/ICSI hos kvinder med ultralydstegn på AD (n=301) og kvinder uden ultralydstegn på AD (n=643). Der var ikke forskel i LBR mellem de 2 grupper (frisk transferering aOR 0,7 (CI 0,4-1,4) og FET aOR 1,3 (CI 0,7-2,5)).

Graden og lokaliseringen af AD kan påvirke fertilitetsoutcome rapporterede Mavrelou et al. (2017) i et prospektivt observationelt studie med 375 kvinder. Ved 4 UL-tegn på AD havde kvinderne CPR på 22,9% vs. CPR på 13,0% hos kvinder med 7 UL-tegn på AD. Til sammenligning havde kontrolgruppen uden UL-tegn på AD en CPR på 42,7%. Wang et al. (2023) udførte en metaanalyse af studier omhandlende outcomes ved IVF/ICSI hos kvinder med UL-tegn på AD. De fandt, at UL-verificeret AD hos symptomatiske kvinder medførte lavere LBR (OR 0,57; 95% CI 0,34-0,96). LBR var mest nedsat for kvinder med diffus AD (OR 0,37; 95% CI 0,23-0,59) og LBR var yderligere nedsat hos kvinder med både UL-tegn på AD samt endometriose (OR = 0,44; 95% CI: 0,26-0,75). Hos undergruppen af asymptomatiske kvinder med UL-verificeret AD fandtes LBR ikke nedsat (OR 1,46; 95% CI 0,75-2,85).

PICO-spørgsmål 1 (medicinsk behandling)

Øger forbehandling med GnRH agonist PR og/eller LBR og/eller mindskes abortraten hos infertile kvinder med AD i behandling med ART?

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

Flere meta-analyser har undersøgt litteraturen om effekt af forbehandling med GnRH agonist hos infertile kvinder med AD. Latif et al. (2024) udførte et systematisk review og metaanalyse med data fra 8 retrospektive studier omhandlende minimum 1 måneds forlænget GnRH agonist nedregulering inden transferering (2422 kvinder). De fandt, at CPR var signifikant øget hos kvinder med GnRH agonist nedregulering før behandling (OR 1,42; 95% CI 1,03-2,00), mens LBR ikke var signifikant øget (OR 1,12; 95% CI 0,70-1,79).

Ge at al. (2024) har i et omfattende review evalueret de forskellige IVF/ICSI-protokoller hos kvinder med AD, desuden om der er forskel på ET i frisk stimulation eller FET, og om der er fordele ved GnRH agonist før FET. De vurderer på 4 forskellige protokoller: 1) Ultralang GnRH agonist (1-6 måneders nedregulering), 2) lang GnRH agonist (midtluteal opstart af GnRH agonist i cyklus inden stimulation), 3) kort GnRH agonist (opstart GnRH agonist på CD2-4 og opstart FSH stimulation 2 dage senere) og 4) GnRH antagonist. Der indgik 10 studier som sammenlignede AD-patienters reproduktive outcomes med forskellige IVF/ICSI-protokoller. Ved frisk transferering fandt de signifikant højere CPR (OR 1,33; 95% CI 1,06-1,66) ved den ultralange GnRH agonist protokol sammenlignet med de poolede resultater fra de andre 3 protokoller, men ingen signifikant forskel i LBR (OR 1,08; 95% CI 0,65-1,81). Ved sammenligning af GnRH agonist forbehandling + FET (HRT) og FET (HRT) (4 studier) fandtes ingen signifikant forskel i LBR (OR 1,25; 95% CI 0,86-1,82).

I et RCT fra 2023 af Moayed et al. (2023) blev 140 kvinder med AD randomiseret til enten 6 ugers forbehandling med GnRH agonist før FET (HRT) eller FET (HRT) uden forbehandling. De fandt ingen forskel i CPR på GnRH agonist forbehandling (29,2%) vs. ingen forbehandling (27,7%) (P = 0,84) eller i LBR på GnRH agonist forbehandling (21,5%) vs. ingen forbehandling (20,1%) (P = 0,89).

Resumé af evidens	Evidensgrad (GRADE)
Infertile kvinder med AD i behandling med ART synes at have lavere LBR sammenlignet med infertile kvinder uden AD. Jo flere symptomer og jo flere UL-tegn på AD, jo lavere LBR.	Meget lav (⊕⊖⊖⊖)
Overordnet synes CPR, men ikke LBR, øget hos infertile kvinder med AD som forbehandles med GnRH agonist i 1-6 mdr. forud for frisk ET eller FET, sammenlignet med ingen forbehandling. Der findes ikke evidens for at lang protokol med GnRH agonist øger LBR hos infertile kvinder med AD, sammenlignet med andre stimulationsprotokoller.	Meget lav (⊕⊖⊖⊖)

Kliniske rekommandationer	Styrke (GRADE)
Ud fra den nuværende evidens kan rutinemæssig GnRH agonist forbehandling ikke anbefales, hverken forud for frisk stimulation eller FET hos infertile kvinder med AD.	(↓⊕⊖⊖⊖)

PICO-spørgsmål 2 (kirurgisk behandling)

Øger kirurgisk behandling (cytoreduktion) af AD PR og/eller LBR og/eller mindskes abortraten 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

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 GnRH agonist. En alvorlig komplikation til kirurgi er uterusruptur i en senere given graviditet (Saremi 2014).

Da udbredelsen af AD kan være alt fra endometrie-nært til overfladen af myometriet, og fokal eller diffus, er de operative muligheder meget forskellige (Kim 2024, Günther 2022).

Cytoreduktiv kirurgi af AD er kontroversiel når det gælder fertilitetspatienter; som ved anden uteruskirurgi øges risikoen for flere negative obstetriske outcomes, som spontan abort, uterusruptur, placenta accreta o.lign. Vi har ingen viden om, at disse metoder anvendes i Danmark (Kim 2024).

Kim et al. (2024) har i et review beskrevet de forskellige cytoreduktive metoder til behandling af AD. Der findes forskellige former for målrettet hypertermisk terapi, såsom radiofrekvens ablation, High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) og Percutaneous Microwave ablation (PMWA), hvor man på forskellig måde ”brænder” AD-forandringerne væk med minimal skade på det omgivende væv.

Ma et al. (2024) har opgjort resultater efter HIFU hos 231 kvinder med AD og fertilitetsønske. I det studie blev 100 ud af 231 (43.3%) patienter gravide indenfor 96 måneder, herunder 77 (77/194, 39.7%) spontant gravide og 23 (23/37, 62.2%) gravide efter IVF-behandling. Ved afslutningen af follow-up havde 70 kvinder født 71 børn. Der var ingen patienter med uterusruptur. Ma et al. konkluderede, at ved fertilitetspatienter med AD skal man være meget varsom med kirurgi og at fordele og potentielle ulemper ved operation skal overvejes nøje. Kirurgi kan overvejes hos kvinder med AD, som er yngre end 40 år og har flere IVF forsøg bag sig, men hver patient skal grundigt evalueres og informeres før et eventuelt kirurgisk indgreb.

Chu et al. (2024) udførte et RCT med 140 kvinder med AD, som blev randomiseret til laparoskopi (A), laparoskopi + GnRH agonist forbehandling (B), UL-vejledt radiofrekvens ablation (C) eller UL-vejledt radiofrekvens ablation + GnRH agonist forbehandling (D). De fandt signifikant øget graviditetsrate ved gruppe D (74%), sammenlignet med gruppe A-C (37-45%). Der var dog ingen arm uden behandling og studiet er således primært en sammenligning af forskellige operationsmetoder.

De studier som foreligger om hysteroskopisk resektion af AD peger på, at man skal undgå denne operationsmetode, da der er dårligt outcome og høj risiko for komplikationer (Günther 2022).

Kirurgisk behandling af AD kan foretages og være effektiv hos nøje udvalgte kvinder, men pga. risikoen for uterusruptur og den begrænsede 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 GnRH agonist har ikke haft den ønskede virkning.

Resumé af evidens	Evidensgrad (GRADE)
Der findes kun ringe evidens for at kirurgisk behandling (cytoreduktion) af AD øger PR hos infertile kvinder med AD i behandling med ART, sammenlignet med ingen kirurgisk behandling.	Meget lav ($\oplus\ominus\ominus\ominus$)

Kliniske rekommandationer	Styrke (GRADE)
Vi finder en svag anbefaling imod at man udfører kirurgisk behandling af AD hos infertile kvinder.	($\downarrow\oplus\ominus\ominus\ominus$)

Konklusion

På baggrund af eksisterende studier finder vi ikke evidens for, at hverken medicinsk eller kirurgisk behandling af adenomyose forud for ART, forbedrer de reproduktive outcomes. Evidensen er dog sparsom og det kræver yderligere veludførte studier før stærkere anbefalinger kan gives. 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 risiko for obstetriske skadevirkninger såsom uterusruptur.

Uterusfibromer og infertilitet

Lea Langhoff Thuesen og Bugge Nøhr

Indledning

Prævalensen af uterusfibromer er uklar, idet de fleste fibromer er asymptomatiske, men den 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/>

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: 21.08.2024

Litteratursøgning i PubMed og UpToDate fra 2000 og frem til september 2024. Søgeord/MESH terms: uterine fibroids, myoma, leiomyoma, infertility, myomectomy, medical treatment of fibroids.

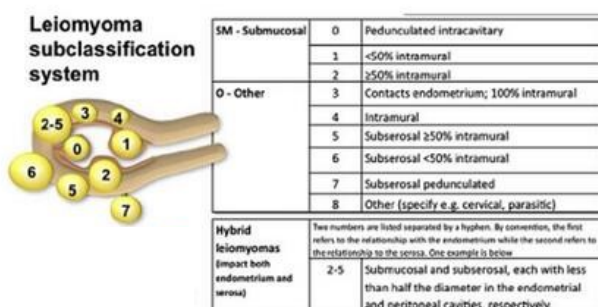
Der er ligeledes søgt direkte på artikler, som der er henvist til i de læste artikler.

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 uterinkaviteten, hæmme sædmigration, implantation og decidualisering, påvirke myometriets kontraktilitet, endokrine og parakrine forhold, føre til unormal vaskularisering og kronisk endometrit, samt øge risiko for graviditetstab og en række obstetriske komplikationer (Siristatidis 2016, Ali 2017, Sagi Dain 2017, Hartmann 2017, Sunkara 2010, Yan 2014, Munro 2019).

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)



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

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. Tidligere har man fundet, at fibromer > 4-5 cm synes at påvirke LBR mere end mindre fibromer (Oliveira 2004). Nogle studier har vist 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 (Somigliana 2011). I det seneste review fra Pritts fra 2024 konkluderer forfatterne, at selv mindre intramurale fibromer, samt tilstedeværelsen af flere fibromer, er associeret med lavere fertilitet (Pritts 2024).

Et stort dansk historisk kohortestudie fra 2020 fandt en sammenhæng mellem tilstedeværelsen af fibromer før (OR 1,67; 95% CI 1,05-6,68) og efter graviditet (OR 1,24; 95% CI 1,04-1,47) og "time to pregnancy" (cut off > 12 måneder), sammenlignet med kvinder uden fibromdiagnose (Karlsen 2020). Det var i studiet ikke muligt at foretage en valid vurdering af effekten af myomektomi pga. for få cases. Samme gruppe så i et andet dansk studie på risikoen for uterusruptur og fandt ingen uterusrupturer efter laparoskopisk myomektomi (Karlsen 2020).

Submukøse fibromer (type 0-2) ser ud til at medføre nedsat fertilitet. De fleste senere studier refererer til et review af Pritts et al. fra 2009, som finder nedsat implantationsrate med RR på 0,28 (95% CI 0,12-0,65), CPR med RR på 0,36 (95% CI 0,18-0,74), spontan abortrate med RR på 1,68 (95% CI 1,37-2,05) og OPR/LBR på RR 0,32 (95% CI 0,12-0,85). Pritts' analyser bygger på 4 studier i forhold til CPR og 2 studier i forhold til de øvrige outcomes (Varasteh 1999, Bernard 2000, Surrey 2001, Surrey 2005). I 3 ud af 4 studierne stammer evidensen fra hysteroskopisk myomektomi vs ingen behandling. Der er således nogen evidens for, at submukøse fibromer (type 0-1-2) kan påvirke de reproduktive outcomes, måske blandt andet ved en påvirkning af endometriets receptivitet (AAGL Practice Report 2012). Studierne er dog små og resultaterne er ikke forsøgt verificerede i senere opgørelser, hvor man har fokuseret mere på de intramurale fibromer.

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). En stor metaanalyse med 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 fibromstørrelse > 3 cm signifikant associeret med lavere LBR (Yan 2014). Styer et al. (2017) fandt ej heller forskel i LBR hos kvinder med ikke-kavitetsforstyrrende fibromer i et kohortestudie med randomiseret set-up undersøgende reproduktivt outcome efter IUI.

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

Et nyere retrospektivt kinesisk kohortestudie fra 2018 inkluderede 151 IVF/ICSI-patienter med type 3 intramurale fibromer og matchet med 453 kontrolpersoner uden fibromer. De fandt, at type 3 fibromer >2 cm signifikant reducerede CPR (27,8% vs. 43,9%, $p = 0,001$) og LBR (21,2% vs. 34,4%, $p = 0,002$) hos kvinderne med type 3 fibromer, sammenlignet med kontrolgruppen. Der var ingen signifikant forskel mellem grupperne i forhold til spontan abort (Yan 2018). Et andet kinesisk studie fra 2019 med 149 IVF-patienter med intramurale fibromer sammenlignet med 194 kontroller uden, fandt at fibromer nedsætter IR (15,7% vs. 24,6%, $p = 0,015$), CPR (23,7% vs. 38,1%, $p = 0,014$) og LBR (16,5% vs. 30,4%, $p = 0,011$) sammenlignet med kontrolgruppen (Bai 2019). I subanalysen fandt man, at reduktionen i de ovenstående outcomes kunne tilskrives solitære fibromer med en diameter på mindst 3 cm eller multiple (≥ 2) fibromer.

Pritts et al. inkluderede i et nyt review fra 2024 (Pritts 2024) 13 studier, hvor 8 studier beskrev fibromstørrelse, 7 studier inkluderede antal fibromer og 5 studier adresserede myomektomi og efterfølgende fertilitetsoutcome. Kvinder med fibromer <3 cm havde lavere CPR sammenlignet med kvinder uden fibromer (OR på 0,53 (95% CI 0,38–0,76)). Kvinder med mellemstore fibromer (3-6 cm) havde lavere CPR end kvinder uden fibromer med en OR på 0,43 (95% CI 0,29–0,63). Samme udfald fandt man for LBR med OR på 0,38 (95% CI 0,24–0,59). I de studier, som har set på kvinder med større fibromer, var CPR lavere for dem med fibromer <5 cm sammenlignet med dem uden fibromer med en OR på 0,75 (95% CI 0,58–0,96), men for kvinder med fibromer >5 cm var der ingen forskel i CPR (OR=0,71 (95% CI 0,32–1,58)), dog baseret på få studier. Hos kvinder med ét fibrom vs kvinder uden fibromer var der ingen forskel i graviditetsraten, hvorimod kvinder med flere fibromer end ét havde lavere CPR med OR 0,62 (95% CI 0,44–0,86) og LBR OR 0,57 (95% CI 0,36–0,88) (Chistopoulos 2016, Pritts 2024). Generelt konkluderer forfatterne, at det ser ud til, at fibromer af enhver størrelse mindsker graviditetsrater på patienter, som gennemgår ART.

Kirurgisk fjernelse – myomektomi

Vurderes det, at fibromer spiller en betydende rolle for kvindens infertilitet, kan behandling blive relevant. Den kirurgiske procedure afhænger først og fremmest af fibromets størrelse og lokalisation.

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 (for)behandles medicinsk med GnRH-agonist, der medfører skrumpning, samt kan bidrage til præoperativ revertering af menoragibetinget anæmi (Donnez 2016, Donnez 2024). 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”, hvorved yderligere resekction 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, operatørerfaring m.v. Myomektomi resulterer i arvævsdannelse og efterfølgende mulig lokaliseret svaghed i uterus samt risiko for adhærence- og synechidannelse. I et retrospektivt studie fra 2022 med i alt 1315 kvinder fandt man, at forekomsten af postoperativ IUA hos kvinder, der har fået foretaget myomektomi af enhver form, er relativt lav (9,3%). Risikoen var den samme uanset hvilken operationsmetode der blev anvendt med 7,8% ved abdominal myomektomi, 8,6% ved minimalt invasiv myomektomi og 11,8% ved hysteroskopisk myomektomi. De fleste IUA'er var af mindre grad, og der var ingen forskel i størrelsen eller antallet af fibromer (Botoletto 2022). 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.

Andre behandlingsmetoder:

Andre behandlingsmetoder såsom radiofrekvensablation, MR-guidet fokuseret ultralyd samt uterin arteriel embolisering (kontraindiceret ved fertilitetsønske) vil ikke blive diskuteret i denne guideline.

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), men spørgsmålet er, om det bedrer fertiliteten at få foretaget myomektomi. Det seneste Cochrane review

fra 2020 (Metwally 2020), som har set på kirurgisk behandling af subfertilitet inkluderer 4 RCT's, og alle beskrives at have lav kvalitet (Seracchioli 2000, Casini 2006, Palomba 2007, Roy 2017). Kun et studie randomiserer mellem myomektomi vs ingen myomektomi (Casani 2006). To RCT's undersøger laparotomi vs laparoskopi (Seracchioli 2000, Palomba 2007) og det sidste RCT undersøger monopolar vs bipolar resektion. Der er ingen signifikante forskelle på de randomiserede grupper i disse studier og forfatterne konkluderer derfor, at der begrænset evidens for at kunne fastslå, om myomektomi gavner kvinder med infertilitet. Hvis der skal foretages myomektomi, er der umiddelbart ingen operationsmetode, som er bedre end andre (laparoskopi, laparotomi eller forskellige elektrokirurgiske metoder) til at forbedre CPR, OPR, LBR, spontan abort, præmatur fødsel eller kejsersnit.

Casanis studie fra 2006 er det eneste RCT, der sammenligner myomektomi med ingen operation (Casani 2006). Her blev 181 kvinder med ét solitært fibrom på ≤ 4 cm og mindst 1 års infertilitet, randomiseret til operation (laparotomi eller hysteroskopi) (92 kvinder) vs ingen operation (89 kvinder). Opfølgningsperioden var ét år. Kvinderne blev opfordret til at opnå spontan graviditet postoperativt og ingen fik fertilitetsbehandling. Kvinderne blev underinddelt i forhold til, hvor fibromet var placeret: submukøse (n=52), intramurale (n=45), subserøse (n=11), submukøse-intramurale (n=42) og intramurale-subserøse (n=31). Outcomes var CPR og spontan abortrate. Studiet er kritiseret grundet den relative korte 1-årige opfølgning, så LBR ikke kunne opgøres (på trods af et studieforløb på over 7 år) og at der var få kvinder i hver undergruppe. Resultaterne bliver omtalt i nedenstående afsnit.

Submukøse fibromer (type 0-1-2)

Der er international konsensus om, at submukøse fibromer så vidt muligt bør fjernes ved fertilitetsønske; men evidensen er fortsat lav (Casini 2006, Practice Committee ASRM 2017), og evidensen for gavnlige effekt af resektion af type 2-fibromer i særdeleshed (Olive 2011, Ali 2017). Dette skyldes blandt andet risikoen for beskadigelse af endometriet i forbindelse med TCRF af type 2-fibrom. Studiet af Casini et al. (2006) fandt en øget PR hos kvinder med hysteroskopisk fjernede submukøse fibromer, sammenlignet med kontrolgruppen uden myomektomi (43,3% vs. 27,2%). Risikoen for spontan abort var på 50,0% for kvinder uden myomektomi vs. 38,5% for myomektomerede kvinder. Forfatterne til studiet rapporterer, at deres resultater var statistisk signifikante, men senere re-analyser af Cochrane og ASRM finder ikke statistisk signifikans. Dog inkluderes studiet som det eneste kvalificerede RCT i flere Cochrane reviews (Metwally 2012, Bosteels 2015, Metwally 2020). ASRM's anbefaling fra 2017 er, at hos asymptomatiske kvinder med submukøse fibromer eller intramurale fibromer med en submukøs påvirkning, kan myomektomi (åben, laparoskopisk eller hysteroskopisk) overvejes mhp. at forbedre CPR (ASRM 2017).

Intramurale fibromer (type 3-4)

I forhold til kvinder med intramurale fibromer fandt Casani et al. en ikke signifikant PR på 56,5% i myomektomigruppen vs. 40,9% i den ekspekterende gruppe (Casani 2006). Det skal dog understreges, at kvinder med ≥ 2 fibromer eller fibromer > 4 cm blev ekskluderet fra studiet. Indikation for myomektomi af intramurale fibromer har tidligere især været afhængig af størrelsen på fibromet. Bulletti et al. (2004) inkluderede i et prospektivt studie af 84 IVF-patienter med 1 til 5 fibromer og mindst et fibrom > 5 cm i diameter, hvor patienterne selv valgte, om de ville opereres eller ej. Kvinderne, som havde fået myomektomi før IVF, havde en kumuleret LBR på 25% vs 12% hos kvinderne uden forudgående operation ($P < 0,05$). Der var ingen forskel i abortraterne med 7% i myomektomigruppen vs. 4% i kontrolgruppen.

I et retrospektivt kohortestudie fra Holland (2022) inkluderende 311 kvinder med fibromer, hvoraf 165 patienter fik foretaget myomektomi, fandt man en justeret HR for LBR på 1,26 (95% CI 0,87-1,81) hos de myomektoмерede kvinder, sammenlignet med de ikke myomektoмерede (Don 2022). Årsagen til, at kvinderne fik foretaget myomektomi, var en blanding af symptomer og infertilitet, hvorfor der fandtes en klar overvægt at større fibromer i gruppen af myomektoмерede. Der var én uterusruptur i gruppen, som havde fået foretaget myomektomi, hvilket er en alvorlig komplikation. Kvinder uden myomektomi fik oftere brug for fertilitetsbehandling (63%) sammenlignet med kvinderne, som havde fået foretaget myomektomi (38%).

Siden 2007 har det været den generelle internationale anbefaling at fjerne større intramurale fibromer (> 4-5 cm) som protruderer ind i uterinkaviteten (Munro 2011, Galliano 2015). Dog findes der er meget få data, der ligger til grund for denne praksis (Pritts 2024). I det seneste review fra Pritts et al. var der således ingen forskel i CPR, når man sammenlignede kvinder med myomektomi vs. kvinder med fibromer in situ (OR 1,10; 95% CI 0,77-1,59). Disse data stammer fra 5 studier (Han 2022, Bulletti 2004, Aboulghar 2004, Casini 2006, Horcajadas 2008), hvor fibromstørrelsen var meget varierende fra fibromer under 2 cm til over 8 cm. Sammenfattende konkluderer forfatterne, at selv mindre intramurale fibromer (< 4 cm) er forbundet med lavere fertilitet, men at myomektomi ikke umiddelbart er fordelagtig.

Der er kun ét retrospektivt studie, der ser på CPR og LBR og sammenligner fibromstørrelse (større end eller mindre end 5 cm), placering (intramuskulær) og antal fibromer. De inkluderede kvinder var i behandling med ægdonation og havde enten et, to eller tre fibromer < 4,6 cm (5785 kvinder) eller et større fibrom mellem 5-8 cm (522 kvinder). Kontrolgrupperne var enten kvinder med myomektomi (593 kvinder) eller kvinder uden fibrom eller anden uterin patologi (5135 kvinder). Ved transferering fandtes ingen forskel på CPR og LBR i grupperne, inklusive kvinder med og uden myomektomi (Horcajadas 2008).

Der foreligger ikke ESHRE eller NICE guidelines på området. ASRM's anbefaling fra 2017 er, at myomektomi ikke anbefales for at forbedre graviditetshancerne hos asymptomatiske infertile kvinder med ikke-intrakavitært involverende fibromer. Dog kan myomektomi være indiceret under visse omstændigheder, hvis det f.eks. kompromiterer muligheden for ægudtagning (ASRM 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. Selvom en klar effekt af myomektomi ikke er evident, viser de fleste studier imidlertid heller ikke at myomektomi nedsætter fertilitetsraten (Don 2022). Dog må man anse myomektomi, foretaget som laparoskopi eller laparotomi, som et større indgreb med risiko for peroperative komplikationer og øget risiko for komplikationer i efterfølgende graviditet.

Der er et stort behov for randomiserede studier på området, som bør belyse fibromernes størrelse, antal og placering efter FIGO-klassifikationen. Ifølge clinicaltrial.gov er der et RCT på vej fra Kina med 792 IVF-patienter med intramurale fibromer på 4-6 cm, som bliver randomiseret til enten myomektomi eller direkte til IVF. Studiet tilstræber at være færdigt i 2026.

Subserøse fibromer

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 submukøse fibromer nedsætter PR og LBR sammenlignet med kvinder uden submukøse fibromer	Lav (⊕⊕⊖⊖)
Der er meget lav evidens for at intramurale fibromer nedsætter PR og LBR sammenlignet med kvinder uden submukøse fibromer	Meget lav (⊕⊖⊖⊖)
Der er meget lav evidens for, at hysteroskopisk resektion af submukøse fibromer (type 0-1-2) øger PR og LBR.	Meget lav (⊕⊖⊖⊖)
Der er ingen evidens for at myomektomi af type 3 og 4 intramurale fibromer øger PR og LBR.	Meget lav (⊕⊖⊖⊖)

Kliniske rekommandationer	Styrke (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 som ikke påvirker endometriet hos infertile forud for fertilitetsbehandling.	(↓⊕⊖⊖⊖)
Ved type 3 og 4 intramurale fibromer med påvirkning af endometriet kan myomektomi overvejes hos infertile, dog med individuel vurdering og efter grundig patientinformation vedrørende den manglende evidens for effekt på fertiliteten, samt 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 beskeden 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 forud for myomektomi (Faustino 2016). Der er dog ingen undersøgelser, der rapporterer obstetriske outcome efter behandling med en GnRH-agonist vs. placebo.

Et stort kinesisk retrospektivt kohortestudie fra 2023 inkluderende 769 kvinder ≥ 35 år med fibromer sammenlignede forbehandling med GnRH-a i 30 dage efterfulgt af substitueret FET med

enten substitueret FET eller FET i naturlig cyklus. De fandt ingen signifikant forskel i hverken CPR (46,3%, 46,1% og 55,4%, $p = 0,05$) eller LBR (25,3%, 17,4%, 23,5%, $p = 0,20$) blandt de tre behandlingsregimer (Sun 2023).

Selektive ProgesteronReceptorModulatorer (SPRM) hæmmer vækst og inducerer apoptose i fibromer (Donnez 2015; Bartels 2016; Ali 2016; Murji 2017). 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. Pga. tilfælde med svær leverskade, anbefaler EMA, at ulipristalacetat kun ordineres, når embolisering og/eller operativt indgreb ikke er egnet eller er mislykket.

Behandling med orale **GnRH-antagonister** kan, når de tages uden add-back terapi, give en signifikant reduktion i fibroidvolumen på omkring 50% fra baseline til uge 24 (Donnez 2022). Når det bruges med add-back terapi, opnås kun en reduktion af fibroidvolumen på 10-15%, vurderet ved MR (Donnez 2024). Der findes 3 præperater aktuelt: Linzagolix, Elagolix og Relugolix. I Danmark findes Ryego®, som er Relugolix inkl add-back med estradiol og norethisteronacetat. Relugolix findes uden add-back til til behandling af prostatacancer.

Der skal yderligere undersøgelser til mht. optimal dosering, hvis en reduktion i fibromvolumen er det vigtigste mål. Optimal præoperativ behandling vil kræve tilstrækkelig dosering uden addback terapi, et regime, der ikke er tilgængeligt i øjeblikket. Den bedste tilgang til intramural fibrom-relateret infertilitet kræver således svar fra RCT's som undersøger medicinsk vs. ingen behandling.

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

Kliniske rekommandationer	Styrke (GRADE)
Vi finder svag anbefaling imod medicinsk forbehandling hos infertile med fibromer forud for fertilitetsbehandling	(↓⊕⊖⊖⊖)

Konklusion

På baggrund af eksisterende studier findes meget lav evidens for anbefaling af hysteroskopisk resektion af asymptomatiske submukøse fibromer. Der er ingen evidens for at myomektomi af asymptomatiske intramurale fibromer type 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 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

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 gynækologisk ultralydsskanning i forbindelse med oplægning af spiral, kirurgisk ab. pro., 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 anatomen og sværhedsgraden 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: 21.8.2024

Der er søgt i MEDLINE/PubMed, EMBASE og Cochrane database frem til og med 2024.

Søgeord/MESH terms:

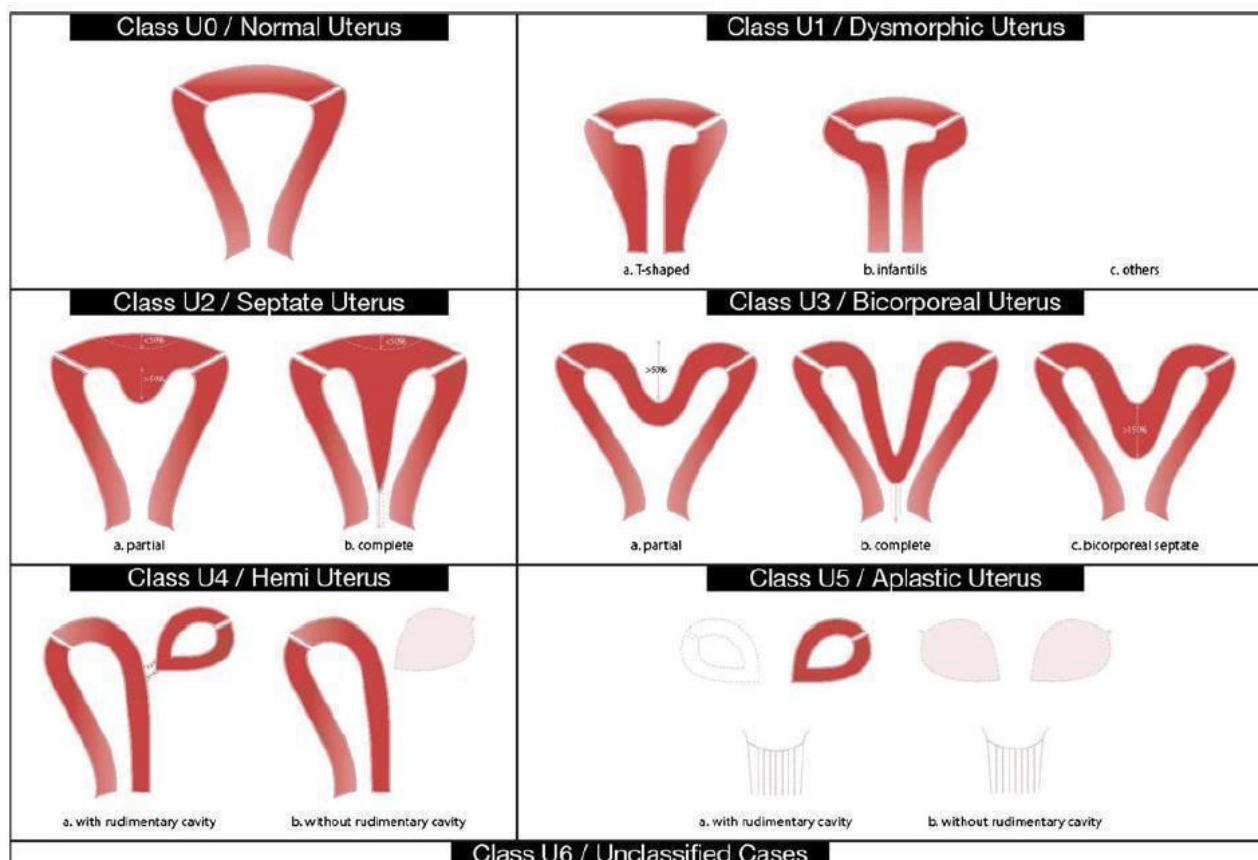
Uterine anomalies, uterus/abnormalities (Mesh), Müllerian anomalies, fertility, infertility, ultrasound, MR, reproductive outcome, pregnancy rate, live birth rate, spontaneous abortion, miscarriage, recurrent pregnancy loss.

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. føtale 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 (se nedenstående klassifikation), 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 bicornporeal, *unicornuat* (dk: unikorn) skulle ændres til hemi-uterus og *arcuat* uterus helt skulle bortfalde pga. manglende klinisk relevans.

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 laparoskopi 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 høj validitet ved MR-skanning eller ved 3D UL-skanning med eller uden kontrast (Ludwin 2013, Moini 2013, Mueller 2007, Bermejo 2010).

Der er ikke noget der tyder på nedsat fertilitet hos kvinder i fertilitetsbehandling med de tidligere benævnte arcuat (ASRM klass.) uterus, unicorn (hemi-uterus) uterus eller bicorn (bicornporeal) uterus (Venetis 2014).

Kirurgisk behandling af den uterine anomali begrænser sig således primært til den helt eller delvist septate uterus med afrundet fundus på ydersiden - med eller uden septat cervix (ESHRE Class U2 a+b), samt den dysmorfe uterus med en smal T-formet uterinkavitet (ESHRE Class U1 a). Sidstnævnte primært sfa. diethylstilbestrol (DES). Den bicorporeale 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 ej heller 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 flere 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 tilhørende 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, men septum består primært af fibrøse strøg uden normale vaskulære egenskaber.

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 delingen af septum 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 deling 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. Ved større septumresektioner, kan et second-look med minihysteroskopi foretages.

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

Septat uterus og infertilitet

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).

Eksisterende reviews, baseret udelukkende på observationelle studier, viser enslydende at tilstedeværelse af uterint septum signifikant nedsætter PR hos spontant gravide, sammenlignet med kvinder uden septum (Chan 2011, Venetis 2014, Noventa 2022). Den seneste metaanalyse fra Noventa viser at kvinder med uterint septum havde lavere PR (baseret på 6 studier) og LBR (baseret på 4 studier) med OR på hhv. 0,45 (95% CI 0,27-0,76) og 0,21 (95% CI 0,12-0,39), sammenlignet med kvinder uden septum. Desuden viste analysen en større risiko for spontan abort hos kvinder med septat uterus (OR 4,29; 95% CI 2,90-6,36), samt præterme veer (OR 2,56; 95% CI 1,52-4,31), sammenlignet med kvinder uden septum. De signifikante forskelle forblev uændrede i subanalyse med underopdeling i kvinder med spontan konception og infertile kvinder i fertilitetsbehandling. Reviewet fra Chan viste derudover en øget risiko for foster i UK hos kvinder med septum (RR 6,24; 95% CI 4,05-9,62), sammenlignet med kvinder uden septum (Chan 2011). Hvorvidt størrelsen på septum påvirker de reproduktive outcomes er ringe belyst i litteraturen, hvorfor der ikke skelnes mellem komplet og inkomplet septum i denne guideline.

Vedrørende risiko for spontan abort og andre obstetriske outcomes viste et større studie af Kupesic et al. (2002), 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; 95% CI 1,51-5,77) baseret på 5 studier, og præterm fødsel (<37 uger) (RR 2,11; 95% CI 1,51-2,94) baseret på et ukendt antal studier. Desuden fandtes sammenhænge med andre ugunstige graviditetsoutcomes såsom øget risiko for: malpræsentation, intrauterin væksthæmning, abruptio placentae og perinatal mortalitet.

PICO-spørgsmål 1

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 tidligere metaanalyser inkl. Cochrane (Kowalik 2011 og Rikken 2017), samt den amerikanske guideline (Uterine septum: a guideline 2016), er alle observationelle. ESHRE-konsensus artiklen er fra 2016 (Grimbiz 2016).

Generelt er der få studier, som *kun* fokuserer på en infertil population. I de fleste studier er studiepopulationen kvinder med subfertilitet, tidligere graviditetstab, tidligere præterm fødsel eller kvinder med septum fundet ved rutinediagnostisk.

I 2021 blev det første og eneste randomiserede studie på området publiceret af en hollandsk gruppe (Rikken 2021). TRUST (The Randomised Uterine Septum Trial) studiet inkluderede 80 kvinder med septat uterus og et graviditetsønske, samt en historie med subfertilitet, tidligere graviditetstab eller præterm fødsel. Kvinderne blev inkluderet over en periode fra 2010 til 2018 med 40 i hver arm. Kvinderne, der blev randomiseret til septumresektion, blev set til minihyst 6-8 uger efter indgrebet. Det primære endpoint var konception førende til levende født barn 12 mdr. efter randomisering. Fødsel af levende barn sås hos 12 ud af 39 kvinder med septumresektion (31%) og hos 14 ud af 40 kvinder (35%) i den ekspekterende gruppe (RR 0,9; 95% CI 0,5-1,7). Et af de sekundære endpoints var graviditetstab, hvor der var 11 (28%) i septumresektionsgruppen vs. 5 (13%) i den ekspekterende gruppe (RR 2,3; 95% CI 0,9-5,9). Forfatterne konkluderede, at septumresektion i denne RCT ikke forbedrede LBR. Studiet fandt ej heller en bedring af andre reproduktive udfald efter kirurgi. Studiet har fået meget kritik efter publikation. Kritikken går på en lille sample size og et delay for resektionsgruppen på 6-8 uger, da der skulle foretages minihyst, før kvinderne kunne forsøge at opnå graviditet. Desuden var inklusionsperioden meget lang, og man blev nødt til at udvide inklusionskriterierne fra kvinder kun med graviditetstab til også at inkludere kvinder med subfertilitet og præterm fødsel.

Der var et andet RCT på vej fra UK, som blev stoppet før tid, da man ikke formåede at rekruttere nok patienter til studiet (kun 6 kvinder blev inkluderet). Derfor er den øvrige evidens baseret på de mange observationelle studier, der er udført gennem årene. Her går den generelle kritik på, at kvinderne selv kunne vælge, om de ville opereres eller ej. Før/efter-designet, hvor kvinderne bliver deres egne kontroller, favoriserer desuden altid den testede intervention. Derudover er der kun sparsomt korigeret for confoundere.

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 (matchedde 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 25 kvinder ville ikke opereres. 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 PR's hos kvinder med infertilitet, men at 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.

Rikken 2020 publicerede et multicenter kohortestudie med 257 kvinder med et graviditetsønske, hvor man ikke fandt forskel i LBR mellem kvinder, som havde fået foretaget septumresektion versus kvinder i den ekspekterende gruppe (53% vs 72%, HR 0,71; 95% CI 0,49-1,02). I et kinesisk studie, fulgte Chen et al. (2021) 278 IVF/ICSI-patienter i deres første cyklus (87 havde komplet og 191 havde partielt septum). De 184 kvinder fik foretaget septumresektion og 94 ekspekterende behandling. Risikoen for graviditetstab var signifikant lavere hos kvinder med forudgående septumresektion (13,8% vs. 4,8%, $p = 0,017$), men der blev ikke fundet forskel i LBR for gruppen af resecerede (51,6%) vs. den ekspekterende gruppe (43,6%) ($p = 0,254$).

Afhængig af hvilke studier de seneste review og meta-analyser medtager, er der forskellige konklusioner og rekomendationer. Den nyeste metaanalyse fra 2024 af Liu et al, som medtager 3 studier (Parsanezhad 2006, Rikken 2020, Rikken 2021) finder, at septumresektion ikke øger LBR (RR 0,84; 95% CI 0,56-1,25). Ej heller blev der fundet forskel på andre reproduktive outcomes, hvorfor forfatterne konkluderer, at septumresektion ikke bedrer de reproduktive outcomes. Derimod konkluderer Noventa (Noventa 2022) og Carrera (Carrera 2022) at hos kvinder med tidligere spontane aborter kan man mindske risikoen for tidligt graviditetstab. Carrera finder ingen forskel i andre reproduktive outcomes, hvorimod Noventa finder en øget LBR hos kvinder med septumresektion. Noventa inkluderer dog kun observationelle studier og ikke Rikkens RCT med begrundelsen, at dette studie var meget omdiskuteret.

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).

På trods af resultaterne fra et længe ventet RCT, er der således fortsat usikkerhed omkring anbefalingerne for septumresektion. Generelt kan man sige at septumresektion er et mindre indgreb med få komplikationer, som kan foregå i et ambulant setting. De eksisterende guidelines og retningslinjer har ikke entydige anbefalinger. ASRM guideline for septat uterus anbefaler at fjerne intrauterin septum på kvinder med infertilitet og tidligere graviditetstab (ASRM, 2016). For kvinder med gentagne graviditetstab anbefaler både NICE guidelinen og ASRM septumresektion (2015),

hvorimod ESHRE (2017) ikke anbefaler septumresektion for denne gruppe kvinder på baggrund af Cochrane metaanalysen fra 2017 (Rikken 2017). Disse anbefalinger er ikke reviderede i flere år.

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 lav evidens for, at uterint septum er associeret med nedsat PR og/eller LBR.	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	Styrke (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 eller med gentagne graviditetstab finder vi en svag anbefaling for hysteroskopisk resektion af et intrakavitært septum.	(↑⊕⊖⊖⊖)

Konklusion

På baggrund af de 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. Kvinder med intrauterint septum skal informeres omkring mulige risici forbundet med tilstanden, samt den mangelfulde evidens for kirurgisk behandling. Da septumresektion dog er et mindre indgreb med lav komplikationsrate, samt mulig øget risiko for obstetriske komplikationer, skal resektion af uterint septum overvejes hos kvinder med kendt infertilitet eller gentagne graviditetstab.

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

Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, Broekmans Fj, D'Hooghe TM, Bongers MY, Mol BMJ. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 12. Art.No.: CD009461.

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, Mgoyi L. Hydrosanography 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 fallopscopy. *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 Obstetricia 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.
- Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Medicine* 2019, volume 7: 1-12.
- 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.

Tu YA, Yang PK, Chen SU, Yang JH. Optimal time interval between hysteroscopic polypectomy and frozen-thawed blastocyst transfer: A retrospective study. *PLoS One.* 2020 Oct 20;15(10):e0240882. doi: 10.1371/journal.pone.0240882. PMID: 33079974; PMCID: PMC7575078.

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.

Vaduva CC, Constantinescu C, Serbanescu M, Dara L, Oancea MD, Carp-Veliscu A. The association between endometrial polyps, chronic endometritis, and IVF outcomes. *European Review for Medical and pharmacological Sciences* 2023; 27: 8895-8904.

Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS, Alonso L, Di Spiezio Sardo A, Carugno J; From the Global Community of Hysteroscopy Guidelines Committee. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 May;260:70-77. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.03.017. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33756339.

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.

Zhang H, He X, Tian W, Song X, Zhang H. Hysteroscopic Resection of Endometrial Polyps and Assisted Reproductive Technology Pregnancy Outcomes Compared with No Treatment: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 May-Jun;26(4):618-627. doi: 10.1016/j.jmig.2018.10.024. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30557636.

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

Cheng X, Huang Z, Xiao Z, Bai Y. Does antibiotic therapy for chronic endometritis improve clinical outcomes of patients with recurrent implantation failure in subsequent IVF cycles? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2022;39: 1797–1813

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

Demirdag, E.; Guler, I.; Cevher Akdulum, M.F.; Sahin, E.; Erdem, O.; Erdem, A.; Erdem, M. Subsequent IVF Outcomes Following Antibiotic Therapy for Chronic Endometritis in Patients with Recurrent Implantation Failure. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2021**, *47*, 4350–4356.

Geysenbergh, B., Boes, A. S., Bafort, C., Van Rompuy, A. S., Neyens, S., Lie-Fong, S., Debrock, S., Vriens, J., De Loecker, P., Dancet, E., D’Hooghe, T., & Peeraer, K. (2023). The Impact of Chronic Endometritis on Infertility: Prevalence, Reproductive Outcomes, and the Role of Hysteroscopy as a Screening Tool. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, *88*(2), 108–115.

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.

Herlihy NS, Klimczak AM, Titus S, Scott C, Hanson BM, Kim JK, Seli E, Scott RT. The role of endometrial staining for CD138 as a marker of chronic endometritis in predicting live birth. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* (2022) 39:473–479

Huang, Weiyu, Bo Liu, Yonghua He, Yiran Xie, Ting Liang, Yin Bi, Lifang Yuan, Aiping Qin, Yao Wang, and Yihua Yang. 2020. “Variation of Diagnostic Criteria in Women with Chronic Endometritis and Its Effect on Reproductive Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Journal of Reproductive Immunology* 140.

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.

Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. *Springer* 7th edition, 2019.

Li, Yuye, Shiru Xu, Shuyi Yu, Chunyu Huang, Shenglai Lin, Wanru Chen, Meilan Mo, Ruochun Lian, Lianghui Diao, Lijun Ding, and Yong Zeng. 2021. “Diagnosis of Chronic Endometritis: How Many CD138+ Cells/HPF in Endometrial Stroma Affect Pregnancy Outcome of Infertile Women?” *American Journal of Reproductive Immunology* 85(5). doi: 10.1111/aji.13369.

Liu, Yingyu, Xiaoyan Chen, Jin Huang, Chi Chiu Wang, Mei Yung Yu, Susan Laird, and Tin Chiu Li. 2018. “Comparison of the Prevalence of Chronic Endometritis as Determined by Means of Different Diagnostic Methods in Women with and without Reproductive Failure.” *Fertility and Sterility* 109(5):832–39. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.022.

Liu J, Liu ZA, Liu Y, Cheng L, Yan L. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in women with reproductive failures (RIF and RPL): A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Nov 3;9:980511.

Liu WJ, Huang J, Sun L, Huang L, Zhang QY, Nong YQ, Wei JH, Wu KH, Liu FH. New biopsy after antibiotic treatment: effect on outcomes of assisted reproduction in patients with infertility and chronic endometritis. *Reprod Biomed Online*. 2022 Dec;45(6):1167-1175.

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.

Murdock TA, Veras EFT, Kurman RJ, Mazur MT. Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings. *Springer* 3rd edition, 2019.

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

Rimmer, Michael P., Katherine Fishwick, Ian Henderson, David Chinn, Bassel H. Al Wattar, and Siobhan Quenby. 2021. “Quantifying CD138+ Cells in the Endometrium to Assess Chronic Endometritis in Women at Risk of Recurrent Pregnancy Loss: A Prospective Cohort Study and Rapid Review.” *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 47(2):689–97. doi: 10.1111/jog.14585.

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.

Ryan, E., Tolani, A. T., Zhang, J., Cruz, G. I., Folkins, A. K., & Lathi, R. B. (2022). The menstrual cycle phase impacts the detection of plasma cells and the diagnosis of chronic endometritis in endometrial biopsy specimens. *Fertility and Sterility*, 118(4), 787–794.

Santoro, A., Travaglini, A., Inzani, F., Angelico, G., Raffone, A., Maruotti, G. M., Straccia, P., Arciuolo, D., Castri, F., D'Alessandris, N., Scaglione, G., Valente, M., Cianfrini, F., Masciullo, V., & Zannoni, G. F. (2023). The Role of Plasma Cells as a Marker of Chronic Endometritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Biomedicines* (Vol. 11, Issue 6). MDPI.

Saxtorph, MH, Hallager T, Persson G, Birch Petersen K, Eriksen JO, Larsen LG, Hviid TV, Macklon N. 2020. “Assessing Endometrial Receptivity after Recurrent Implantation Failure: A Prospective Controlled Cohort Study.” *Reproductive BioMedicine Online* 41(6):998–1006.

Song, Dongmei, Xiangdong Feng, Qian Zhang, Enlan Xia, Yu Xiao, Wei Xie, and Tin Chiu Li. 2018. “Prevalence and Confounders of Chronic Endometritis in Premenopausal Women with Abnormal Bleeding or Reproductive Failure.” *Reproductive BioMedicine Online* 36(1):78–83.

Veiga, Eduardo Carvalho de Arruda, Jose Maria Soares Junior, Marise Samama, Fabio Ikeda, Luciana Semião Francisco, Amanda Sartor, Lorena Ana Mercedes Lara Urbanetz, Edmund Chada Baracat, and Joji Ueno. 2023. “Chronic Endometritis and Assisted Reproduction: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Revista Da Associacao Medica Brasileira* (1992) 69(10)

Vitagliano, Amerigo, Antonio Simone Laganà, Dominique De Ziegler, Rossana Cicinelli, Carla Mariaflavia Santarsiero, Giovanni Buzzaccarini, Vito Chiantera, Ettore Cicinelli, and Marco Marinaccio. 2022. “Chronic Endometritis in Infertile Women: Impact of Untreated Disease, Plasma Cell Count and Antibiotic Therapy on IVF Outcome—A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Diagnostics* 12(9).

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

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

Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, Broekmans FJ, D'Hooghe TM, Bongers MY, Mol BWJ. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 12. Art. No.: CD009461.

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

Deans R, Vancaillie T, Ledger W et al. Live birth rate and obstetric complications following the hysteroscopic management of intrauterine adhesions including Asherman syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(10):1847-1853

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.

Fouks Y, Kidron A, Lavie I, Shapira Z, Cohen Y, Levin I, Azem F, Cohen A. Reproductive Outcomes and Overall Prognosis of Women with Asherman's Syndrome Undergoing IVF. *J Minim Invasive Gynecol.* 2022 Nov;29(11):1253-1259.

Guo EJ, Chung JPW, Poon LCY, Li TC. Reproductive outcomes after surgical treatment of Asherman syndrome: a systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;59:98-114.

Hanstede MF, Emanuel MH, et.al. Live births after Asherman syndrome treatment. *Fertil Steril* 2021;116:1181-7.

Hanstede MF, Emanuel MH. Reproductive outcomes of 10 years Ashermans surgery. Abstracts. *J Min Inv Gyn* 2015:S14.

Hooker AB, de Leeuw RA, Twisk JWR, Brölmann HAM, Huirne JAF. Reproductive performance of women with and without intrauterine adhesions following recurrent dilatation and curettage for miscarriage: long-term follow-up of a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2021 Jan 1;36(1):70-81.

Hooker AB, de Leeuw RA, Emanuel MH, Mijatovic V, Brolmann HAM, Huirne JAF. The link between intrauterine adhesions and impaired reproductive performance: a systematic review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022 Nov 14;22(1):837

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.

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.

Mortimer RM, Lanes A, Srouji SS, Waldman I, Ginsburg E. Treatment of intrauterine adhesions and subsequent pregnancy outcomes in an in vitro fertilization population. *Am J Obstet Gynecol.* 2024 May 20:S0002-9378(24)00608-2.

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

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.

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.

Abdou A, Ammar I. Role of hysteroscopic repair of cesarean scar defect in women with secondary infertility. *Middle East Fertility Society Journal* 23 (2018) 505–509.

Baldini GM, Lot D, Malvasi A, Di Nanni D, Laganà AS, Angelucci C, Tinelli A, Baldini D, Trojano G. Isthmocele and Infertility, *J Clin Med.* 2024 Apr 10;13(8):2192. doi: 10.3390/jcm13082192.PMID: 38673465 Review.

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.

Cohen, S.B.; Bouaziz, J.; Bar On, A.; Orvieto, R. Fertility success rates in patients with secondary infertility and symptomatic cesarean scar niche undergoing hysteroscopic niche resection. *Gynecol. Endocrinol.* **2020**, *36*, 912–916. [CrossRef]

CORONIS Collaborative Group; Abalos, E.; Addo, V.; Brocklehurst, P.; el Sheikh, M.; Farrell, B.; Gray, S. Caesarean section surgical techniques (CORONIS): A fractional, factorial, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet* **2013**, *382*, 234–248. [PubMed]

Donnez, O. Cesarean scar defects: Management of an iatrogenic pathology whose prevalence has dramatically increased. *Fertil. Steril.* **2020**, *113*, 704–716. [CrossRef] [PubMed]

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.

Dominguez, J.A.; Pacheco, L.A.; Moratalla, E.; Carugno, J.A.; Carrera, M.; Perez-Milan, F.; Caballero, M.; Alcázar, J.L. Diagnosis and management of isthmocele (Cesarean scar defect): A SWOT analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2023**, *62*, 336–344. [CrossRef] [PubMed]

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.

Fatehnejad, M.; Hadizadeh, A.; Tayebi, A.; Ayati, A.; Marjani, N.; Gheshlaghi, P.; Asgari, Z.; Hosseini, R. Assessment of the clinical outcomes and complications of hysteroscopic and laparoscopic approaches in the treatment of symptomatic isthmocele: An observational study. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **2023**, *163*, 965–971. [CrossRef]

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.

Harjee, R.; Khinda, J.; Bedaiwy, M.A. Reproductive Outcomes Following Surgical Management for Isthmoceles: A Systematic Review. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **2021**, 28, 1291–1302.e2. [CrossRef] [PubMed]

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.

Huang, L.; Huang, S.; Yuan, Y.; Li, Y.; Chen, M.; Zhou, C. Reduced pregnancy and live birth rates after in vitro fertilization in women with cesarean section scar diverticulum: A retrospective cohort study. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2021**, 48, 146–154. [CrossRef]

Iannone, P.; Nencini, G.; Bonaccorsi, G.; Martinello, R.; Pontrelli, G.; Scioscia, M.; Nappi, L.; Greco, P.; Scutiero, G. Isthmocele: From RiskFactors to Management. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* **2019**, 41, 44–52

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.

Lawrenz, B.; Melado, L.; Garrido, N.; Coughlan, C.; Markova, D.; Fatemi, H. Isthmocele and ovarian stimulation for IVF: Considerations for a reproductive medicine specialist. *Hum. Reprod.* **2020**, 35, 89–99. [CrossRef] [PubMed]

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.

Manchanda R, Singhu S, Dave A. Presentation of isthmocoele and its management options: A review. *Ital.J.Gynaecol.Obstet.* **2023**, 35, 98. [CrossRef]

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.

Mutlu, A.E. Assessment of in vitro fertilization outcomes after hysteroscopic isthmoplasty in recurrent implantation failure. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2022**, 48, 1829–1835. [CrossRef] [PubMed]

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, Alborno 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.

Vissers J, Sluckin TC, van Driel-Delprat CCR, Schats R, Groot CJM, Lambalk CB, Twisk JWR, Huirne JAF. Reduced pregnancy and live birth rates after in vitro fertilization in women with previous Caesarean section: a retrospective cohort study. *Hum Reprod.* 2020 Mar 27;35(3):595-604. doi: 10.1093/humrep/dez295.PMID: 32142117

Vitagliano, A.; Cicinelli, E.; Viganò, P.; Sorgente, G.; Nicoli, P.; Busnelli, A.; Dellino, M.; Damiani, G.R.; Gerli, S.; Favilli, A. Isthmocele, not cesarean section per se, reduces in vitro

fertilization success: A systematic review and meta-analysis of over 10,000 embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* **2024**, *121*, 299–313. [CrossRef] [PubMed]

Vitale, S.G.; Ludwin, A.; Vilos, G.A.; Török, P.; Tesarik, J.; Vitagliano, A.; Lasmar, R.B.; Chiofalo, B. From hysteroscopy to laparoendoscopic surgery: What is the best surgical approach for symptomatic isthmocele? A systematic review and meta- analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2020**, *301*, 33–52. [CrossRef] [PubMed]

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.

Wang, L.; Yao, W.; Tang, X.; Yao, H.; Wei, S.; Huang, J.; Mol, B.W.J.; Jin, L.; Yue, J.; Wang, R. Fertility outcomes of IVF/ICSI after Caesarean section: A cohort study. *Reprod. Biomed. Online* **2020**, *40*, 719–728. [CrossRef] [PubMed]

Wang YQ, Yin TL, Xu WM, Qi QR, Wang XC, Yang J. Reproductive outcomes in women with prior cesarean section undergoing in vitro fertilization: a retrospective case-control study. *J Huazhong Univ Sci . Technolog Med Sci* **2017**; *37*:922–927.

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.

Yao, W.; Chen, Y.; Yao, H.; Yao, Q.; Wang, L.; Wang, M.; Yue, J. Uterine niche is associated with adverse in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcomes: A retrospective cohort study. *Fertil. Steril.* **2023**, *119*, 433–441. [CrossRef]

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, Y.; de Ziegler, D.; Hu, X.; Tai, X.; Han, Y.; Ma, J.; Zhang, Y.; Luo, H. Previous caesarean delivery and the presence of caesarean scar defects could affect pregnancy outcomes after in vitro fertilization frozen-thawed embryo transfer: A retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* **2022**, *22*, 769. [CrossRef] [PubMed]

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

Biasioli A, Degano M, Restaino S, Bagolin M, Moro F, Ciccarone F, Testa AC, Greco P, Scambia G, Vizzielli G, Driul L, The Udine Hospital Endometriosis Group. Innovative Ultrasound Criteria for the Diagnosis of Adenomyosis and Correlation with Symptoms: A Retrospective Re-Evaluation. *Biomedicines*. 2024 Feb 19;12(2):463. doi: 10.3390/biomedicines12020463. PMID: 38398065; PMCID: PMC10886873.

Bulun SE, Yildiz S, Adli M, Chakravarti D, Parker JB, Milad M, Yang L, Chaudhari A, Tsai S, Wei JJ, Yin P. Endometriosis and adenomyosis: shared pathophysiology. *Fertil Steril*. 2023 May;119(5):746-750. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.03.006. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36925057.

Chu Z, Jia L, Dai J, Wu Q, Tian F, Bai S. Effects of different treatment methods on clinical efficacy and fertility outcomes of patients with adenomyosis. *J Ovarian Res*. 2024 Jan 12;17(1):16. doi: 10.1186/s13048-023-01320-0. PMID: 38216945; PMCID: PMC10785332.

Cozzolino M, Alsbjerg B, Pellicer A, Garcia-Velasco JA, Humaidan P. The adenomyosis/endometriosis IVF patient - call for clinical focus. *Reprod Biomed Online*. 2024 Apr;48(4):103737. doi: 10.1016/j.rbmo.2023.103737. Epub 2023 Nov 25. PMID: 38342076.

Cozzolino M, Cosentino M, Loiudice L, Martire FG, Galliano D, Pellicer A, Exacoustos C. Impact of adenomyosis on in vitro fertilization outcomes in women undergoing donor oocyte transfers: a prospective observational study. *Fertil Steril*. 2024 Mar;121(3):480-488. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.11.034. Epub 2023 Dec 1. PMID: 38043844.

Ge L, Li Y, Zhou J, Zhao X, Chen X, Wang W, Li Z, Ge P, Cui L. Effect of different treatment protocols on in vitro fertilisation/intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) outcomes in adenomyosis women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2024 Jul 18;14(7):e077025. doi: 10.1136/bmjopen-2023-077025. PMID: 39025820; PMCID: PMC11261672.

Günther V, Allahqoli L, Gitas G, Maass N, Tesch K, Ackermann J, Rosam P, Mettler L, von Otte S, Alkatout I. Impact of Adenomyosis on Infertile Patients-Therapy Options and Reproductive Outcomes. *Biomedicines*. 2022 Dec 13;10(12):3245. doi: 10.3390/biomedicines10123245. PMID: 36552001; PMCID: PMC9775960.

Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, Hehenkamp WJK, Groenman F, De Bruyn C, Rasmussen C, Lazzeri L, Jokubkiene L, Jurkovic D, Naftalin J, Tellum T, Bourne T, Timmerman D, Huirne JAF. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022 Jul;60(1):118-131. doi: 10.1002/uog.24786. PMID: 34587658; PMCID: PMC9328356.

Higgins C, Fernandes H, Da Silva Costa F, Martins WP, Vollenhoven B, Healey M. The impact of adenomyosis on IVF outcomes: a prospective cohort study. *Hum Reprod Open*. 2021 Apr 19;2021(2):hoab015. doi: 10.1093/hropen/hoab015. PMID: 33898760; PMCID: PMC8054136.

Hou X, Xing J, Shan H, Mei J, Sun Y, Yan G, Sun H, Wang J. The effect of adenomyosis on IVF after long or ultra-long GnRH agonist treatment. *Reprod Biomed Online*. 2020 Nov;41(5):845-853. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.07.027. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32972873.

Kim H, Frisch EH, Falcone T. From Diagnosis to Fertility: Optimizing Treatment of Adenomyosis for Reproductive Health. *J Clin Med*. 2024 Aug 21;13(16):4926. doi: 10.3390/jcm13164926. PMID: 39201068; PMCID: PMC11355825.

Latif S, Kastora S, Al Wattar BH, Yasmin E, Saridogan E, Mavrellos D. The effectiveness of prolonged downregulation with gonadotrophin-releasing hormone analogue (GnRHa) treatment in women with adenomyosis undergoing IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024 Oct;301:87-94. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.07.063. Epub 2024 Aug 2. PMID: 39116480.

Liang T, Zhang W, Pan N, Han B, Li R, Ma C. Reproductive Outcomes of *In Vitro* Fertilization and Fresh Embryo Transfer in Infertile Women With Adenomyosis: A Retrospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jul 29;13:865358. doi: 10.3389/fendo.2022.865358. PMID: 35966061; PMCID: PMC9372912.

Ma R, Briones DAB, Zou M, Xiong Y, Bai J, Zhang L. Analysis of factors affecting pregnancy outcomes in patients with adenomyosis after high intensity focused ultrasound ablation: a retrospective study. *Int J Hyperthermia*. 2024;41(1):2390124. doi: 10.1080/02656736.2024.2390124. Epub 2024 Aug 19. PMID: 39159942.

Mavrellos D, Holland TK, O'Donovan O, Khalil M, Ploumpidis G, Jurkovic D, Khalaf Y. The impact of adenomyosis on the outcome of IVF-embryo transfer. *Reprod Biomed Online*. 2017 Nov;35(5):549-554. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.026. Epub 2017 Jul 29. PMID: 28802706.

Eslami Moayed M, Moini A, Kashani L, Farid Mojtahedi M, Rezaee T, Tabasizadeh H, Maajani K, Yamini N. Pregnancy outcomes in women with adenomyosis, undergoing artificial endometrial preparation with and without gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment in frozen embryo transfer cycles: An RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2023 Jul 24;21(6):481-490. doi: 10.18502/ijrm.v21i6.13635. PMID: 37560066; PMCID: PMC10407916.

Nirgianakis K, Kalaitzopoulos DR, Schwartz ASK, Spaanderman M, Kramer BW, Mueller MD, Mueller M. Fertility, pregnancy and neonatal outcomes of patients with adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2021 Jan;42(1):185-206. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.09.023. Epub 2020 Oct 4. PMID: 33191131.

Pados G, Gordts S, Sorrentino F, Nisolle M, Nappi L, Daniilidis A. Adenomyosis and Infertility: A Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Aug 26;59(9):1551. doi: 10.3390/medicina59091551. PMID: 37763670; PMCID: PMC10534714.

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 Jun;28(6):753-60. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.02.008. Epub 2014 Mar 4. PMID: 24768558.

Sharma S, Bathwal S, Agarwal N, Chattopadhyay R, Saha I, Chakravarty B. Does presence of adenomyosis affect reproductive outcome in IVF cycles? A retrospective analysis of 973 patients. *Reprod Biomed Online*. 2019 Jan;38(1):13-21. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.09.014. Epub 2018 Oct 26. Erratum in: *Reprod Biomed Online*. 2024 May;48(5):103911. doi: 10.1016/j.rbmo.2024.103911. PMID: 30446308.

Wang XL, Xu ZW, Huang YY, Lin S, Lyu GR. Different subtypes of ultrasound-diagnosed adenomyosis and in vitro fertilization outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023 Jun;102(6):657-668. doi: 10.1111/aogs.14580. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37078454; PMCID: PMC10201963.

Wang S, Duan H. The role of the junctional zone in the management of adenomyosis with infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Oct 10;14:1246819. doi: 10.3389/fendo.2023.1246819. PMID: 37886646; PMCID: PMC10598341.

Wu HM, Tsai TC, Liu SM, Pai AH, Chen LH. The Current Understanding of Molecular Mechanisms in Adenomyosis-Associated Infertility and the Treatment Strategy for Assisted Reproductive Technology. *Int J Mol Sci*. 2024 Aug 16;25(16):8937. doi: 10.3390/ijms25168937. PMID: 39201621; PMCID: PMC11354813.

Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):483-490.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.025. PMID: 28865548.

Zhang L, Cai H, Liu X, Xiong Y, Liang X, Shi J. Comparison of pregnancy outcomes between GnRH antagonist protocol with freeze-all strategy and long-acting GnRH agonist protocol in women with adenomyosis undergoing IVF/ICSI: a propensity-score matching analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Dec 17;22(1):946. doi: 10.1186/s12884-022-05276-9. PMID: 36528566; PMCID: PMC9758911.

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.

Bai X, Lin Y, Chen Y, Ma C. The impact of FIGO type 3 fibroids on in-vitro fertilization outcomes: A nested retrospective case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Apr;247:176-180.

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 Sytematic Review. *Clin Obstet Gynecol* 2016;599(1):30-52.

Bernard G, Darai E, Poncelet C, Benifla JL, Madelenat P. Fertility after hysteroscopic myomectomy: effect of intramural myomas associated. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Jan;88(1):85-90.

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.

Bortoletto P, Keefe KW, Unger E, Hariton E, Gargiulo AR. Incidence and risk factors of intrauterine adhesions after myomectomy. *F S Rep.* 2022 May 28;3(3):269-274.

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.

Christopoulos G, Vlismas A, Salim R, Islam R, Trew G, Lavery S. Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF success rates: an observational study using extensive matching criteria. *BJOG.* 2017 Mar;124(4):615-621.

Don EE, Mijatovic V, van Eekelen R, Huirne JAF. The effect of myomectomy on reproductive outcomes in patients with uterine fibroids: A retrospective cohort study. *Reprod Biomed Online.* 2022 Nov;45(5):970-978.

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.

Donnez J, Taylor HS, Stewart EA, Bradley L, Marsh E, Archer D, Al-Hendy A, Petraglia F, Watts N, Gotteland JP, Bestel E, Terrill P, Loumaye E, Humberstone A, Garner E. Linzagolix with and without hormonal add-back therapy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: two randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2022 Sep 17;400(10356):896-907.

Donnez J, Taylor HS, Marcellin L, Dolmans MM. Uterine fibroid-related infertility: mechanisms and management. *Fertil Steril.* 2024 Jul;122(1):31-39.

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

Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril*. 1998 Oct;70(4):687-91.

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.

Han Y, Yao R, Zhang Y, Yang Z, Luo H, Wang X, Du A, Zhang Y, Zhu Y. Hysteroscopic resection of type 3 fibroids could improve the pregnancy outcomes in infertile women: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Jun 28;22(1):522.

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)

Horcajadas JA, Goyri E, Higón MA, Martínez-Conejero JA, Gambadauro P, García G, Meseguer M, Simón C, Pellicer A. Endometrial receptivity and implantation are not affected by the presence of uterine intramural leiomyomas: a clinical and functional genomics analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3490-8.

Karlsen K, Mogensen O, Humaidana P, Kesmodel US, Ravn P. Uterine fibroids increase time to pregnancy: a cohort study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020 Feb;25(1):37-42.

Karlsen K, Schiøler Kesmodel U, Mogensen O, Humaidan P, Ravn P. Relationship between a uterine fibroid diagnosis and the risk of adverse obstetrical outcomes: a cohort study. *BMJ Open*. 2020 Feb 17;10(2):e032104.

Klatsky PC, Lane DE, Ryan IP, Fujimoto VY. The effect of fibroids without cavity involvement on ART outcomes independent of ovarian age. *Hum Reprod*. 2007 Feb;22(2):521-6.

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.

Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2019 Apr;111(4):629-640. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.008. PMID: 30929720.

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

Metwally M, Raybould G, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 29;1(1):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 ulipristal 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.

Roy KK, Metta S, Kansal Y, Kumar S, Singhal S, Vanamail P. A Prospective Randomized Study Comparing Unipolar Versus Bipolar Hysteroscopic Myomectomy in Infertile Women. *J Hum Reprod Sci.* 2017 Jul-Sep;10(3):185-193. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_134_16. PMID: 29142447; PMCID: PMC5672724.

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.

Sun P, Dong Y, Yu Y, Xu H, Zhu L, Zhang P, Yan L. Gonadotropin-Releasing Hormone agonist (GnRH-a) Pretreatment before Hormone Replacement Therapy Does Not Improve Reproductive Outcomes of Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycle in Older Patients with Intrauterine Fibroid: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2023 Feb 10;12(4):1401.

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; National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network. Association of uterine fibroids and pregnancy outcomes after ovarian stimulation-intrauterine insemination for unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2017 Mar;107(3):756-762.e3.

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.

Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Fertil Steril.* 2001 Feb;75(2):405-10.

Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM, Schoolcraft WB. Effect of myomectomy on the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 2005 May;83(5):1473-9.

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

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.

Yan L, Yu Q, Zhang YN, Guo Z, Li Z, Niu J, Ma J. Effect of type 3 intramural fibroids on in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective cohort study. *Fertil Steril*. 2018 May;109(5):817-822.e2.

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

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Uterine septum: a guideline. *Fertil Steril*. 2016 Sep 1;106(3):530-40.

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.

Carrera M, Pérez Millan F, Alcázar JL, Alonso L, Caballero M, Carugno J, Dominguez JA, Moratalla E. Effect of Hysteroscopic Metroplasty on Reproductive Outcomes in Women with Septate Uterus: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2022 Apr;29(4):465-475.

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.

Chen HX, Lv SG, Zhang YN, Yu Q, Du J, Yan L, Chen ZJ. Effect of hysteroscopic septum resection on subsequent in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcomes in cases of primary infertility. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Nov;50(9):102149.

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.

Liu C, Liao Z, Gong X, Chen Y. Does septum resection improve reproductive outcomes for women with a septate uterus? A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jul 22;15:1361358.

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.

Noventa M, Spagnol G, Marchetti M, Saccardi C, Bonaldo G, Laganà AS, Cavallin F, Andrisani A, Ambrosini G, Vitale SG, Pacheco LA, Haimovich S, Di Spiezio Sardo A, Carugno J, Scioscia M, Garzon S, Bettocchi S, Buzzaccarini G, Tozzi R, Vitagliano A. Uterine Septum with or without Hysteroscopic Metroplasty: Impact on Fertility and Obstetrical Outcomes-A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Research. *J Clin Med*. 2022 Jun 8;11(12):3290.

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.

Rikken JFW, Verhorstert KWJ, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Kuchenbecker WKH, Jansen FW, van der Steeg JW, Janssen CAH, Kapiteijn K, Schols WA, Torrença B, Torrance HL, Verhoeve HR, Huirne JAF, Hoek A, Nieboer TE, van Rooij IAJ, Clark TJ, Robinson L, Stephenson MD, Mol BWJ, van der Veen F, van Wely M, Goddijn M. Septum resection in women with a septate uterus: a cohort study. *Hum Reprod*. 2020 Jul 1;35(7):1578-1588.

Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Jansen FW, Mulders AGMGJ, Padmehr R, Clark TJ, van Vliet HA, Stephenson MD, van der Veen F, Mol BWJ, van Wely M, Goddijn M. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2021 Apr 20;36(5):1260-1267.

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.

<https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Diagnosis-and-classification-of-Genital-Anomalies>

<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg509/documents/hysteroscopic-metroplasty-of-a-uterine-septum-for-primary-infertility-overview2>