

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V04210381

## Kirurgisk behandling ved kvindelig infertilitet

Lea Langhoff Thuesen<sup>1</sup>, Birgitte Oxlund-Mariegaard<sup>2</sup>, Lene Hee Christensen<sup>2</sup>, Lars Franch Andersen<sup>3</sup>, Bent Brandt Hansen<sup>4</sup>, Anette Tønnes Pedersen<sup>2, 5</sup> & Bugge Nøhr<sup>6</sup>

1) Fertilitetsklinikken, Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital, 2) Fertilitetsklinikken, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Nordsjællands Hospital, 4) Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital, 5) Gynækologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 6) Fertilitetsklinikken, Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital

Ugeskr Læger 2021;183:V04210381

## HOVEDBUDSKABER

- Måltrettet kirurgi kan i udvalgte tilfælde anbefales til kvinder med anatomisk årsag til infertilitet.
- Integration af fertilitetskirurgi i fertilitetsbehandlingen kan anbefales for at opnå en mere sammenhængende behandling.
- Diagnostiske indgreb bør overvejes, hvis graviditet udebliver.

Måltrettet fertilitetskirurgi kan ved visse anatomiske årsager til infertilitet eller gentagne graviditetstab øge sandsynligheden for at opnå og gennemføre en graviditet. Minimalt invasiv kirurgi har gennem de seneste årtier forbedret muligheden for reproduktive indgreb pga. øget viden, tilgængelighed og patientsikkerhed. Kirurgiske procedurer udført på kvinder med et fertilitetsproblem omfatter diagnostiske og behandlende indgreb, og der er langt overvejende tale om hysteroskopi og laparoskopi.

I denne artikel gennemgår vi kort fertilitetskirurgiske muligheder i forbindelse med behandling for infertilitet og gentagne graviditetstab (Tabel 1).

TABEL 1 Oversigt over kirurgiske behandlinger forud for fertilitetsbehandling.

Diagnose	Indgreb	Resultater	Evidens	RCT, n
Hydrosalpinx	Laparoskopisk salpingektomi/proksimal aflukning af salpinx	2 x graviditetsrate ved IVF/ICSI: 27-52% vs. 19%	Moderat	4
Endometriepolypper	Hysteroskopisk polypektomi	Øget spontan graviditetsrate hos subfertile kvinder: 43-80% 2 x graviditetsrate ved polypektomi hos inseminationspatienter: 63% vs. 28%	Meget lav Lav	- 1
Intrauterine adhæreencer/ Ashermans syndrom	Hysteroskopisk deling eller resektion af adhæreencerne	Efterfølgende graviditetsrate på ca. 50%	Meget lav	-
Isthmocele	Korrektion foretages laparoskopisk, hysteroskopisk eller ved vaginal operation	Bedring af blødningsforstyrrelser hos 80% af patienterne Ingen evidens for at bedre fertiliteten eller reducere risikoen for obstetriske komplikationer	Lav	1
Uterusfibromer	Hysteroskopisk resektion af submukøse fibromer Myomektomi af intramurale fibromer enten ved laparoskopi eller laparotomi	Øget spontan graviditetsrate: OR = 2,44 (95% KI: 0,97-6,17) Meget svag evidens for at myomektomi øger sandsynligheden for graviditet og fødsel af levende barn	Lav	2
Endometriose	Laparoskopisk resektion	Øget graviditetsrate ved mild sygdom: OR = 1,63 (95% KI: 1,13-2,35) Obs. reduktion af ægreserven ved kirurgi på ovarier	Lav	3
Uterine anomalier	Hysteroskopisk septumresektion	Ingen evidens for øget graviditetsrate ved resektion	Lav	1
Manglende eller rudimentær uterus	Transplantation	Mulighed for opnåelse af graviditet	-	-

IVF/ICSI = in vitro-fertilisering/intracytoplasmatiske sædcelleinjektion; KI = konfidensinterval; OR = oddsratio; RCT = randomiseret kontrolleret studie.

## HYDROSALPINX

Hydrosalpinx (også kaldet sactosalpinx) er defineret ved en ansamling af væske i en eller begge æggeledere pga. distal okklusion. Årsager kan være tidligere underlivsinfektion, abdominalkirurgi eller endometriose [1]. Smerter eller hydroré kan forekomme, men ofte er der ingen eller få symptomer. Hvis hydrosalpinx opdages i forbindelse med udredning for infertilitet, anbefales laparoskopisk salpingektomi forud for fertilitetsbehandling, idet tilstanden medfører en nedsat succesrate for opnåelse af graviditet. Patofysiologien menes at være en direkte toksisk effekt af den fluktuerende væske på det intrauterine miljø [2]. Der findes moderat evidens fra en metaanalyse for en øget succesrate ved fertilitetsbehandling efter fjernelse eller tillukning af hydrosalpinx [3]. Baseret på fire randomiserede kontrollerede studier fandt man, at sandsynligheden for opnåelse af graviditet er dobbelt så stor hos de kirurgisk behandlede som hos de kvinder, der ingen behandling har fået [3]. Det er ikke undersøgt, om salpingektomi mindsker risikoen for tidligt graviditetstab. Der er ikke fundet forskel i graviditetsrate på proksimal tillukning og komplet fjernelse af salpinx. Salpinx anbefales som udgangspunkt fjernet, men hvis den ligger adhærent til andre strukturer såsom ovarie eller tarm, kan proksimal tillukning være at foretrække.

## ENDOMETRIEPOLYPPER

Polypper i endometriet er langt overvejende benigne udvækster fra endometriet og forekommer hyppigere hos infertile end hos fertile kvinder. Endometriepolypper er østrogenfølsomme, og prævalensen stiger med alderen samt med stigende BMI. Den negative indvirkning fra endometriepolypper på endometriets receptivitet og embryonets implantation omfatter formentlig en direkte mekanisk forstyrrelse såvel som inflammatoriske og endokrine faktorer [4].

Endometriepolypper verificeres ved hjælp af vandskanning eller hysteroskopi, men den endelige diagnose er histologisk. Ved mindre polypper < 10 mm kan ekspekterende behandling overvejes, da 27% vil være regredieret i den efterfølgende cyklus [5].

Hysteroskopisk polypresektion synes at øge raten af spontan graviditet hos subfertile kvinder [4]. I et randomiseret studie har man sammenlignet polypektomi og biopsi hos par, der var i inseminationsbehandling, og fundet, at graviditetsraten var dobbelt så høj (63% vs. 28%) hos de polypektomerede [6]. Studiet indgår i det seneste Cochranereview, hvor man konkluderer, at der er svag evidens for polypresektion forud for insemination [4]. Der findes ingen randomiserede studier, hvor man har undersøgt effekten af polypresektion forud for in vitro-fertilisering (IVF)/intracytoplasmatiske sædcelleinjektion.

## INTRAUTERINE ADHÆRENCER/ASHERMANS SYNDROM

Ashermans syndrom defineres som samtidig forekomst af intrauterine adhærencer (IUA) og symptomer herpå. Tilstanden er oftest iatrogen og skyldes sequelae efter instrumentel evakuering, men kan også opstå som følge af infektion. Symptomerne på Ashermans syndrom kan være blødningsforstyrrelser og nedsat fertilitet [7].

Prævalensen af IUA blandt kvinder, der er i fertilitetsudredning, angives at være 2-22% [8]. Mistanken om IUA kan opstå ved UL-skanning, men diagnosen stilles endeligt ved hysteroskopi.

Behandlingen består af hysteroskopisk deling eller resektion af adhærencerne. Formålet med behandlingen er at genskabe en uterinkavitæt med normal form og størrelse samt et velfungerende endometrium. Recidiv af adhærencer ses hos 30-66% af de opererede, og risikoen øges med sværhedsgraden [7]. For at reducere recidivfrekvensen kan behandlingen suppleres med peroperativ oplægning af en hormonneutral spiral/et ballonkateter, barrieregel, postoperativ hormonstimulation af endometriet og kontrolminihysteroskopi.

Hysteroskopisk behandling er effektiv, hvad angår reetablering af menstruationer i tilfælde af amenoré. Graviditetsraterne hos infertile kvinder angives meget varierende og er vanskelige at sammenligne pga. forskelle i anvendt klassifikationssystem, operativ metode, sekundær adhærenceprofylakse og observationstid. I et systematisk review fra 2019 [9] med i alt 4.640 hysteroskopisk opererede kvinder med Ashermans syndrom var graviditetsraten på 51%, og af dem fødte 64% et levende barn.

## ISTHMOCELE

Isthmocele er en iatrogen defekt i uteruscikatricen efter sectio. Isthmocele defineres ultrasonisk som et trekantet ekkotomt område i sectiocikatricen. Disponerende faktorer for isthmocele er lav uterotomi, inkomplet lukning af uterin væggen, postoperative adhærencer og anden komorbiditet hos kvinden [10].

Isthmocele kan medføre intermenstruelle blødninger, smerter og sekundær infertilitet formentlig pga. akkumulation af menstruationsblod [10].

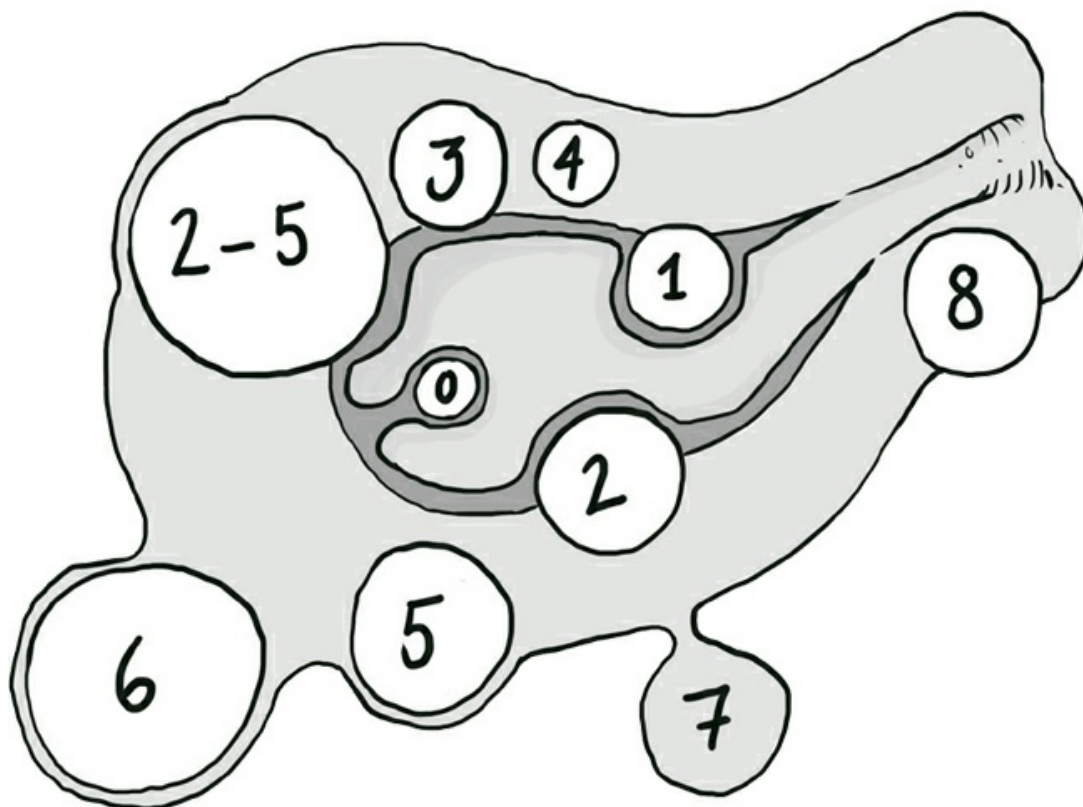
Der er ikke enighed i litteraturen om, hvorvidt lukning af sectiocikatricen i ét eller to lag påvirker risikoen for isthmocele [11]. De to nyeste metaanalyser viser, at residualmyometrietykkelse er mindre efter lukning af sectiocikatricen i ét lag end i to lag, men i studierne har man ikke påvist forskel på prævalensen af uterusruptur i efterfølgende graviditet [10, 11].

Isthmocele kan korrigeres laparoskopisk, hysteroskopisk eller ved vaginal operation. Der er moderat evidens for at behandle isthmocele ved blødningsforstyrrelser, men der findes ingen evidens for kirurgisk behandling mhp. at bedre fertiliteten eller reducere obstetriske komplikationer [12, 13].

## UTERUSFIBROMER

Fibromer (leiomyomer i uterus) forekommer hyppigt og vil hos infertile kvinder ofte være et tilfældigt fund (**Figur 1**) [14]. I hvilket omfang fibromerne bidrager til infertiliteten, kan være vanskeligt at afgøre. Ud over påvirket fertilitet øges risikoen for graviditetstab og obstetriske komplikationer [15]. Fibromers betydning for fertiliteten afhænger af deres lokalisering, størrelse og antal. Især submukøse fibromer menes at nedsætte fertiliteten, og der er konsensus om, at de bør fjernes ved hysteroskopisk resektion [16]. Intramurale fibromer over en vis størrelse (4-5 cm) kan formentlig også virke fertilitetsnedsættende, afhængigt af i hvilket omfang endometriet og uterinkaviteten påvirkes. Intramurale fibromer fjernes ved laparoskopi eller åben operation afhængigt af størrelse og antal. Der er imidlertid kun svag evidens for, at kirurgisk fjernelse (myomektomi) øger sandsynligheden for graviditet og fødsel af levende barn [17]. Myomektomi synes ikke i sig selv at påvirke efterfølgende fertilitet, men graviditet og fødsel bør monitoreres som højrisiko. Subserøse fibromer har sjældent fertilitetshæmmende virkning og fjernes kun ved symptomer.

**FIGUR 1** FIGO's leiomyomsubklassifikationssystem [14].



- 0 Submukøst stillet intrakavitært
- 1 Submukøst < 50% intramuralt
- 2 Submukøst ≥ 50% intramuralt
- 3 Kontakt med endometriet; 100% intramuralt
- 4 Intramuralt
- 5 Subserøst ≥ 50% intramuralt
- 6 Subserøst < 50% intramuralt
- 7 Subserøst stillet
- 8 Andre f.eks. cervikalt
- 2-5 Submukøst og subserøst

## ENDOMETRIOSE

Endometriose er en kronisk inflammatorisk sygdom, som skyldes forekomst af endometrievæv andre steder end i uterinkaviteten. Sygdommen rammer kvinder i den fertile alder og kan medføre smerter (oftest cykliske) og infertilitet. Påvirkning af fertiliteten kan skyldes lokale endokrine faktorer indvirkning på endometriefunktion og ægkvalitet samt aflukkede tubae pga. adhærencer.

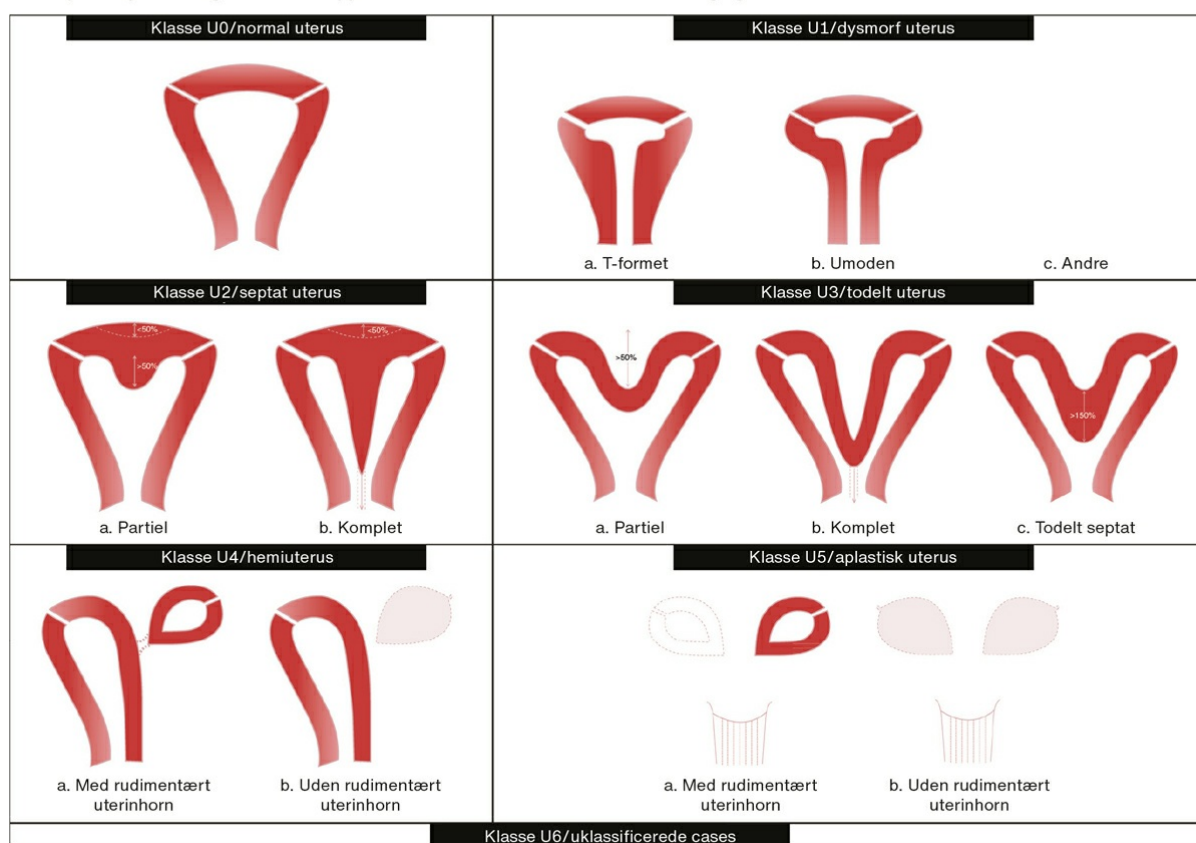
Kirurgisk behandling af patienter med infertilitet og endometriose kan være særdeles kompliceret, og sværere grader af sygdommen er en specialistopgave. Kirurgi sigter mod at fjerne adhærencer, endometriomer

(endometriose i ovariet) og hydrosalpinges mhp. at øge sandsynligheden for succesfuld fertilitetsbehandling. En metaanalyse har vist fertilitetsbedrende virkning ved fjernelse af mild peritoneal endometriose [18]. I praksis anbefales fertilitetsbehandling dog ofte forud for operation, da kirurgi på ovarierne mindsker ovariereserven. En metaanalyse viste en vedvarende reduktion af ægreserven (vurderet ved niveauet af antimüllersk hormon) på 40% for unilateral og 57% for bilateral endometriomfjernelse [19]. Således bør excision af endometriomer kun foretages, hvis der er smerter, eller hvis udtagningen af oocytter skønnes at være svært kompromitteret [20].

## UTERINE ANOMALIER

Medfødte uterine anomalier varierer fra en let hjerteformet uterinkavitet til komplet fravær af uterus og de øverste to tredjedele af vagina (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH)-syndrom) (Figur 2) [21].

**FIGUR 2** The European Society of Human Reproduction and Embryology and the European Society for Gynaecological Endoscopys klassifikation af de uterine anomalier [21].



Prævalensen af müllerske anomalier varierer fra ca. 5% i uselekerede populationer til 25-30% blandt kvinder med infertilitet og gentagne graviditetstab [22]. Betydningen for fertilitet, abortrisiko og risiko for obstetriske komplikationer (foster i underkropspræsentation og præterm fødsel) afhænger af anatomien og graden af den uterine anomali. Tilstedeværelse af et intrauterint septum er associeret med let nedsat fertilitet, øget risiko for abort og øget risiko for præterm fødsel [22].

Mistanken om müllersk anomali opstår oftest i forbindelse med en todimensional UL-skanning eller ved hysterosalpingografi og suppleres med en tredimensional UL-skanning eller MR-skanning [23]. Præcis diagnostik og klassifikation er afgørende for beslutning om kirurgisk intervention.

Kirurgisk intervention begrænser sig til den septate uterus (delvis eller komplet) og den dysmorphe uterus med en

smal T-formet uterinkavititet. Dog foretages disse indgreb på baggrund af retrospektive studier. For nylig blev det første og eneste randomiserede, kontrollerede studie, hvor man så på effekten af hysteroskopisk septumresektion, publiceret. Fyrre kvinder blev randomiseret til hysteroskopisk septumresektion, og 40 blev randomiseret til observation uden kirurgisk intervention. Man fandt ingen forskelle i de to grupper på graviditets- eller fødselsrate efter 12-månedersopfølgning [24].

Man bør afstå fra kirurgisk behandling af den bikorporale uterus med to helt eller delvist adskilte uterine kaviteter, idet man ved forsøg på resektion risikerer at påføre uterin væggen irreversibel skade. Hemiuterus, hvor hele den ene side af kaviteten er aflukket, kan ikke optimeres ved kirurgi. En rudimentær uterinkavititet med smertegivende retention kan reseceres laparoskopisk på indikationen cyklisk forekommende smerter, men er uden betydning for fertiliteten.

## UTERUSTRANSPLANTATION

Indikationer for uterustransplantation (UTx) er kongenit uterusagenesi (MRKH-syndrom) eller tidligere hysterektomi. Indgrebet betragtes stadig som eksperimentelt og udføres ikke i Danmark.

Transplantation af uterus er en kompleks proces, som involverer en donor, en recipient og en genetisk far (partner til recipient). For recipienten indebærer behandlingen forud for IVF immunsupprimerende behandling, som initieres op til tre måneder før den planlagte transplantation og varer ved så længe, hun bærer det transplanterede organ. Transplantationen kan kompliceres af afstødningssreaktion, trombose og infektion [25]. Graviditet etableres ved embryotransferering og forløsning skal foregå ved sectio. Efter en eller to graviditeter foretages der hysterektomi for at begrænse varigheden af den immunsupprimerende behandling [25].

Det første levende barn af en mor, der havde fået UTx, blev født i Sverige i 2014. I det seneste review er der rapporteret om 65 UTx i perioden 2000-2020 i 11 lande; 25% af dem var ikke succesfulde [26].

## KONKLUSION

Pga. øget viden, tilgængelighed og sikkerhed gennem de seneste årtier bør fertilitetskirurgi overvejes ved visse anatomiske årsager til infertilitet eller gentagne graviditetstab. Det anbefales at integrere fertilitetskirurgien i fertilitetsbehandlingen for derved at opnå en målrettet og sammenhængende behandling. Da evidensen stadig er sparsom, skal kvinden nøje informeres om fordele og risici ved det planlagte indgreb sammenholdt med ingen kirurgi.

**Korrespondance** Bugge Nøhr. E-mail: bugge.noehr@regionh.dk

**Antaget** 2. september 2021

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 29. november 2021

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2021;183:V04210381

## SUMMARY

### Reproductive surgery for female infertility

Lea Langhoff Thuesen, Birgitte Oxlund-Mariegaard, Lene Hee Christensen, Lars Franch Andersen, Bent Brandt Hansen, Anette Tønnes Pedersen & Bugge Nøhr

Ugeskr Læger 2021;183:V04210381

Although assisted reproductive technology has reduced the need for surgery for women with infertility, there is evidence to support, that targeted reproductive surgery can improve fertility and pregnancy outcomes. In the last decades, increased access to minimal invasive surgery has brought a new era to reproductive surgery. An integration of reproductive surgery in the fertility treatment is therefore recommended. The patient should be offered detailed information regarding the pros and cons before the surgical treatment, as the evidence in the field is sparse, which is discussed in this review.

## REFERENCER

1. Honoré GM, Holden AE, Schenken RS. Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertil Steril* 1999;71:785-95.
2. Bao H, Qu Q, Huang X et al. Impact of hydrosalpinx fluid on early human embryos. *Syst Biol Reprod Med* 2017;63:279-84.
3. Melo P, Georgiou EX, Johnson N et al. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10:CD002125.
4. Bosteels J, Wessel S, Weyers S et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD 009461.
5. Lieng M, Istre O, Sandvik L, Qvilstad E. Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps: cross-sectional study. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:465-71.
6. Perez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2005;20:1632-5.
7. AAGL Elevating Gynecologic Surgery. AAGL practice report: practice guidelines on intrauterine adhesions developed in collaboration with the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE). *Gynecol Surg* 2017;14:6.
8. Yu D, Wong YM, Cheong Y et al. Asherman syndrome – one century later. *Fertil Steril* 2008;89:759-79.
9. 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.
10. Stegwee SI, Jordans I, van der Voet LF et al. Uterine caesarean closure techniques affect ultrasound findings and maternal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2018;125:1097-108.
11. Di Spiezio Sardo A, Saccone G, McCurdy R et al. Risk of Cesarean scar defect following single- vs double-layer uterine closure: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:578-83.
12. Vitale SG, Ludwin A, Vilos GA et al. From hysteroscopy to laparoendoscopic surgery: what is the best surgical approach for symptomatic isthmocele? *Arch Gynecol Obstet* 2020;301:33-52.
13. He Y, Zhong J, Zhou W et al. Four surgical strategies for the treatment of Cesarean scar defect: a systematic review and network meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27:593-602.
14. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:3-13.
15. Siristatidis C, Vaidakis D, Rigos I et al. Leiomyomas and infertility. *Minerva Ginecol* 2016;68:283-96.
16. Bosteels J, Kasius J, Weyers S et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD009461.
17. Galliano D, Bellver J, Díaz-García C et al. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Hum Reprod Update* 2015;21:13-38.
18. Hodgson RM, Lee HL, Wang R et al. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril* 2020;113:374-82.
19. Younis JS, Shapso N, Fleming R et al. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25:375-91.

20. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:659-67.
21. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezo Sardo A et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod* 2013;28:2032-44.
22. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17:761-71.
23. Ludwin A, Pity&ski K, Ludwin I et al. 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;20:90-9.
24. Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH et al. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2021;36:1260-7.
25. Brännström M, Dahm-Kähler P. Uterus transplantation and fertility preservation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019;55:109-16.
26. Malasevskaia I, Al-Awadhi AA. A new approach for treatment of woman with absolute uterine factor infertility: a traditional review of safety and efficacy outcomes in the first 65 recipients of uterus transplantation. *Cureus* 2021;13:e12772.