

## Titel

# Intraabdominal adhærenceprofylakse

## Forfattere:

Arbejdsgruppens medlemmer anføres alfabetisk efter efternavn

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Andersen, Lea Laird	Overlæge	Holbæk Hospital, Gyn-Obs afd
Christensen, Maria Vølund	Post-introlæge	Aasiaat Regionssygehus, Grønland
Gibraël, Hevy Sadraddin	Post-introlæge	Herlev Hospital, Gyn-Obs afd
Hamed, Nagham	Overlæge	Roskilde Hospital, Gyn-Obs afd
Hjortø, Sofie	Overlæge	Aleris Ringsted
Jepsen, Anna Klüver	Reservelæge	Herlev Hospital, Gyn-Obs afd
Olesen, Christoffer Skov	Reservelæge	Abdominalcenter, Bispebjerg Hospital
Pedersen, Fredrik Dahl	Hoveduddannelseslæge	Aalborg Universitets Hospital
Topsøe, Märta Fink	Afd. Læge	Herlev Hospital, Gyn-Obs afd

COI for arbejdsgruppens medlemmer: kan findes separat fra guideline på DSOGs hjemmeside.

## Korrespondance:

**Tovholder Märta Fink Topsøe: [maerta.krestine.fink.topsoee@regionh.dk](mailto:maerta.krestine.fink.topsoee@regionh.dk)**

## Status

Første udkast: 23.5.2023

Diskuteret på Hindsgavl dato: 22.-23. september 2023

Korrigeret udkast dato: 21.8.23

Endelig guideline dato: **XX**

Behov for revision af guidelinen vurderes løbende af Hindsgavlstyregruppen

## Externt review:

Guideline gennemgået af Annemette Jørgensen og Torben Munk forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet maj 2023.

COI for referees: kan findes separat fra guideline på DSOGs hjemmeside.



## Indholdsfortegnelse

<b>Oversigt over kliniske rekommandationer .....</b>	<b>2</b>
<b>Forkortelser .....</b>	<b>4</b>
<b>Indledning .....</b>	<b>5</b>
Baggrund .....	5
Terminologi og definitioner.....	6
Afgrænsning af emnet.....	6
<b>Litteratursøgningsmetode .....</b>	<b>8</b>
<b>Evidensgradering .....</b>	<b>8</b>
<b>Gennemgang af PICO .....</b>	<b>9</b>
PICO 1 .....	9
PICO 2 .....	17
PICO 3 .....	33
<b>Implementering.....</b>	<b>40</b>
<b>Monitorering .....</b>	<b>40</b>
Appendiks 1. Flowchart.....	41
Appendiks 2. Overblik over litteratursøgningen .....	42
Appendiks 3. Info om faste barriereprodukter .....	44
Appendiks 4. Info om flydende og gelprodukter .....	46

## Oversigt over kliniske rekommandationer

Resume af klinisk rekommandationer

*Styrke*

<b>Faste adhærenceforebyggende barriereprodukter</b>	
<p><b>Oxideret regenereret cellulose</b></p> <p>Det skønnes relevant at overveje anvendelse af oxideret cellulose som adhærenceprofylakse og fertilitetsfremmende tiltag ved gynækologisk laparoskopi og laparotomi.</p> <p>OBS: der skal sikres fuldstændig hæmostase inden brug af produktet.</p>	B
<b>Hyaluronsyre og carboxymethylcellulose</b>	

Det skønnes relevant at overveje anvendelse af hyaluronsyre og carboxymethylcellulose ved åben myomektomi for at forebygge adhærencedannelse. Det er uvist, om dette har indflydelse på fertiliteten. Der foreligger ingen evidens vedrørende brug af produktet ved laparoskopi.	B
<b>Kollagenmembran med polyethylenglycol og glycerol</b>	
Man kan overveje at anvende kollagenmembran med polyethylenglycol og glycerol som adhærenceprofylakse og fertilitetsfremmende tiltag ved åben myomektomi, men evidens på området er sparsom.	C
<b>Flydende og gelbaserede adhærenceforebyggende produkter</b>	
Generelt bør man specielt hos patienter i høj risiko for adhærencedannelse i forbindelse med kirurgiske procedure (f.eks. infektion, endometriose, større kirurgiske traumer, mm) overveje peroperativ anvendelse af adhærenceforebyggende produkter.	D
Anvend umiddelbart ikke flydende produkter med henblik på at nedsætte risikoen for adhærencedannelse eller forbedre langtidseffekt mål, da flere produkter er taget af markedet og effekten af de øvrige produkter skønnes usikker eller ikke relevant i en dansk klinisk kontekst.	B
Overvej at anvende peroperativ gelbaserede produkter i forbindelse med gynækologisk kirurgi for at nedsætte risikoen for postoperative adhærencer. Dette skal dog sammenholdes med, at effekten på kliniske relevante langtidseffekt mål inklusiv graviditetsrelaterede effekt mål er usikker.	B/C
Ved anvendelse af gelbaserede adhærenceforebyggende produkter bør man vælge en hyaluronbaseret gel, herunder produkter med øget absorptionstid, der har det højeste evidensniveau i litteraturen.	A
Overvej kraftigt at anvende et hyaluronsyrebaseret gelprodukt, herunder new cross-linked hyaluron-gel, i forbindelse med operation for dyb infiltrativ endometriose og persisterende smerteproblematik for at nedsætte risikoen for postoperativ forekomst af dysmenore, dyskezi og dyspareuni.	B
<b>Farmakologiske adhærenceforebyggende produkter</b>	
<b>Steroid</b>	
Man kan overveje at anvende steroid som adhærenceprofylakse ved gynækologisk kirurgi (laparoskopi + laparotomi), men potentielle bivirkninger hertil bør tages i betragtning.	B
Ud fra evidensen foreligger der ikke klarhed omkring det mest effektive regime i form af dosis og administrationsform (intraperitonealt eller systemisk). Langtidsoutcomes - både	

positive og negative - for denne behandling er endvidere uafklaret.	
---	--

## Forkortelser

ASRM: American Society for Reproductive Medicine adhesions scoring

CI: Konfidensinterval

EHP-5: Endometriosis Health Profile

ePTFE: Ekspanderet polytetrafluorethylene

GnRH-a: gonadotropin releasing hormone agonist

HAG: Hyaluronsyre Gel

HCMC: Hyaluronsyre og carboxymethylcellulose

KM-PEG: Kollagenmembran med polyethylenglycol og glycerol

LABS: Local Adhesion Barrier Scoring System score

MAS: Mean adhesion score

NCH-gel: New Cross-Linked Hyaluron-Gel

OGF: Overflade gelatine-film

OR: Odds ratio

ORC: Oxideret regenereret cellulose

PAI: Plasminogen Aktivatorhæmmere

PEO: Polyethylene Oxide

PEO-CMC: Polyethylene oxide+carboxymethylcellulose viskoelastisk gel stabiliseret med calciumchlorid

PCT-C: D,L-poly lactid-e-caprolacton-trimethylen-carbonat (PCT) co-polymer

PCT: D,L-poly lactid-e-caprolacton-trimethylen-carbonat

PEG: Polyethylenglycol

QoL: Livskvalitet (Quality of life)

RCT: Randomiseret kontrolleret studie

r-PA: Rekombinant Plasminogen Aktivator

SLL: Second-look laparoskopi

SMD: Standard Mean Difference

SR: Systematisk review

tPA: vævs plasminogen aktivator

UL: Ultralyd

VAS: Visuel Analog Skala

## Indledning

### Baggrund

Formålet med denne guideline er, med afsæt i den eksisterende evidens, at komme med anbefalinger til at forebygge og minimere postoperative adhæreencer efter benign gynækologisk kirurgi.

Adhæreencer opstår efter gynækologisk kirurgi hos 60–90% (1). Dannelse af postoperative adhæreencer er således den hyppigste komplikation til både åben og laparoskopisk gynækologisk kirurgi. Adhæreencer kan også opstå som følge af infektion, endometriose og malignitet samt efter termisk skade, ved fremmedlegemer og efter strålebehandling (2).

Adhæreencer kan for den enkelte patient give anledning til mavesmerter, infertilitet/subfertilitet og ileus/subileus (2). Herudover øges risikoen for ekstrauterin graviditet. Fra et samfundsøkonomisk perspektiv koster adhæreencer samfundet enorme beløb pga. sygdom, indlæggelser og re-operationer samt tabt arbejdsfortjeneste. Fra et gynækologisk perspektiv øger adhæreencer risikoen for fornyet kirurgi samt komplikationer ifm. fornyet kirurgi, hvilket naturligvis også har betydning for patienten og samfundsøkonomien. Dertil kommer længere operationstid ved gentagne operationer. Forebyggelse og minimering af adhærencedannelse ifm. gynækologiske indgreb er derfor af stor interesse.

Der er generelt konsensus om, at fokus på ”god kirurgisk teknik” er den bedste måde at minimere postoperative adhæreencer (3). Dette indebærer minimering af vævshåndtering samt atraumatisk vævshåndtering, løbende omhyggelig hæmostase, anvendelse af fine suturer uden irritative egenskaber, forebyggelse af vævsudtørring f.eks. gennem fugtet CO<sub>2</sub> ved laparoskopi, fravalg af vævsirritanter og fremmedlegemer samt anvendelse af minimal invasiv kirurgi, hvor det er muligt (4). Flere studier har vist, at netop laparoskopisk kirurgi reducerer adhærencedannelse sammenlignet med åben kirurgi. Forklaringen er formodentlig, at laparoskopi medfører mindre vævstraume og derved mindre påvirkning af det immunologiske respons (se nedenfor) (5). Det er endvidere vist, at kirurgisk træning kan reducere både adhærencedannelse og operationstid (6). Varigheden af pneumoperitoneum har betydning, og tryk kan inducere iskæmi, hvorfor insufflationstrykket bør reduceres mest muligt. Endvidere medfører stort flow (lang operationstid og højt tryk) udtørring af organer. El-kirurgi afgiver varme og sodpartikler, hvilket også kan medvirke til adhærencedannelse.

Der eksisterer flere produkter som er udviklet til at forebygge adhæreencer. Produkterne kan inddeles i tre forskellige grupper: 1) ”site-specific” faste barriereprodukter som adskiller de beskadigede peritoneale overflader, herunder absorberbare og ikke-absorberbare; 2) flydende/gel-produkter som ved ”hydroflotation” med installation af væsker eller gel, adskiller de

helende overflader; og 3) farmakologiske produkter, som mindsker det inflammatoriske/immunologiske respons samt forbedrer hæmostasen og nedbrydningen af fibrin, der hvor vævsbeskadigelsen har fundet sted.

Teoretisk bør barriereprodukter og flydende/gelprodukter påvirke de ønskede overflader i de 5–8 døgn, som forsøg har vist er afgørende for den initiale dannelse af adhærener (7). Det bemærkes endvidere, at de flydende adhærenceforebyggende produkter teoretisk burde kunne forhindre adhærener langt fra det kirurgiske site, hvilket i visse situationer kan være ønskværdigt (ved fx infektion, endometriose, osv.) (8). Da produkternes formål er at forebygge en tilstand, vil disse oftest kunne kategoriseres som ”Medicinsk udstyr”, og kræver derfor ikke godkendelse af Lægemiddelstyrelsen (enkelte af produkterne indeholder ligeledes behandlende egenskaber og vil i disse tilfælde kategoriseres som et ”Lægemiddel”). Derimod foreligger der EU-krav om CE-certificering i forhold til salg af medicinsk udstyr.

De eksisterende studier om adhærenceforebyggende produkter er generelt svære at sammenligne, og samtidig kan resultaterne være vanskelige at tolke, bl.a. fordi omfanget af adhærener ved second-look laparoskopi (SLL) ikke nødvendigvis har klinisk betydning. Desuden bør det bemærkes, at flere af de inkluderede studier er sponsoreret af medicinalindustrien.

### Terminologi og definitioner

Definition af adhærener: Ikke-anatomiske forbindelser af fibrøst væv mellem normale peritoneale overflader (9, 10).

Adhærener opstår typisk efter et vævstraume, som forårsager en inflammatorisk proces, og patogenesis er kompleks. Det kirurgiske traume inducerer en helingsproces, som inkluderer inflammation, deponering af fibrin og fibrinolyse. Forstyrrelse i fibrinolysen kan medføre persisterende fibrinstrøg og adhærencedannelse.

### Afgrænsning af emnet

Denne guideline omhandler forebyggelse af intraabdominale adhærener efter gynækologisk kirurgi. Den omhandler ikke klassifikation af adhærener eller de økonomiske konsekvenser af adhærener i relation til diverse adhærenceprofylaktiske produkter. Guidelinen omhandler ikke intrauterine adhærener.

Resume af generelle forhold vedr. kirurgisk adhærencedannelse

Ethvert operativt indgreb er forbundet med risiko for adhærener, hvorfor indikation for operationen bør overvejes nøje.
Ethvert kirurgisk indgreb øger risikoen for komplikationer ifm. næste indgreb.
Præoperativt bør patienten informeres om risiko for postoperative adhærener ved kirurgisk



indgreb.

God kirurgisk teknik med fokus på minimal og atraumatisk vævshåndtering, løbende hæmostase, anvendelse af fine suturer uden irritative egenskaber, forebyggelse af vævsudtørring, minimering af operationstid og anvendelse af minimal invasiv kirurgi reducerer risikoen for adhærencedannelse.

## Referencer til baggrundsafsnit

1. Monk BJ, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after extensive gynecologic surgery: Clinical significance, etiology, and prevention. *Current Development. Am J Obstet Gynecol.* 1994. 1396-1403
2. Ahmad G et al. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020. 1-106
3. De Wilde RL, Brolmann H, Koninckx PR, Lundorff P, Lower AM, Wattiez A, Mara M, Wallwiener M. Prevention of adhesions in gynaecological surgery: the 2012 European field guideline. *Gynecol Surg* 2012; 9:365-368
4. Diamond MP et al. Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Sepracoat (HAL-C) solution: a prospective, randomized, blinded placebo-controlled multicenter study. *Fertility and sterility.* 1998. 1067-74
5. Gutt CN, Oniu T, Schemmer P et al. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surg Endosc* 2004; 18:898-905
6. Corona R, Verguts J, Binda MM, Molinas CR, Schonman R, Koninckx PR. The impact of the learning curve on adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *Fertil Steril* 2011; 96:193-197
7. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Yong RL; Peritoneal Adhesions: Etiology, pathophysiology, and clinical significance; *Dig Surg* 2001;18:260–273
8. Dizerga GS et al. A randomized, controlled pilot study of the safety and efficacy of 4% icodextrin solution in the reduction of adhesions following laparoscopic gynaecological surgery. *Human Reproduction.* 2002. 1031-38
9. Alpay Z, Saed GM, Diamond MP. Postoperative adhesions from formation to prevention. *Semin Reprod Med.* 2008. 313-21
10. Baakdah H, Tulandi T. Adhesion in gynecology complications, cost, and prevention: A review. *Surg Technol Int.* 2005; 14: 185-90

## Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: 08.02.2023

Databaser der er søgt i: PubMed og EmBase

Litteratursøgningen er foretaget af to læger i arbejdsgruppen (CSO og HSG). Søgningen skete på baggrund af en defineret søgestreng (se nedenstående). Denne søgestreng blev valideret af Rigshospitalets forskningsbibliotekar, Janne Vendt, som der sendes en stor taksigelse til.

Bibliotekar Janne Vendt hjalp arbejdsgruppen med at undersøge i de relevante databaser (MeSH-terms i PubMed og Emtree-terms i EmBase) og med at identificere de mest præcise søgeord, sikre korrekt brug af de boolske operatører ("AND" eller "OR") samt at opbygge en solid søgestreng.

Søgestreng: "Adhesion\*"[Title/Abstract] OR  
"Tissue Adhesions/epidemiology"[Mesh]  
"Gynaecological surgery\*"[Title/Abstract] OR  
"Gynecologic Surgical Procedures / adverse effects\*"[Mesh] OR  
"Gynecologic Surgical Procedures / methods"[Mesh] OR  
(("laparoscop\*"[Title/Abstract]) AND ("gynecolo\*"[Title/Abstract])) OR  
(("laparoscop\*"[Title/Abstract]) AND ("gynaecolo\*"[Title/Abstract])) OR  
(("laparoscop\*"[Title/Abstract]) AND ("prolapse surg\*"[Title/Abstract])) OR  
(("laparoscop\*"[Title/Abstract]) AND ("endometriosis surg\*"[Title/Abstract])) OR  
(("laparotom\*"[Title/Abstract]) AND ("gynecolo\*"[Title/Abstract])) OR  
(("laparotom\*"[Title/Abstract]) AND ("gynaecolo\*"[Title/Abstract])) OR  
(("laparotom\*"[Title/Abstract]) AND ("prolapse surg\*"[Title/Abstract])) OR  
(("laparotom\*"[Title/Abstract]) AND ("endometriosis surg\*"[Title/Abstract])) OR  
"Salpingo-ooforecto\*"[Title/Abstract] OR  
bso[Title/Abstract] OR  
uso[Title/Abstract] OR  
sterilization[Title/Abstract] OR  
sterilisation[Title/Abstract] OR  
hysterectomy\*[Title/Abstract]

Tidsperiode: 1.1.1990 - 08.02.2023

Sprogområde: Engelsk og dansk

For fuld oversigt over litteratursøgningen og flowchart af screeningsproces henvises til Appendiks 1 og Appendiks 2

## Evidensgradering

Oxford version 2009.



## Gennemgang af PICO

### PICO 1

#### **Klinisk spørgsmål: Kan adhærenceforebyggende faste barriereprodukter nedsætte risikoen for postoperative intraabdominale adhærencer efter gynækologisk kirurgi?**

**Population:** Patienter, der får foretaget benign intraabdominal gynækologisk kirurgi (laparotomi eller laparoskopi).

**Intervention:** Brug af adhærenceforebyggende faste barriereprodukter i forbindelse med intraabdominal gynækologisk kirurgi.

**Comparison:** Patienter, som får foretaget benign intraabdominal gynækologisk kirurgi uden brug af adhærenceforebyggende produkter.

**Outcomes:** Postoperative abdominale smerter, forekomst af adhærencer ved SLL, ileus, reoperationer, infertilitet (subfertilitet), graviditetsrate, abortrate, forekomst af ektopiske graviditeter, livskvalitet (QoL) og uønskede bivirkninger.

#### *Baggrund:*

Ved adhærenceforebyggende faste barriereprodukter forstås materialer, der påføres sårflader/serosaflader ved intraabdominal kirurgi med det formål at nedsætte risikoen for nyopståede eller gendannede adhærencer efter operationen. Ved gennemgang af litteraturen har vi fundet studier der fokuserer på følgende barriereprodukter: oxideret regenereret cellulose (ORC); ekspanderet polytetrafluorethylen (ePTFE); hyaluronsyre og carboxymethylcellulose (HCMC); fibrinark; kollagenmembran med polyethylenglycol (PEG) og glycerol (KM-PEG); D,L-polylactid-e-caprolacton-trimethylen-carbonat (PCT) copolymer (PCT-C); og overflade gelatine-film (OGF). For yderligere information vedrørende ovenstående barriereprodukter se appendiks 3.

#### *Gennemgang af evidens:*

I den systematiske litteratursøgning er der fundet i alt 19 studier (1–19), heraf fem systematiske reviews (SR) (1,10,11,18,19), 11 randomiserede studier (RCT) (2,4–7,9,12–16) og tre ikke-randomiserede kohortestudier (3,8,17). Syv af de identificerede RCT studier (4–6,9,12,13,15) indgår i de inkluderede SR's og vil derfor udelukkende blive gennemgået herunder. To af de inkluderede SR's (10,11) indeholder udelukkende studier, der også er gennemgået i de øvrige større SR's, og derfor vil de ikke blive gennemgået særskilt. Generelt er studierne små og evidensen derfor sparsom. De fleste studier anvender adhærencer ved SLL som outcome, og der bruges forskellige scoringssystemer til gradering af adhærencerne. Ingen af studierne har langtidsopfølgning med relevante kliniske outcomes som smerter, ileus eller livskvalitet. Nedenfor gennemgås evidensen opdelt efter de forskellige barriereprodukter.

Det bemærkes i øvrigt at der i 13 af de inkluderede RCT'er indgår kommerciel finansiering.

### **Oxideret regenereret cellulose (ORC)**

Et systematisk Cochrane review med metaanalyse (1) inkluderede seks RCT'er, der sammenlignede brug af ORC med ingen behandling ved laparoskopisk kirurgi, samt syv RCT'er der sammenlignede ORC med ingen behandling ved laparotomi. De laparoskopiske procedurer inkluderede myomektomi, ovariekirurgi, endometriosekirurgi, samt adhærenceløsning. De fleste studier omhandlende laparotomier rapporterede gendannelse af adhæreencer efter adhærenceløsning, mens de resterende to studier undersøgte adhærencedannelse efter bilateral ovariekirurgi. Resultaterne vedrørende forekomst af postoperative adhæreencer vurderet ved SLL blev sammenlignet i metaanalyser opdelt i subgrupper afhængigt af, om de rapporterede gendannelse af adhæreencer eller de-novo adhæreencer. Review'et fandt, at ORC medførte både signifikant færre de-novo adhæreencer (OR = 0,5; 95%CI 0,3 – 0,83) og færre gendannede adhæreencer (OR = 0,17; 95%CI 0,07 – 0,41). Dog var den inkluderede evidens af meget lav kvalitet og med høj heterogenitet ( $I^2$ ) i metaanalyserne, særlig mht. de-novo adhæreencer hvor  $I^2 = 75\%$ . Konklusionen i Cochrane review'et var, at effekten af produktet ORC var usikker. Ingen af de inkluderede studier vurderede effekten af ORC på hoftenære smerter, fødselsrate, graviditetsrate, antal spontane aborter, antal ektopiske graviditeter eller QoL.

To andre SR's havde lignende konklusioner (18,19).

Et RCT (2), som ikke var inkluderet i førnævnte review, inkluderede 38 patienter, der var planlagt til åben kirurgi grundet infertilitet, herunder myomektomi, ovariecystektomi, tuboplastik og uteroplastik. Patienterne blev randomiseret således, at 23 patienter fik profylaktisk behandling med ORC og 15 patienter fik ingen behandling. Der var signifikant flere graviditeter indenfor de næste to år hos de patienter, der modtog ORC (78% vs. 47%;  $p < 0,049$ ). Derudover blev der foretaget SLL hos 23 patienter. Postoperative adhæreencer blev fundet hos seks ud af 16 i ORC-gruppen, og hos seks ud af syv i kontrolgruppen ( $p < 0,04$ ). Studiet var mangelfuldt rapporteret og bias-vurdering af studiet involverede mange usikkerheder. Desuden var der ganske få patienter inkluderet, hvorfor evidensen vurderes af meget lav kvalitet. Forfatterne angiver, at de ikke har nogen finansiel forbindelse til firmaer eller produkter nævnt i artiklen.

Det skal understreges, at der bør være fuldstændig hæmostase inden brug af ORC, da brug af ORC ved blødning har vist sig at kunne øge risikoen for adhærencedannelse.

### **Ekspanderet polytetrafluorethylen (ePTFE)**

I forhold til den kliniske relevans af ePTFE, skal det bemærkes at membranen i de nedenfor nævnte studier sutureres fast og fjernes igen ved SLL. Der er ikke studier, der kigger på konsekvenserne af at lade membranen sidde på lang sigt.

Et RCT (12) fra 1995 undersøgte brugen af ePTFE ved åben myomektomi overfor ingen behandling. Studiet inkluderede i alt 28 patienter, og adhæreencer blev undersøgt ved SLL 2–6 uger postoperativt. Forekomsten af adhæreencer var signifikant lavere ved brug af ePTFE: 44,4% vs. 92,6% ( $p < 0,0005$ ). Sværhedsgraden af adhæreencer var graderet ud fra en skala fra 0–11. Brug af

ePTFE viste også en signifikant lavere sværhedsgrad ( $1,9 \pm 0,5$  vs.  $7,6 \pm 0,6$  ( $p < 0,0001$ )). Studiet havde få deltagere inkluderet men generelt lav risiko for bias, dog uden angivelse af hvorvidt personale eller patienter var blinde. Endvidere bemærkes, at studiet var sponsoreret af producenten. Samlet vurderes evidensen af lav kvalitet.

Et andet RCT (7) fra 1995 sammenlignede brugen af ePTFE med ORC. Studiet inkluderede 29 patienter, der var planlagt til åben adhærenceløsning og havde adhærencia mellem genitalia interna og bugvæggen. Patienterne var deres egne kontroller, og blev randomiseret til at få anlagt ePTFE på den ene side af bugvæggen og ORC på den modsatte side af bugvæggen. Patienterne blev fulgt op med SLL 1–6 uger postoperativt. Forekomst af adhærencia var signifikant lavere ved brug af ePTFE fremfor ORC (17,6% vs. 76% ( $p < 0,023$ )). Sværhedsgraden af adhærencia var graderet med en skala fra 0–11. Brug af ePTFE viste også en signifikant lavere sværhedsgrad end ORC, fra en median adhærencescore på 11,0 til 0,0 vs median adhærencescore på 11,0 til 5,0 ( $p < 0,0001$ ). Det bemærkes, at forekomsten af adhærencia i ORC-gruppen var højere i dette studie, end man vil forvente ud fra de RCT'er, der omhandler ORC vs. ingen behandling. Studiet var sponsoreret af producenter af Gore-Tex. Studiet havde høj risiko for bias mht. *blinding*, da kirurgen der udførte SLL kunne se hvilken side, der havde modtaget hvilken behandling. Derudover vurderes studiet generelt med lav risiko for bias, men grundet inklusion af få patienter konkluderer Cochrane reviewet (1), at evidens herfra var af meget lav kvalitet.

### **Hyaluronsyre og carboxymethylcellulose (HCMC)**

Et RCT fra 1996 sammenlignede effekten af HCMC som adhærenceprofylakse med ingen behandling ved åben myomektomi (13). Studiet inkluderede 127 patienter, 59 patienter i HCMC-gruppen og 68 patienter i kontrolgruppen. Outcome var adhærencia vurderet ved SLL 1–10 uger postoperativt. Sværhedsgraden af adhærencia blev vurderet med en ikke-valideret score fra 0–4. Studiet viste, at patienter behandlet med HCMC havde signifikant færre adhærencia, signifikant lavere sværhedsgrad af adhærencia og signifikant mindre udbredte adhærencia postoperativt. Studiet var sponsoreret af Genzyme, som producerer HCMC produktet (Seprafilm) men havde i øvrigt generelt lav risiko for bias. Da der kun eksisterer dette ene RCT, konkluderer Cochrane review'et (1), at evidensen omhandlende HCMC er af moderat kvalitet.

### **Fibrinark**

Et enkelt RCT fra 2005 sammenlignede brug af fibrinark med ingen behandling ved laparoskopisk myomektomi (14). Studiet inkluderede 62 patienter i alt. Der blev ikke fundet nogen forskel mellem de to grupper mht. gradering af postoperative adhærencia eller forekomst af adhærencia. Finansieringskilder er ikke angivet i studiet, og der er mange usikkerheder i forhold til bias-vurdering. Desuden var det et lille studie, og Cochrane reviewet (1) vurderer, at evidensen er af meget lav kvalitet.

### **Kollagenmembran med polyethylenglycol (PEG) og glycerol (KM-PEG)**



Et RCT fra 2014 (15) undersøgte effekten af KM-PEG sammenlignet med intraabdominal infusion af ringer-laktat. Studiet inkluderede 54 patienter, som fik foretaget fertilitetsbevarende åben myomektomi og blev fulgt op med SLL. Studiet viste signifikant lavere forekomst af både adhæreencer generelt og af alvorlige adhæreencer ved brug af kollagen-membran. Der blev ikke fundet nogen forskel i sværhedsgraden vurderet med en adhærence-score mellem de to grupper. Dette RCT undersøgte også klinisk graviditetsrate efter tre år og fandt øget klinisk graviditetsrate i interventionsgruppen (OR = 5,6; 95%CI 1,38 – 23,48). Studiet var sponsoreret af Covidien (som producerer og sælger KM-PEG), men vurderes generelt at have lav risiko for bias. Da der kun er dette ene studie med få patienter, vurderer forfatterne af Cochrane review'et (1), at evidensen er af lav kvalitet.

### **D,L-polylactid-e-caprolacton-trimethylen-carbonat (PCT) Copolymer (PCT-C)**

Et randomiseret kontrolleret pilotstudie sammenlignede brug af PCT-C med brug af icodextrin-væske intraabdominalt (16). Studiet inkluderede 30 patienter, 15 i hver arm. Formålet med studiet var at undersøge, om PCT-C var muligt at bruge laparoskopisk, og om det var sikkert. Patienterne blev fulgt klinisk i tre måneder, men der blev ikke foretaget SLL. Der opstod ingen komplikationer i nogen af grupperne, hvorfor det i studiet konkluderes, at PCT-C er sikkert, dog kan der ikke konkluderes noget om effekten ift. adhærenceprofylakse eller langtidssikkerheden.

### **Overflade gelatinefilm (OGF)**

Et prospektivt kohorte studie (17) undersøgte brugen af OGF som adhærenceprofylakse ved benign gynækologisk kirurgi. Studiet inkluderede 30 patienter, der blev opereret enten åbent eller laparoskopisk. Patienterne blev fulgt klinisk i mindst 12 uger postoperativt. Studiet havde til formål at undersøge sikkerheden ved brug af OGF og fandt ikke nogen alvorlige bivirkninger. Studiet undersøgte ikke evt. adhærencerelaterede effekter af OGF, hvorfor der ikke kan konkluderes noget om dette.

### *Resume af evidens*

### *Evidensgrad*

<b>Oxideret regenereret cellulose</b>  Der er sandsynligvis færre nye adhæreencer samt mindre gendannelse af adhæreencer ved brug af produktet ved gynækologisk kirurgi (laparoskopi og laparotomi).  Der er sandsynligvis øget graviditetsrate ved brug af produktet ved fertilitetsfremmende åben kirurgi.  Der skal være fuldstændig hæmostase inden anvendelse af produktet, da brugen ellers kan medføre øget forekomst af adhæreencer.	2a
<b>Ekspanderet polytetrafluorethylen</b>  Der er muligvis færre adhæreencer og mindre sværhedsgrad af adhæreencer ved brug af	

<p>produktet ved åben myomektomi.</p> <p>Produktet nedbrydes ikke, og der foreligger ikke langtidsstudier om effekt og sikkerhed af produktet, hvis det ikke fjernes igen.</p>	2b
<p><b>Hyaluronsyre og carboxymethylcellulose</b></p> <p>Der er sandsynligvis færre adhærencer, reduceret sværhedsgrad af adhærencer samt nedsat udbredelse af adhærencer ved brug af produktet ved åben myomektomi.</p>	2a
<p><b>Fibrinark</b></p> <p>Der foreligger umiddelbart ikke evidens for at behandling med fibrinark i forbindelse med laparoskopisk myomektomi kan nedsætte forekomsten af postoperative adhærencer.</p>	3a
<p><b>Kollagenmembran med polyethylenglycol og glycerol</b></p> <p>Der er muligvis færre adhærencer og øget klinisk graviditetsrate op til tre år efter brug af produktet ved fertilitetsbevarende åben myomektomi.</p>	2b
<p><b>D,L-polylactid-e-caprolacton-trimethylen-carbonat Copolymer</b></p> <p>Der foreligger ingen evidens vedrørende produktets adhærencereducerende egenskaber. Muligvis er produktet sikkert at anvende på kort sigt, men der foreligger ingen evidens omkring eventuelle langtidskonsekvenser.</p>	3a
<p><b>Overflade gelatinefilm</b></p> <p>Der foreligger ingen evidens vedrørende produktets adhærencereducerende egenskaber. Muligvis er produktet sikkert at anvende på kort sigt, men der foreligger ingen evidens omkring eventuelle langtidskonsekvenser.</p>	4

*Skadelige effekter:*

Der er ikke rapporteret om alvorlige bivirkninger til nogen af produkterne. Der er dog ikke langtidsopfølgning i nogen af studierne.

*Andre overvejelser:*

De fleste gavnlige effekter ved brug af adhærenceforebyggende barriereprodukter er set i forbindelse med myomektomier. Denne type operationer giver typisk en del adhærencer og brug af barriereprodukterne kan derfor være indiceret ved denne type operationer. Dog er evidensen fortsat mangelfuld, og derfor anbefales det at brug af disse produkter foregår i videnskabelige sammenhænge med henblik på at sikre bedre evidens.

Flere af produkterne er kun undersøgt i forbindelse med laparotomier, og anvendeligheden ved laparoskopi bør derfor belyses, før produkterne kan anbefales til dette.

Der er ingen studier, der belyser langtidsfølger hverken virkninger eller bivirkninger til produkterne. Klinisk relevante langtidsfølger som smerter og ileus er vigtige at få belyst i fremtidige studier.

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
<p><b>Oxideret regenereret cellulose</b></p> <p>Det skønnes relevant at overveje anvendelse af oxideret cellulose som adhærenceprofylakse og fertilitetsfremmende tiltag ved gynækologisk laparoskopi og laparotomi.</p> <p>OBS: der skal sikres fuldstændig hæmostase inden brug af produktet.</p>	B
<p><b>Ekspanderet polytetrafluorethylen</b></p> <p>I udvalgte cases kan man eventuelt overveje at anvende ekspanderet polytetrafluorethylen som adhærenceprofylakse ved åben myomektomi, men udelukkende hvis dette kombineres med senere fjernelse af produktet, da eventuelle langtidskonsekvenser af dette ikke-absorberbare produkt er ukendte.</p>	C
<p><b>Hyaluronsyre og carboxymethylcellulose</b></p> <p>Det skønnes relevant at overveje anvendelse af hyaluronsyre og carboxymethylcellulose ved åben myomektomi for at forebygge adhærencedannelse. Det er uvist, om dette har indflydelse på fertiliteten. Der foreligger ingen evidens vedrørende brug af produktet ved laparoskopi.</p>	B
<p><b>Fibrinark</b></p> <p>Anvendelse af fibrinark anbefales ikke som adhærenceprofylakse, da der ikke er evidens for nogen effekt af produktet.</p>	C
<p><b>Kollagenmembran med polyethylenglycol og glycerol</b></p> <p>Man kan overveje at anvende kollagenmembran med polyethylenglycol og glycerol som adhærenceprofylakse og fertilitetsfremmende tiltag ved åben myomektomi, men evidens på området er sparsom.</p>	C
<p><b>D,L-polylactid-e-caprolacton-trimethylen-carbonat Copolymer</b></p> <p>Produktet kan ikke anbefales som adhærenceprofylakse, da der ikke findes evidens omkring effekten af produktet.</p>	D
<p><b>Overflade gelatinefilm</b></p> <p>Produktet kan ikke anbefales som adhærenceprofylakse, da der ikke findes evidens</p>	D

omkring effekten af produktet.	
--------------------------------	--

## Referencer

1. Ahmad G, Kim K, Thompson M, Agarwal P, O'Flynn H, Hindocha A, et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3:CD000475.
2. Sawada T, Nishizawa H, Nishio E, Kadowaki M. Postoperative adhesion prevention with an oxidized regenerated cellulose adhesion barrier in infertile women. *J Reprod Med* 2000;45:387–9.
3. Azziz R, Murphy AA, Rosenberg SM, Patton GWJ. Use of an oxidized, regenerated cellulose absorbable adhesion barrier at laparoscopy. *J Reprod Med* 1991;36:479–82.
4. Sekiba K. Use of Interceed (TC7) absorbable adhesion barrier to reduce postoperative adhesion reformation in infertility and endometriosis surgery. The Obstetrics and Gynecology Adhesion Prevention Committee. *Obstet Gynecol* 1992;79:518–22.
5. Mais V, Ajossa S, Piras B, Guerriero S, Marongiu D, Melis GB. Prevention of de-novo adhesion formation after laparoscopic myomectomy: a randomized trial to evaluate the effectiveness of an oxidized regenerated cellulose absorbable barrier. *Hum Reprod* 1995;10:3133–5.
6. Mais V, Ajossa S, Marongiu D, Peiretti RF, Guerriero S, Melis GB. Reduction of adhesion reformation after laparoscopic endometriosis surgery: a randomized trial with an oxidized regenerated cellulose absorbable barrier. *Obstet Gynecol* 1995;86:512–5.
7. Haney AF, Hesla J, Hurst BS, Kettel LM, Murphy AA, Rock JA, et al. Expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical Membrane) is superior to oxidized regenerated cellulose (Interceed TC7+) in preventing adhesions. *Fertil Steril* 1995;63:1021–6.
8. Tinelli A, Malvasi A, Guido M, Tsin DA, Hudelist G, Hurst B, et al. Adhesion formation after intracapsular myomectomy with or without adhesion barrier. *Fertil Steril* 2011;95:1780–5.
9. Koninckx PR, Corona R, Timmerman D, Verguts J, Adamyan L. Peritoneal full-conditioning reduces postoperative adhesions and pain: a randomised controlled trial in deep endometriosis surgery. *J Ovarian Res* 2013;6:90.
10. Raimondo D, Raffone A, Saccone G, Travaglino A, Degli Esposti E, Mastronardi M, et al. Cellulose absorbable barrier for prevention of de-novo adhesion formation at the time of laparoscopic myomectomy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;245:107–13.
11. Borghese G, Raffone A, Raimondo D, Saccone G, Travaglino A, Degli Esposti E, et al. Adhesion barriers in laparoscopic myomectomy: evidence from randomized clinical trials.

Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet 2021;152:308–20.

12. Franklin R, Haney A, Kettel LM, Lotze E, Murphy AA, Rock JA, et al. An expanded polytetrafluoroethylene barrier (Gore-Tex surgical membrane) reduces post-myomectomy adhesion formation. *Fertil Steril* 1995;63:491–3.
13. Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. Seprafilm Adhesion Study Group. *Fertil Steril* 1996;66:904–10.
14. Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Shimanuki H, Kumakiri J, Kinoshita K. Adhesion-prevention effects of fibrin sealants after laparoscopic myomectomy as determined by second-look laparoscopy: a prospective, randomized, controlled study. *J Reprod Med* 2005;50:571–7.
15. Canis MJ, Triopon G, Daraï E, Madelenat P, LeVêque J, Panel P, et al. Adhesion prevention after myomectomy by laparotomy: a prospective multicenter comparative randomized single-blind study with second-look laparoscopy to assess the effectiveness of PREVADH™. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;178:42–7.
16. Kraemer B, Wallwiener M, Brochhausen C, Planck C, Hierlemann H, Isaacson KB, et al. A pilot study of laparoscopic adhesion prophylaxis after myomectomy with a copolymer designed for endoscopic application. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:222–7.
17. Kikuchi I, Momoeda M, Ujihira T, Iguchi M, Koga K, Morita M. Clinical feasibility of absorbable gelatin film adhesion barrier (GM142 “TENALEAF®”) in gynecological laparoscopic surgery: safety assessment for first-in-human use and surgical video. *J Obstet Gynaecol Res* 2023;49:980–7.
18. Farag S, Padilla PF, Smith KA, Sprague ML, Zimberg SE. Management, prevention, and sequelae of adhesions in women undergoing laparoscopic gynecologic surgery: a systematic review. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25:1194–216.
19. Robertson D, Lefebvre G. Adhesion prevention in gynaecological surgery. *J Obstet Gynaecol Canada* 2010;32:598–602.



## PICO 2

### **Klinisk spørgsmål: Kan flydende adhærenceforebyggende produkter nedsætte risikoen for postoperative intraabdominale adhærencer efter gynækologisk kirurgi?**

**Population:** Patienter, der får foretaget benign intraabdominal gynækologisk kirurgi (laparotomi eller laparoskopi).

**Intervention:** Brug af flydende adhærenceforebyggende produkter i forbindelse med intraabdominal gynækologisk kirurgi.

**Comparison:** Patienter, som får foretaget benign intraabdominal gynækologisk kirurgi uden brug af adhærenceforebyggende produkter.

**Outcomes:** Postoperative abdominale smerter, forekomst af adhærencer ved SLL, ileus, reoperationer, infertilitet (subfertilitet), graviditetsrate, abortrate, forekomst af ektopiske graviditeter, QoL og uønskede bivirkninger.

#### *Indledning:*

Der eksisterer forskellige flydende produkter til forebyggelse af intraabdominale adhærencer, og der er forskellige anvendelsesmetoder og virkningsmekanismer. De overordnede anvendelsesmetoder er:

1. *Flydende produkter:* instillering af væske i bughulen under eller efter operationen. Væsken absorberes løbende via lymfesystemet.
2. *Gelprodukter:* anvendelse af gelbaserede produkter i bughulen som beskyttende coating af serosa.

For begge metoder er den centrale virkningsmekanisme en fysisk adskillelse og mulighed for bevægelse mellem de påvirkede peritonealflader. Dette fænomen kaldes "hydroflotation", og danner baggrunden for den teoretiske adhærenceprofylakse. Flydende adhærenceforebyggende produkter udmærker sig ved deres evne til at kunne dække et større areal i bughulen sammenlignet med faste adhærenceforebyggende barriereprodukter, hvis virkning er begrænset til det område, hvorpå det appliceres. Derudover er behovet for effektiv flydende adhærenceprofylakse steget i takt med udbredelsen af laparoskopisk kirurgi, da faste barriereprodukter kan være sværere at introducere til abdomen gennem en trokars, og korrekt placering af et fast produkt kan være udfordrende ved laparoskopi.

Det bemærkes at vi i denne guideline kategoriserer interventionerne ift. den primære virkningsmekanisme, således at flydende barriereprodukter, der fungerer primært ved hydroflotation indgår i PICO 2, mens produkter med primær farmakologisk virkning indgår i PICO

3. For enkelte produkter er begge virkningsmekanismer dog i spil, men disse vil udelukkende blive gennemgået under det PICO som arbejdsgruppen har fundet mest relevant.

I nedenstående Tabel 1 er oplistet de flydende produkter som er anvendt i den inkluderede litteratur. I Appendiks 4 fremgår en mere fyldestgørende information om produkterne, deres virkningsmekanisme og eventuelle øvrige forhold.

<b>Tabel 1, Oversigt over flydende produkter og gel produkter</b>
<b>Flydende produkter</b>
Ringer-laktat
4% icodextrin (Adept)
Dextran
<b>Gel produkter</b>
Hyaluronsyre gel (HAG), herunder new cross-linked hyaluron-gel (NCH gel) og auto-krydslænket hyaluron (auto-krydslænket HAG)
Jernbundet hyaluronsyre gel (jernbundet HAG)
Spraybar barriere-gel baseret på dextrin polymer (Adblock)
Polyethylene oxide + carboxymethylcellulose viskoelastisk gel stabiliseret med calciumchlorid (PEO-CMC) (Oxiplex/AP Gel)
Polyethylenglycol (PEG) baserede gel
Stivelsesbaseret polysakkaridpulver (4DryField gel)
Poloxamer sol-gel (Mediclore)

#### *Kvalitet af evidens:*

Generelt bemærkes det at flere af studierne er små med helt ned til 10 inkluderede patienter. Nogle studier er dog veludførte med større antal randomiserede deltagere, blinding samt follow-up. De fleste studier anvender SLL til vurdering af incidens og sværhedsgrad af intrabdominale adhærencer (vha. forskellige scoringssystemer), mens andre studier anvender ultralyd (UL). Forskellige typer gynækologisk kirurgi er repræsenteret i de inkluderede studier (cysteresektion, myomektomi, endometriosekirurgi, adhærenceløsning, smertekirurgi, mm). Ingen af studierne har langtidsopfølgning med relevante kliniske outcomes som ileus, smerter, genindlæggelser og livskvalitet. Resultaterne i de inkluderede studier er vanskelige at sammenligne pga. forskellige interventioner, follow-up og adhærencegradering.

### *Gennemgang af evidens:*

I den systematiske litteratursøgning blev der identificeret i alt 35 studier, heraf tre SR's (1-3) og ni RCT'er (4-12). De resterende 23 studier var ligeledes RCT'er men indgik i de førstnævnte SR's og vil derfor blive gennemgået under disse (13,14,23-32,15-22).

Ifm. gennemlæsning af den inkluderede litteratur blev der identificeret og inkluderet yderligere 16 studier (25,33,42-47,34-41). Disse indgik ikke i den oprindelige litteratursøgning. To studier (7, 8) blev ekskluderet efter fuldtekstlæsning pga. manglende kontrolgruppe og relevante outcomes. Nedenfor gennemgås først de tre større SR's. Herefter vil de øvrige RCT-studier, som ikke er inkluderet i de større SR's gennemgås under overskrifterne "Flydende produkter, øvrige studier" og "Gelbaserede produkter, øvrige studier".

### **Systematisk Cochane review fra 2020**

I et systematisk Cochane review fra 2020 (2) gennemgås evidensen for anvendelsen af flydende adhærenceforebyggende produkter ved gynækologisk kirurgi overfor ingen behandling eller placebo. I alt blev 23 RCT'er inkluderet i metaanalysen.

#### *Flydende produkter vs. kontrol*

Syv RCT'er undersøgte anvendelse af flydende adhærenceforebyggende instillanter overfor ingen behandling (14,22,25,28,29,40,44). Af disse undersøgte tre studier 4% icodextrin (14,22,29), tre studier dextran (25,40,44) og et enkelt studie 0,4% hyaluronsyre (28).

Fire studier rapporterede incidensen af adhærencia ved SLL (25,28,29,40) og fire studier rapporterede mean adhesion score (MAS) (14,22,25,44). Tidspunktet for SLL varierede fra 8 dage til 16 uger postoperativt. Hyppigheden af graviditeter og levendefødte børn blev undersøgt i tre studier (25,40,44). Follow-up perioden var i mange tilfælde ikke angivet, men med hensyn til graviditet (25, 40, 44) var den rapporterede follow-up på op til 3 år.

Review'et fandt en signifikant reduktion af incidensen af adhærencia ved brug af adhærenceforebyggende instillanter sammenlignet med kontrol (OR = 0,34; 95%CI 0,22 til 0,55). Denne evidens blev vurderet at være af høj kvalitet. Oversat til klinisk praksis betyder ovenstående, at risikoen for at danne adhærencia efter kirurgi kan reduceres fra 85% til 54%–75% ved brug af adhærenceforebyggende instillanter. Med hensyn til MAS ved SLL blev der fundet lille eller ingen forskel sammenlignet med kontrolgruppen (Standardized Mean Difference (SMD) -0,06; 95%CI -0,20 til 0,09; p = 0,44) og kvaliteten af de inkluderede studier i denne analyse vurderes af moderat kvalitet. Analyserne vedrørende graviditet vurderes af moderat kvalitet og her fandt man umiddelbart ingen signifikant forskel på anvendelsen af adhærenceforebyggende instillanter for hhv. raten af levendefødte børn (OR = 0,67; 95%CI 0,29 til 1,58) og graviditetsraten (OR = 0,64; 95%CI 0,36 til 1,14) sammenlignet med kontrolgruppen. Tilsvarende blev der ikke fundet signifikant forskel på postoperative abdominalsmerter mellem grupperne (OR = 1,05; 95%CI 0,52 til 2,09).

### *Gelbaserede produkter vs. kontrol*

Tolv inkluderede RCT'er undersøgte anvendelsen af gelbaserede adhærenceforebyggende produkter. Følgende gelbaserede produkter blev undersøgt og sammenlignet med ingen behandling: auto-krydslænket HAG (16,26,46), PEO-CMC (15,24), hyaluronsyre + carboxymethylcellulose (31), PEG (17,19,20,45), dextran aldehyd + PEG (23) samt jernbundet HAG (21).

Seks studier undersøgte incidensen af postoperative adhærencia ved SLL (16,17,19-21,46) og fire studier rapporterede MAS (16,20,23,31). Kun et enkelt studie undersøgte graviditetsraten (26). Tidspunkt for SLL varierede fra 3 til 16 uger efter den primære operation. Follow-up var ikke angivet i de fleste studier, men formodes afsluttet umiddelbart efter SLL. Et enkelt studie fulgte dog patienterne i 2 år (26).

Resultaterne viste, at incidensen af adhærencia ved SLL efter behandling med adhærenceforebyggende gelprodukter blev reduceret signifikant sammenlignet med kontrolgruppen (OR = 0,26; 95%CI 0,12 til 0,57; p = 0,0015). Evidensen vurderes af høj kvalitet. Oversat til klinisk praksis betyder ovenstående, at risikoen for at danne adhærencia efter kirurgi kan reduceres fra 85% til 39%–75% ved brug af adhærenceforebyggende gelprodukter. Det vurderedes usikkert hvorvidt gelprodukter havde effekt på MAS ved SLL (SMD -0,24; 95%CI -0,55 til 0,08). Man kunne ikke på baggrund af det ene studie, der undersøgte graviditetsraten (26) påvise en effekt af adhærenceforebyggende gelprodukter (OR = 0,20; 95%CI 0,02 til 2,02; p = 0,127).

### *Flydende produkter vs. gelbaserede produkter*

Tre studier inkluderet i Cochrane review'et sammenlignede anvendelse af flydende produkter med gelbaserede adhærenceforebyggende produkter (4,32,47). To af disse undersøgte 0,5% jernbundet HAG vs. saltvand (4,47), og et studie undersøgte auto-krydslænket HAG vs. saltvand (32). Ingen studier sammenlignede gelprodukter med andre flydende produkter. Adhærencia blev evalueret ved SLL 6–12 uger efter den primære operation. Follow-up blev kun angivet i et studie (32), hvor studiet sluttede umiddelbart efter SLL.

Resultaterne viste at gelbaserede produkter reducerede incidensen af adhærencia signifikant vurderet ved SLL sammenlignet med flydende produkter (OR = 0,50; 95%CI 0,31 til 0,83; p = 0,007). Dog var der betydelig heterogenitet uden oplagt metodisk årsag, hvorfor evidensgraden nedgraderedes af forfatterne til moderat kvalitet. Ingen af de tre studier undersøgte graviditetsoutcomes.

I forhold til potentielle bivirkninger blev der ikke rapporteret bivirkninger ved brug af flydende produkter. Ingen af de inkluderede studier omhandlede gel-produkter eller gel vs. flydende produkter rapporterede om evt. bivirkninger.

Overordnet konkluderer man i review'et, at der mangler evidens om klinisk relevante outcomes som QoL, smerte, graviditet og langvarige adhærenciarelaterede komplikationer såsom ileus.

### **Systematisk Cochane review fra 2000**

Et Cochane review fra 2000 (3) undersøgte om brug af farmakologiske og flydende adhærenceforebyggende produkter ved gynækologisk kirurgi hos infertile patienter kunne forbedre graviditetsoutcomes og/eller reducere postoperative adhærencer.

I alt blev 10 RCT'er inkluderet, hvoraf fire (25,40,43,44) omhandlede flydende barriereprodukter. Studier vedrørende farmakologiske produkter gennemgås i PICO 3. Det flydende produkt, som blev undersøgt i nærværende Cochane review, var intraperitoneal dextran. På trods af at flere af studierne også er inkluderet i Cochane review'et fra 2020 gennemgås de nedenfor, da man i review'et fra 2020 gennemgik flydende produkter som en samlet gruppe og ikke opdelt efter produkttype.

#### *Dextran vs. kontrol*

Fire RCT'er (25,40,43,44) med i alt 425 deltagere sammenlignede effekten af intraperitoneal instillering af dextran (100–250 ml) med ringer-laktat eller saltvand inden lukning af abdomen. Incidensen af adhærencer blev vurderet ved SLL 2–12 uger postoperativt og follow-up varierede fra 3 måneder til 3 år. Graviditetsoutcome blev undersøgt i tre af studierne (25,40,44). Review'et konkluderede, at intraperitoneal vask med dextran ikke reducerede postoperative adhærencer eller forbedrede graviditetsoutcome (OR = 0,65; 95%CI 0,3 til 1,14).

### **Systematisk review af Farag et al.**

Et amerikansk review fra 2017 (1) med 52 inkluderede studier, inklusiv SR og metaanalyser, undersøgte adhærenceforebyggende tiltag ifm. gynækologisk laparoskopisk kirurgi heriblandt adhærenceløsende kirurgi. Primær outcome var defineret som forekomst af adhærencer ved SLL eller anden kirurgi, og sekundære outcomes i form af abdominal smerter, QoL, påvirket fertilitet, ileus og urinvejssymptomer. Follow-up var mellem 8 dage til 118 måneder. Nedenfor gennemgås de resultater fra review'et, som ikke allerede er rapporteret i de to større Cochane review's ovenfor.

#### *Flydende produkter*

Seks af de inkluderede studier i review'et omhandlede flydende produkter (14,22,29,38,39,48), hvoraf tre studier allerede er gennemgået i nærværende guideline. To af de resterende studier undersøgte instillering med 4% icodextrin vs. ringer-laktat (38,48), og et enkelt studie undersøgte instillering med ringer-laktat vs. ingen behandling (39).

I en inkluderet metanalyse fra 2013 (af tre studier) (38), fandt man ingen signifikant reduktion af adhærencer efter brug af 4% icodextrin sammenholdt med ringer-laktat, hverken i forhold til forekomst af adhærencer, adhærencescore, udbredelse eller graden af adhærencer.

I et inkluderet retrospektivt kohortestudie med brug af 4% icodextrinopløsning ifm. endometriosekirurgi fandt man, at der postoperativt hos 11% af patienterne opstod moderate til svære de-novo

adhæreencer og hos 33% opstod milde de-novo adhæreencer (48). Der blev ikke rapporteret resultater vedrørende en kontrolgruppe.

I en metaanalyse fra 1998 (39) blev brugen af peritonealvask med ringer-laktat undersøgt, og her fandt man en højere forekomst af de-novo adhæreencer ved brug af peritonealvask sammenlignet med ingen peritonealvask (75% vs. 28%;  $p = 0,00003$ ). Dog bør det bemærkes, at der for en del af deltagerne blev blandet heparin i instilleringsvæsken, hvilket kan have påvirket resultatet. Der er ikke rapporteret data for peritonealvask og fertilitetsoutcome.

### *Gelbaserede produkter*

Femten studier sammenlignede gelbaserede produkter med enten ingen intervention, ringer-laktat eller saltvand (6,15,16,19,20,23,24,26,30,32,35,37,46,49,50). Otte af disse studier indgik i de allerede inkluderede og gennemgåede Cochrane review's ovenfor (15,16,19,20,23,24,26,46). Af de resterende omhandlede fire studier HAG/auto-krydslænket HAG (32,37,49,50), et studie PEO gel (30), et studie PEG spray (35) og et studie dextrin polymer gel (6).

Et af de inkluderede studier med metaanalyse af to RCT's med i alt 79 deltagere fandt at ifm. laparoskopisk myomektomi blev forekomsten af adhæreencer signifikant reduceret ved brug af auto-krydslænket HAG vs. ingen profylakse (OR = 0,25; 95%CI 0,098 – 0,628;  $p = 0,003$ ) (49). Lignende resultater blev fundet i et RCT af 43 patienter, som fik foretaget laparoskopisk endometriose-kirurgi. Her fandt man signifikant reduktion af adhæreencer efter brug af HAG (25% vs. 100%;  $p = 0,0005$ ) (50). I et større multicenter RCT med 215 deltagere sammenlignede man HAG med intraabdominal saltvand ifm. gynækologisk laparoskopisk kirurgi. Her fandt man lignende resultater, hvor gruppen med HAG havde signifikant lavere forekomst af adhæreencer (48,2% vs. 23,4%  $p < 0,001$ ) og færre med moderate til svære adhæreencer (9,8% vs. 27,7%  $p < 0,001$ ) (32). I et mindre studie med 50 deltagere fandt man tilsvarende resultater med signifikant reduktion af svære de-novo adhæreencer ved brug af HAG sammenlignet med ringer-laktat (31,8% vs. 54,6%;  $p = 0,05$ ) (37).

Et enkelt studie undersøgte PEO gel vs. ingen adhærenceprofylakse og fandt signifikant reduktion af adhærence-score ( $p < 0,01$ ) (30). Et andet studie viste, at PEG spray reducerede forekomst af adhæreencer med 71% ( $p = 0,048$ ) sammenlignet med ingen adhærenceprofylakse (35).

Et single-blindet RCT fra 2016 (6) undersøgte sikkerhed af spraybar barriere-gel baseret på dextrin polymer (Adblock-gel) vs. kontrol (ingen behandling) hos patienter med graviditetsønske. Studiet inkluderede 32 patienter planlagt til fertilitetsfremmende laparoskopisk myomektomi. Follow-up var op til 24 måneder postoperativt. Resultaterne viste ingen øget forekomst af bivirkninger eller uventede outcomes i interventionsgruppen.

På baggrund af ovenstående konkluderer man i review'et af Farag et al., at evidensen overordnet tyder på at adhærenceforebyggende produkter formodentligt nedsætter forekomsten af

adhærencer, men at der fortsat mangler evidens ift. klinisk relevante outcomes som smerter, QoL og fertilitetsoutcome.

### **Flydende produkter, øvrige studier**

#### *Ringer-laktat*

Et egyptisk RCT fra 2014 (5) med 52 patienter undersøgte, hvorvidt brug af postoperativ kontinuerlig intraperitoneal vask med ringer-laktat efter abdominal myomektomi førte til en reduktion af adhærencer. Behandlingsgruppen fik kontinuerlig peritonealvask i 48 timer postoperativt via to intraperitoneale dræn (ringer-laktat, hastighed 150 ml/t). Kontrolgruppen fik udelukkende intraoperativ skylning med ringer-laktat (500 ml).

Forekomsten af adhærencer blev undersøgt ved SLL 8–10 uger postoperativt og viste signifikant flere patienter uden adhærencer og signifikant reduceret sværhedsgrad af adhærencer i gruppen med kontinuerlig peritonealvask (48% vs. 19%;  $p = 0,007$ ) ( $2,1 \pm 0,5$  vs.  $4,8 \pm 1,4$ ;  $p = 0,02$ ). På trods af de umiddelbart positive fund skønnes ovenstående praksis at rejse en række øvrige problematikker og ikke være realistisk i en dansk klinisk kontekst.

### **Gelbaserede produkter, øvrige studier**

#### *Hyaluronsyre-baserede produkter*

I et blindet amerikansk RCT fra 2001 (4) undersøgte man, om peritonealvask med hhv. 300 ml jernbundet HAG vs. 300 ml ringer-laktat påvirkede forekomsten af adhærencer. Der blev inkluderet 265 patienter fordelt på hhv. 11 amerikanske og fem europæiske hospitaler. Ved den initiale planlagte laparotomi (indikation: myomektomi, cysteresektion endometriose, mm.) blev forekomsten af adhærencer vurderet. Operationen blev afsluttet med peritonealvask med jernbundet HAG eller ringer-laktat. Ved SLL 6–12 uger postoperativt blev forekomsten af adhærencer vurderet igen og resultaterne viste, at gruppen behandlet med jernbundet HAG havde signifikant færre og mindre alvorlige adhærencer sammenlignet med kontrolgruppen ( $6,38 \pm 4,88$  vs.  $7,72 \pm 5,37$ ;  $p = 0,034$  og  $0,51 \pm 0,46$  vs.  $0,76 \pm 0,64$ ;  $p = 0,001$ ).

Forekomst af eventuelle bivirkninger blev også vurderet i forbindelse med SLL og ved præ- og postoperative blodprøver, uden at der kunne konstateres forskel mellem grupperne. Dog bemærkes det, at det anvendte produkt (Intergel) er taget af markedet efter publikation af studiet pga. rapportering af bivirkninger (51).

Et tyrkisk pilot-RCT (9) undersøgte effekt af NCH-gel på smerter og livskvalitetsparametre hos 60 patienter opereret for formodet dyb infiltrativ endometriose og persisterende smerteproblematik. Kontrolgruppen blev behandlet med sterilt saltvand. Follow-up var 3 og 6 måneder postoperativt med brug af Visual Analogue Scale (VAS), Endometriosis Health Profile (EHP-5) og Short Form for Mental and Physical Health. Studiet viste signifikant reduktion i smerteparametrene: dysmenore, dyskezi og dyspareuni, samt signifikant reduktion i samlet VAS-score 6 måneder postoperativt i gruppen behandlet med NCH-gel sammenlignet med saltvand. Ift EHP-5-score fandt man ikke forskel 3 måneder postoperativt men derimod signifikant forskel også i denne parameter ved 6

måneders kontrollen sammenlignet med kontrolgruppen ( $1,16 \pm 1,51$  p = 0,02). Forekomst af adhærencia blev ikke rapporteret i studiet. På trods af en forholdsvis lille studiepopulation er studiet veldesignet og velgennemført, hvorfor evidenskvaliteten vurderes høj.

#### *Stivelsesbaseret polysakkaridpulver (4DryField gel)*

Et tysk single-blindet RCT fra 2021 (11) undersøgte effekten af stivelsesbaseret polysakkaridpulver, som adhærenceforebyggelse sammenlignet med sterilt saltvand blandt 50 patienter opereret for dyb infiltrativ endometriose. SLL blev udført 3–16 uger postoperativt. De primære outcomes var incidens, sværhedsgrad og omfang af postoperative adhærencia. Sekundære outcomes var smerte (ikke-cyklus afhængige, dysmenore, dysuri, dyskezi og dyspareuni), komplikationer (sårheling og infektioner), re-operationer og graviditeter. Adhærencia blev vurderet ud fra American Fertility Society Score. Studiet viste en signifikant reduktion af den samlede adhærencescore på 85% i interventionsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen (2,2 vs. 14,2; p = 0,004). Incidens af adhærencia (antal afficerede sites) var ligeledes signifikant reduceret med 53% i interventionsgruppen (1,1 vs. 2,3 sites; p = 0,004). Studiets resultater er endnu præliminære, idet der er planlagt samlet 12 måneders follow-up. På trods af det forholdsvis lille antal inkluderede deltagere, tyder resultaterne fra studiet på en effekt af produktet. Dog bemærker forfatterne, at der er behov for yderligere studier med fokus på bl.a. optimal dosis af produktet i forhold til størrelsen af den peritoneale defekt.

Et andet tysk retrospektivt kohortestudie fra 2022 med 40 deltagere (12) undersøgte ligeledes effekten af stivelsesbaseret polysakkaridpulver og fandt signifikant reduktion af adhærencia efter adhærenceløsnende kirurgi på 75% sammenholdt med 0% i kontrolgruppen (p<0,001). Endvidere fandt man en reduktion af sværhedsgraden af adhærencia (p<0,001).

Studiets resultater må tolkes med forsigtighed pga. risiko for bias, da det ikke opgøres, hvem der graderer adhærenciaerne, og uklarhed om disse var blindede. For interventionsgruppen var tiden til SLL endvidere signifikant kortere end i kontrolgruppen (hhv. 1 til 56 uger vs. 2 til 103 uger; p = 0,004). Forfatterne angiver dog, at dette ikke burde påvirke resultaterne, men henvisning til evidens som beskriver, at adhærencia ikke burde dannes efter 3-5 dage postoperativt (helingstiden af læderet peritoneum) (34). Det bemærkes endvidere at anvendelse af stivelsesbaseret polysakkaridpulver gennemsnitligt forlængede operationstiden med 4 minutter i studiet.

#### *Poloxamer Sol-gel*

Et koreansk single-blindet RCT fra 2020 (10) undersøgte anvendelsen af poloxamer sol-gel (Mediclone) overfor hhv. kontrol og icodextrin 4%. I alt 178 patienter, som var planlagt til benigne gynækologiske indgreb, blev inkluderet, og follow-up var 4 uger. Det primære outcome var postoperativ adhærencedannelse evalueret ved transabdominal UL. Sekundære outcomes var defineret som adhærenciarelaterede symptomer i form af appetitløshed, opkastninger, mavesmerter og tiltaget abdominalomfang. Studiet viste signifikant lavere forekomst af adhærencia i poloxamer-gruppen sammenlignet med kontrolgruppen (7,9% vs. 21,1%; p = 0,040),



men derimod fandt man ingen forskel mellem poloxamer-gruppen og icodextrin-gruppen (7,9% vs. 13,8%;  $p = 0,299$ ). Overordnet fandt man ingen forskel mellem grupperne ift. de subjektive adhærencerelaterede symptomer eller bivirkninger.

Trods det randomiserede design var der signifikant flere åbne og længerevarende operationer i poloxamer sol-gel-gruppen sammenlignet med både kontrol- og icodextrin-gruppen, hvilket medfører risiko for bias. Samtidig må man overveje, hvor pålidelig UL er til at identificere intraabdominale adhærencer. På baggrund af ovenstående nedjusteres kvaliteten af evidensen til moderat.

*Resume af evidens*

*Evidensgrad*

<i><b>Flydende produkter</b></i>	
Overordnet viser metaanalyser af forskellige typer af flydende produkter, at anvendelse af peroperativ flydende instillanter reducerer forekomsten af postoperative adhærencer.	1a
Overordnet forbedrer anvendelsen af peroperativ flydende instillanter ved gynækologisk kirurgi nok ikke graviditetsrelaterede outcomes eller reducerer postoperative smerter.	2b
Peroperativ instillering med 4% icodextrin reducerer formodentlig ikke forekomsten af postoperative adhærencer.	2a
Peroperativ instillering af dextrans reducerer ikke forekomsten af postoperative adhærencer og medfører ikke forbedring af postoperative graviditetsoutcomes.	1a
Postoperativ kontinuerlig peritonealvask med ringer-laktat i 48 timer reducerer sandsynligvis incidensen og sværhedsgraden af postoperative de-novo adhærencer.	2a
Peritonealvask med jern-bundet hyaluronsyre reducerer sandsynligvis forekomsten, sværhedsgraden og omfanget af postoperative adhærencer.	1b
<i><b>Gelbaserede produkter</b></i>	
Overordnet viser metaanalyser af forskellige typer gelbaserede produkter, at anvendelsen reducerer forekomsten af postoperative adhærencer ved gynækologisk kirurgi.	1a

Hyaluronbaserede gelprodukter reducerer sandsynligvis forekomsten og sværhedsgraden af postoperative adhærencer men eventuel effekt på langt sigt og graviditetsrelaterede outcomes er usikker.	1b
Hyaluronsyrebaserede gelprodukter reducerer sandsynligvis dysmenore, dyskezi og dyspareuni hos patienter opereret for dyb infiltrativ endometriose og persisterende smerteproblematik i op til 6 måneder postoperativt. Længerevarende effekter er ikke undersøgt.	1b
Anvendelsen af stivelsesbaseret polysakkaridpulver ved gynækologisk endometriosekirurgi og i forbindelse med adhærenceløsende kirurgi reducerer muligvis forekomst og sværhedsgrad af hhv de-novo og gendannede adhærencer postoperative.	2b
Poloxamer sol-gel reducerer muligvis risikoen for postoperative adhærencer vurderet ved UL, men formodentlig ikke subjektive adhærencerelaterede outcomes såsom postoperative smerter.	2b
<b><i>Flydende produkter sammenlignet med gelbaserede produkter</i></b>	
Anvendelse af gelbaserede adhærenceforebyggende produkter reducerer sandsynligvis incidensen af postoperative adhærencer efter gynækologisk kirurgi sammenlignet med anvendelse af peritonealvask med saltvand/ringerlaktat. Der findes ikke evidens vedrørende sammenligning mellem gel og øvrige flydende produkter.	2a

#### **Skadelige effekter:**

I den gennemgåede litteratur er der ikke fundet øget forekomst af bivirkninger eller skadelige effekter ved brug af flydende adhærenceforebyggende produkter. Dog bemærkes at jernbundet HAG i form af produktet Intergel ikke længere er tilgængelig på markedet pga. øget forekomst af bivirkninger (51). Producenten trak produktet af markedet omkring 2003, og alle inkluderede studier er udført før dette tidspunkt. På baggrund heraf skønnes det ikke relevant at komme med kliniske rekommandationer i forhold til jernbundet HAG. For produktet Adept, som indeholder 4% icodextrin, bemærkes, at dette udelukkende er godkendt til laparoskopisk gynækologisk kirurgi, da anvendelse i anden sammenhæng har vist relation til kompromitteret sårheling, fisteldannelse og anastomoselækage (52).

I forhold til de gelbaserede produkter findes også produkter, som gennem tiden er trukket af markedet på grund af skadelige effekter (53). Flere studier (1) beskriver brug af gelbaserede produkter, som ikke er godkendt til klinisk brug af det amerikanske *Food and Drug Administration*.

Det er for nuværende uvist, hvor mange af de undersøgte produkter, der er godkendt til klinisk brug i Europa.

I et af de inkluderede studier vurderes instillering af væske via intraabdominale dræn i 48 timer postoperativt. Denne intervention skønnes blandt andet potentielt at øge risiko for infektion, øge risiko for tromboembolier og forlænge indlæggelsestid og er på denne baggrund ikke umiddelbart klinisk relevant.

I et af de inkluderede studier (36) fandt man gennemsnitlig forlænget operationstid på 4 minutter ved brug af stivelsesbaseret polysakkaridpulver, hvilket skønnes uden betydning i klinisk praksis.

#### *Andre overvejelser:*

Ingen studier belyser langtidsfølger hvad angår effekt og bivirkninger til produkterne. Klinisk relevante langtidsfølger som smerter og ileus er vigtige at få belyst i fremtidige studier.

#### *Kliniske rekommandationer*

#### *Styrke*

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
<b>Overordnet</b>	
Generelt bør man specielt hos patienter i høj risiko for adhærencedannelse i forbindelse med kirurgiske procedure (f.eks. infektion, endometriose, større kirurgiske traumer, mm) overveje peroperativ anvendelse af adhærenceforebyggende produkter.	D
<b>Flydende produkter</b>	
Anvend umiddelbart ikke flydende produkter med henblik på at nedsætte risikoen for adhærencedannelse eller forbedre langtidseffekt mål, da flere produkter er taget af markedet og effekten af de øvrige produkter skønnes usikker eller ikke relevant i en dansk klinisk kontekst.	B
Anvend umiddelbart ikke peroperative flydende 4% icodextrin som adhærenceforebyggelse da effekten skønnes usikker.	B
Anvend ikke dextran som adhærenceprofylakse i forbindelse med gynækologisk kirurgi.	A

Anvend umiddelbart ikke postoperativ kontinuerlig peritonealvask med ringer-laktat da denne behandling ikke vurderes relevant i en dansk klinisk kontekst.	B
<b><i>Gelbaserede produkter</i></b>	
Overvej at anvende peroperativ gelbaserede produkter i forbindelse med gynækologisk kirurgi for at nedsætte risikoen for postoperative adhærencer. Dette skal dog sammenholdes med, at effekten på kliniske relevante langtidseffekt mål inklusiv graviditetsrelaterede effektmål er usikker.	B/C
Ved anvendelse af gelbaserede adhærenceforebyggende produkter bør man vælge en hyaluronbaseret gel, herunder produkter med øget absorptionstid, der har det højeste evidensniveau i litteraturen.	A
Overvej kraftigt at anvende et hyaluronsyrebaseret gelprodukt, herunder new cross-linked hyaluron-gel, i forbindelse med operation for dyb infiltrativ endometriose og persisterende smerteproblematik for at nedsætte risikoen for postoperativ forekomst af dysmenore, dyskezi og dyspareuni.	B

## Referencer

1. Farag S, Padilla PF, Smith KA, Sprague ML, Zimberg SE. Management, Prevention, and Sequelae of Adhesions in Women Undergoing Laparoscopic Gynecologic Surgery: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018 Nov;25(7):1194–216.
2. Ahmad G, Thompson M, Kim K, Agarwal P, Mackie F, Dias S, et al. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(7).
3. Watson A, Vandekerckhove P, Lilford R. Subfertility: Pelvic Surgery: Pharmacological and liquid adjuncts to prevent adhesions (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2).
4. Johns DB, Keyport GM, Hoehler F, diZerega GS, Intergel Adhesion Study Group. Reduction of postsurgical adhesions with Intergel adhesion prevention solution: a multicenter study of safety and efficacy after conservative gynecologic surgery. *Fertil Steril*. 2001 Sep;76(3):595–604.
5. Abu-Elhasan AM, Abdellah MS, Hamed HO. Safety and efficacy of postoperative continuous intra-peritoneal wash with lactated Ringer's for minimizing post-myomectomy pelvic adhesions: a pilot clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Dec;183:78–82.



6. Cezar C, Tchartchian G, Korell M, Ziegler N, Senshu K, De Wilde MS, et al. Long term follow-up concerning safety and efficacy of novel adhesion prophylactic agent for laparoscopic myomectomy in the prospective randomized ADBEE study. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 Aug;35:97–112.
7. Chaichian S, Saadat Mostafavi SR, Mehdizadehkashi A, Najmi Z, Tahermanesh K, Ahmadi Pishkuhi M, et al. Hyaluronic acid gel application versus ovarian suspension for prevention of ovarian adhesions during laparoscopic surgery on endometrioma: a double-blind randomized clinical trial. *BMC Womens Health.* 2022 Dec 11;22(1):33.
8. Diamond MP, Korell M, Martinez S, Kurman E, Kamar M. A prospective, controlled, randomized, multicenter, exploratory pilot study evaluating the safety and potential trends in efficacy of Adhexil. *Fertil Steril.* 2011 Mar;95(3):1086–90.
9. Ekin M, Kaya C, Erdoğan ŞV, Bahçeci E, Baghaki S, Yaşar L. The effect of new cross linked hyaluronan gel on quality of life of patients after deep infiltrating endometriosis surgery: a randomized controlled pilot study. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2021 Feb 17;41(2):263–8.
10. Kim YI, Lee M, Kim SI, Seol A, Lee EJ, Kim HS, et al. A Randomized Controlled Trial of Thermo-Sensitive Sol–Gel Anti-Adhesion Agent after Gynecologic Surgery. *J Clin Med.* 2020 Jul 16;9(7):2261.
11. Krämer B, Andress J, Neis F, Hoffmann S, Brucker S, Kommos S, et al. Adhesion prevention after endometriosis surgery — results of a randomized, controlled clinical trial with second-look laparoscopy. *Langenbeck's Arch Surg.* 2021 Sep 26;406(6):2133–43.
12. Ziegler N, De Wilde RL. Reduction of adhesion formation after gynaecological adhesiolysis surgery with 4DryField PH – a retrospective, controlled study with second look laparoscopies. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2022 May 19;42(4):658–64.
13. Borghese G, Raffone A, Raimondo D, Saccone G, Travaglino A, Degli Esposti E, et al. Adhesion barriers in laparoscopic myomectomy: Evidence from randomized clinical trials. *Int J Gynecol Obstet.* 2021 Mar 8;152(3):308–20.
14. Brown CB, Luciano AA, Martin D, Peers E, Scrimgeour A, diZerega GS. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study. *Fertil Steril.* 2007 Nov;88(5):1413–26.
15. Lundorff P, Donnez J, Korell M, Audebert AJM, Block K, diZerega GS. Clinical evaluation of a viscoelastic gel for reduction of adhesions following gynaecological surgery by laparoscopy in Europe. *Hum Reprod.* 2005 Feb 1;20(2):514–20.
16. Mais V, Bracco GL, Litta P, Gargiulo T, Melis GB. Reduction of postoperative adhesions with an auto-crosslinked hyaluronan gel in gynaecological laparoscopic surgery: a blinded, controlled, randomized, multicentre study. *Hum Reprod.* 2006 May 1;21(5):1248–54.
17. Mettler L, Audebert A, Lehmann-Willenbrock E, Jacobs V., Schive K. New Adhesion Prevention Concept in Gynecological Surgery. *JSLs.* 2003;7:207–9.
18. Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Shimanuki H, Kumakiri J, Kinoshita K. Adhesion-Prevention Effects of Fibrin Sealants After Laparoscopic Myomectomy as Determined by Second-Look



- Laparoscopy: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *J Reprod Med.* 2005 Aug;50(8):571–7.
19. Tchartchian G, Hackethal A, Herrmann A, Bojahr B, Wallwiener C, Ohlinger R, et al. Evaluation of SprayShield™ Adhesion Barrier in a single center: randomized controlled study in 15 women undergoing reconstructive surgery after laparoscopic myomectomy. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Oct 30;290(4):697–704.
  20. ten Broek RPG, Kok-Krant N, Verhoeve HR, van Goor H, Bakkum EA. Efficacy of polyethylene glycol adhesion barrier after gynecological laparoscopic surgery. *Gynecol Surg.* 2012 Feb 9;9(1):29–35.
  21. Thornton MH, Johns BD, Campeau JD, Hoehler F, diZerega GS. Clinical evaluation of 0,5% ferric hyaluronate adhesion prevention gel for the reduction of adhesions following peritoneal cavity surgery: open-label pilot study. *Hum Reprod.* 1998 Feb;13(6):1480–5.
  22. Trew G, Pistofidis G, Pados G, Lower A, Mettler L, Wallwiener D, et al. Gynaecological endoscopic evaluation of 4% icodextrin solution: a European, multicentre, double-blind, randomized study of the efficacy and safety in the reduction of de novo adhesions after laparoscopic gynaecological surgery. *Hum Reprod.* 2011 Aug 1;26(8):2015–27.
  23. Trew GH, Pistofidis GA, Brucker SY, Krämer B, Ziegler NM, Korell M, et al. A first-in-human, randomized, controlled, subject- and reviewer-blinded multicenter study of Actamax™ Adhesion Barrier. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Feb 14;295(2):383–95.
  24. Young P, Johns A, Templeman C, Witz C, Webster B, Ferland R, et al. Reduction of postoperative adhesions after laparoscopic gynecological surgery with Oxiplex/AP gel: a pilot study. *Fertil Steril.* 2005 Nov;84(5):1450–6.
  25. Buttram C, Adhesion Study Group. Reduction of postoperative pelvic adhesions with intraperitoneal 32% dextran 70: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 1983 Jun 16;40(5).
  26. Cheong Y, Bailey S, Forbes J. Randomized Controlled Trial of Hyalobarrier® Versus No Hyalobarrier® on the Ovulatory Status of Women with Periovarian Adhesions: A Pilot Study. *Adv Ther.* 2017 Jan 29;34(1):199–206.
  27. Diamond MP, Luciano A, Johns DA, Dunn R, Young P, Bieber E. Reduction of postoperative adhesions by N,O-carboxymethylchitosan: a pilot study. *Fertil Steril.* 2003 Sep;80(3):631–6.
  28. Diamond MP, The Sepracoat Adhesions Study Group. Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Sepracoat (HAL-C) solution: a prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multicenter study. *Fertil Steril.* 1998 Jun;69(6):1067–74.
  29. diZerega G, Verco S, Young P, Kettel M, Kobak W, Martin D, et al. A randomized, controlled pilot study of the safety and efficacy of 4 % icodextrin solution in the reduction of adhesions following laparoscopic gynaecological surgery. *Hum Reprod.* 2002;17(4):1031–8.



30. diZerega GS, Coad J, Donnez J. Clinical evaluation of endometriosis and differential response to surgical therapy with and without application of Oxiplex/AP\* adhesion barrier gel. *Fertil Steril*. 2007 Mar;87(3):485–9.
31. Fossum GT, Silverberg KM, Miller CE, Diamond MP, Holmdahl L. Gynecologic use of Sepraspay Adhesion Barrier for reduction of adhesion development after laparoscopic myomectomy: a pilot study. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):487–91.
32. Liu C, Lu Q, Zhang Z, Xue M, Zhang Y, Zhang Y, et al. A Randomized Controlled Trial on the Efficacy and Safety of a New Crosslinked Hyaluronan Gel in Reducing Adhesions after Gynecologic Laparoscopic Surgeries. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Jul;22(5):853–63.
33. Hosie K. Fluid Dynamics in Man of an Intraperitoneal Drug Delivery Solution: 4% Icodextrin. *Drug Deliv*. 2001 Jan 29;8(1):9–12.
34. Diamond MP. Incidence of Postsurgical Adhesions. In: *Peritoneal Surgery*. New York, NY: Springer New York; 2000. p. 217–20.
35. Johns DA, Ferland R, Dunn R. Initial Feasibility Study of a Sprayable Hydrogel Adhesion Barrier System in Patients Undergoing Laparoscopic Ovarian Surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2003 Aug;10(3):334–8.
36. Raimondo D, Raffone A, Saccone G, Travaglino A, Degli Esposti E, Mastronardi M, et al. Cellulose absorbable barrier for prevention of de-novo adhesion formation at the time of laparoscopic myomectomy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Feb;245:107–13.
37. Litta P, Pluchino N, Freschi L, Borgato S, Angioni S. Evaluation of adhesions after laparoscopic myomectomy using the Harmonic Ace and the auto-crosslinked hyaluronan gel vs Ringer's lactate solution. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013;40(2):210–4.
38. Mackie FL, Dias S, Watson A, Ahmad G. A meta-analysis of the use of 4 % icodextrin solution to prevent adhesion formation after gynaecological surgery. *Gynecol Surg*. 2013 Feb 1;10(1):5–10.
39. Wiseman DM, Trout JR, Diamond MP. The rates of adhesion development and the effects of crystalloid solutions on adhesion development in pelvic surgery. *Fertil Steril*. 1998 Oct;70(4):702–11.
40. Jansen RPS. Failure of intraperitoneal adjuncts to improve the outcome of pelvic operations in young women. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Oct;153(4):363–71.
41. Jansen RP. Failure of peritoneal irrigation with heparin during pelvic operations upon young women to reduce adhesions. *Surg Gynecol Obstet*. 1988 Feb;166(2):154–60.
42. Jansen RP. Controlled clinical approaches to investigating the prevention of peritoneal adhesions. *Prog Clin Biol Res*. 1990;358:177–92.
43. Rosenberg SM, Board JA. High-molecular weight dextran in human infertility surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Feb;148(4):380–5.

44. Larsson B, Lalos O, Marsk L, Tronstad S-E, Bygdeman M, Pehrson S, et al. Effect of Intraperitoneal Instillation of 32% Dextran 70 on Postoperative adhesion Formation after tubal surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1985 Jan;64(5):437–41.
45. Mettler L, Hucke J, Bojahr B, Tinneberg H-R, Leyland N, Avelar R. A safety and efficacy study of a resorbable hydrogel for reduction of post-operative adhesions following myomectomy. *Hum Reprod.* 2008 May 1;23(5):1093–100.
46. Pellicano M, Bramante S, Cirillo D, Palomba S, Bifulco G, Zullo F, et al. Effectiveness of autocrosslinked hyaluronic acid gel after laparoscopic myomectomy in infertile patients: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril.* 2003 Aug;80(2):441–4.
47. Lundorff P, van Geldorp H, Tronstad SE, Lalos O, Larsson B, Johns DB, et al. Reduction of post-surgical adhesions with ferric hyaluronate gel: a European study. *Hum Reprod.* 2001 Sep;16(9):1982–8.
48. Kössi J, Julkunen K, Setälä M, Luostarinen M. Adhesion-related readmissions after surgery for deep endometriosis with the use of icodextrin—long-term results. *Gynecol Surg.* 2016 May 4;13(2):97–102.
49. Mais V, Cirronis MG, Peiretti M, Ferrucci G, Cossu E, Melis GB. Efficacy of auto-crosslinked hyaluronan gel for adhesion prevention in laparoscopy and hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Jan;160(1):1–5.
50. Koninckx PR, Corona R, Timmerman D, Verguts J, Adamyan L. Peritoneal full-conditioning reduces postoperative adhesions and pain: a randomised controlled trial in deep endometriosis surgery. *J Ovarian Res.* 2013;6(1):90.
51. Meadows M. MedWatch: managing risks at the FDA. Vol. 37, FDA consumer. 2003. p. 10–1.
52. Baxter. Adept. <https://globaladvancedsurgery.baxter.com/adeptr>.
53. Diamond MP, The Seprafilm Adhesion Study Group. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. *Fertil Steril.* 1996 Dec;66(6):904–10.
54. He H, Liu D, Ince C. Colloids and the Microcirculation. *Anesth Analg.* 2018 May;126(5):1747–54.
55. Bergqvist D, Arfors K-E. Effect of Dextran and Hyaluronic Acid on the Development of Postoperative Peritoneal Adhesions in Experimental Animals. *Eur Surg Res.* 1977;9(5):321–5.
56. Lin C-C, Anseth KS. PEG Hydrogels for the Controlled Release of Biomolecules in Regenerative Medicine. *Pharm Res.* 2009 Mar 18;26(3):631–43.



### PICO 3

#### **Klinisk spørgsmål: Kan farmakologisk adhærenceforebyggende behandling nedsætte risikoen for postoperative intraabdominale adhærencer efter gynækologisk kirurgi?**

**Population:** Patienter, der får foretaget benign intraabdominal gynækologisk kirurgi (laparotomi eller laparoskopi).

**Intervention:** Brug af farmakologiske adhærenceforebyggende midler præ-, per- eller postoperativt.

**Comparison:** Patienter, som får foretaget benign intraabdominal gynækologisk indgreb uden brug af adhærenceforebyggende produkter.

**Outcomes:** Postoperative abdominale smerter, forekomst af adhærencer ved SLL, ileus, reoperationer, infertilitet (subfertilitet), graviditetsrate, abortrate, forekomst af ektopiske graviditeter, QoL og uønskede bivirkninger.

#### *Indledning:*

Ved adhærenceforebyggende farmakologiske produkter forstås medikamenter, som enten gives systemisk, intraperitonealt eller ved hydrotubation i forbindelse med intraabdominal kirurgi, med det formål at nedsætte risikoen for nyopståede eller gendannede adhærencer. Ved gennemgang af litteraturen har nærværende guideline fundet studier, der fokuserer på følgende farmakologiske produkter: Steroid, promethazine, noxytioline, rekombinant plasminogen aktivator, heparin og gonadotrop releasing hormone agonist (GnRH-a).

#### Hvordan kan interventionen fungere

- Steroider: ved steroid forstås et glykokortikoid (dexamethason, prednisolon, etc.), som efterligner effekten af kroppens naturlige kortisol. Glykokortikoid har en antiinflammatorisk effekt. Kirurgiske vævstraumer fremkalder et inflammatorisk respons, der i visse tilfælde kan medføre dannelse af adhærencer. Administration af steroider, enten intraperitonealt, systematisk eller via hydrotubation, forventes at reducere det inflammatoriske respons, hvilket teoretisk set kan mindske adhærencedannelse.
- Promethazine: er et førstegenerations antihistamin. Et kirurgisk traume initierer en inflammatorisk respons, der forårsager en øget karpermeabilitet og resulterer i dannelse af eksudat i det berørte område. Dette eksudat spiller en afgørende rolle i fibrose- og adhærencedannelse. Der foreligger en hypotese om, at histamin har en central funktion som mediator for den forøgede vaskulære permeabilitet efter traume, og heraf af at antihistamin kan mindske vaskulær permeabilitet og reducere dannelse af postoperative adhærencer.

- Noxytioline: fungerer som antibiotika.
- Rekombinant plasminogen aktivator (r-PA): er en oprenset form for human vævs plasminogen aktivator (tPA), der accelerer fibrinolyse. Det formodes, at en posttraumatisk insufficiens i peritoneal fibrinolytisk aktivitet, forårsaget af et fald i tPA og en stigning i plasminogen aktivatorhæmmerne (PAI-1 og PAI-2), tillader det aflejrede fibrin at blive organiseret i permanente adhæreencer (1). Desuden er PAI-1 kendt for at mediere inflammation og profibrotiske forandringer, der er afgørende for postoperativ vævsreparation og sårheling (2).
- Heparin: virker ved at binde sig til visse faktorer i blodet og derved hæmme dets evne til at koagulere.
- GnRH-a: kan virke ved at reducere østrogen-relaterede vækstfaktorer, fremme fibroblast-celler og accelerer fribrinolysen. Den øgede fibrinolyse menes at være relateret til et reduceret niveau af PAI (se ovenfor) (2). Desuden kan GnRH-a medvirke til fibromskrumpling, som teoretisk kan reducere omfanget af læderet peritoneum ved myomektomi.

#### *Kvalitet af evidens:*

I den systematiske litteratursøgning er der i alt identificeret syv studier, heraf tre SR's (3,4,5) og tre RCT'er (2,6,7) samt en klinisk guideline fra Canada (8). Et enkelt RCT (6) er inkluderet i flere af de SR's og vil udelukkende blive gennemgået under disse. De fleste studier rapporterer adhæreencer ved SLL som outcome, og der anvendes forskellige scoringssystemer til gradering af adhæreencerne. Ingen af studierne har langtidsopfølgning med relevante kliniske outcomes som smerter, ileus eller livskvalitet.

Generelt bemærkes det at studierne er små, og evidensen er derfor sparsom.

#### *Gennemgang af evidens:*

##### **Steroid**

To SR's (4,5), heraf et Cochrane review (5), inkluderede de samme seks RCT'er. Fem af disse studier undersøgte postoperativ adhærencedannelse, mens fire studier undersøgte fertilitetsoutcome. Fem af studierne undersøgte steroid ved laparoskopi og et studie undersøgte steroid ved laparotomi. Administrationsmåden varierede mellem systemisk steroid, intraperitoneal steroid og steroid administreret ved hydrotubation. Fire studier sammenlignede steroidbehandling med ingen steroidbehandling, mens to studier sammenlignede steroidbehandling administreret efter forskellige regimer. I metaanalysen fandtes ingen forskel for

hhv. fødselsrate (OR = 0,65; 95%CI 0,3 – 1,6), graviditetsrate (OR = 1,1; 95%CI 0,7 – 1,6), antal spontane aborter (OR = 0,91; 95%CI 0,3 – 2,7) eller ektopiske graviditeter (OR = 1,04; 95%CI 0,3 – 3,2). Cochrane review'et fandt således ingen effekt af steroid på graviditetsrelaterede outcomes. I forhold til adhærencia vurderet ved SLL fandt et enkelt studie inkluderet i review'et (9), at intraperitoneal steroid medførte hhv. reduceret forekomst af adhærencia samt forbedring i adhærencia score (OR = 14,96; 95%CI 5,6 – 39,8 og OR = 24,7; 95%CI 7,4 – 82,8). Ligeledes fandt man at intraperitoneal steroid medførte signifikant mindre forværring af eksisterende adhærencia (OR = 0,14; 95%CI 0,1 – 0,3). I det ene SR (5) sammenlignede man effekten af de forskellige steroidbehandlinger på tværs af studierne ved at beregne den procentvise forbedring af adhærencia score. Resultaterne viste en forbedring af adhærencia score ved alle steroidbehandlinger med den største forbedring ved administration intraperitonealt. Dog har studierne vurderet graden af adhærencia ud fra forskellige scoringsmetoder, og det er derfor svært at sammenligne effekten af steroid ud fra administrationsformen. Kvaliteten af evidensen vurderes moderat til lav grundet små studier samt høj grad af heterogenitet, hvor også administrationsmåden varierede studierne i mellem. Samlet konkluderes der i Cochrane review'et, at steroid har en positiv effekt i forhold til forebyggelse af adhærencia. Modsat finder man dog ikke, at der er evidens for, at steroid har effekt på graviditetsoutcomes.

Et andet systematisk Cochrane review (3), inkluderede fire RCT'er, som alle er repræsenteret og gennemgået i ovennævnte review's (4,5).

### **Promethazine**

Tre SR's (3,4,5) inkluderede det samme australske RCT fra 1990 (10), som sammenlignede promethazine med ingen behandling i forhold til adhærencia efter laparoskopisk fertilitetskirurgi. Treoghalvfems patienter undergik åben mikrokirurgi grundet adhærencia i det lille bækken, endometriose eller begge dele. Patienterne blev randomiseret til enten systemisk promethazine (50 mg oral 6 timer præoperativt og 50 mg intramuskulært perioperativt) eller ingen behandling. Ved SLL fandt man ikke signifikant forværring af adhærencia (OR = 0,59; 95%CI 0,25 – 1,42;  $p = 0,24$ ) eller signifikant bedring af allerede eksisterende adhærencia (OR = 0,56; 95%CI 0,22 – 1,43;  $p = 0,22$ ). De tre SR's konkluderede enslydende, at der ikke var tilstrækkelig evidens for en effekt af promethazin som adhærenceforebyggende produkt. Det nævnte RCT blev vurderet som værende af lav kvalitet.

### **Noxytioline**

Tre SR's (3,4,5) inkluderede det samme franske multicenter double-blindede RCT. Her blev inkluderet 126 infertile patienter, med allerede eksisterende adhærencia, som var planlagt til åben gynækologisk mikrokirurgi. Patienterne blev randomiseret til intraperitoneal noxytioline eller ingen behandling. Der blev foretaget SLL hos 87 patienter 3–6 måneder postoperativt, og her fandt man ingen signifikant forskel mellem de to grupper i forhold til hverken forværring af adhærencia (OR = 0,55; 95 %CI 0,2 – 1,2;  $p = 0,32$ ), graviditetsrate indenfor 36 måneder (126

patienter) (OR = 0,66; 95%CI 0,3 – 1,5; p = 0,31) eller forekomst af ektopiske graviditeter (33 patienter) (OR = 4,91; 95%CI 0,5 – 53,3; p = 0,19).

Evidensen af studiet vurderes at være af lav kvalitet grundet få deltagere, brede konfidensintervaller, dårlig rapportering af undersøgelsesmetode, samt at man ikke kunne rekruttere det tilsigtede antal deltagere ud fra power-beregning.

### **Heparin**

De tre tidligere nævnte SR's (3,4,5) inkluderede samme australske RCT fra 1988, der sammenlignede brug af peroperativ intraperitoneal heparin og ringer-laktat vs. ringer-laktat alene. Studiet inkluderede 92 infertile patienter, der var planlagt til åben gynækologisk mikrokirurgi. Tooghalvtreds patienter med allerede eksisterende adhærencer eller endometriose modtog peroperativ systemiske steroidbehandling uafhængigt af forsøget. Endvidere modtog de første 46 deltagere intraperitoneal steroid, hvorefter denne praksis blev stoppet pga. mistanke om skadelige bivirkninger. SLL 12 dage postoperativt viste ingen signifikant forbedring eller forværring af adhærencer (hhv. OR = 0,87; 95%CI 0,3 – 2,4; p = 0,78 og OR = 1,27; 95%CI 0,6 – 2,9; p = 0,57). På baggrund af de meget brede konfidensintervaller kan man ikke udtale sig om en evt. effekt. Samtidig bemærkes at flere af patienterne uafhængig af randomiseringen modtog steroidbehandling, hvilket også kan have påvirket resultaterne. Samlet vurderes kvaliteten af evidensen meget lav.

Desuden blev der ved litteratursøgningen fundet et multicenter RCT (7) fra Canada, der undersøgte heparin kombineret med ORC vs. ORC alene. Der blev inkluderet 40 patienter planlagt til åben adhærenceløsning og/eller cystektomi. Der blev foretaget SLL 10 dage til 16 uger postoperativt, hvor man fandt adhærencedannelse hos 17,5% vs. 30% hos kontrolgruppen (p = 0,36). Ligeledes fandt man ingen forskel ift sværhedsgraden af adhærencer (p = 0,22).

### **GnRH-a**

Det systematisk Cochrane review fra 2020 (3) inkluderede et single-blindet RCT fra USA, der undersøgte effekten af GnRH-a vs. placebo. Der blev inkluderet 18 patienter planlagt til åben myomektomi. Deltagerne blev behandlet med 3 måneders præoperative injektioner af GnRH-a eller tilsvarende placebo-injektioner. Der blev foretaget SLL indenfor fire uger efter den sidste injektion, hvor udbredelsen af adhærencer blev vurderet. Man fandt ingen statistiske signifikante forskelle ift adhærencedannelsen mellem grupperne. Studiet var meget lille og med flere potentielle bias og blev på denne baggrund vurderet af meget lav kvalitet.

Et andet RCT (2) fra Italien undersøgte ligeledes effekten af GnRH-a vs. placebo ifm. åben myomektomi. Der blev inkluderet 32 infertile patienter, som blev randomiseret til 3 måneders præoperative injektioner med GnRH-a vs. placebo-injektioner. Der blev foretaget SLL indenfor 4 uger efter sidste behandling og resultaterne viste følgende:

- Forekomst af adhærener: 46,7% vs. 88,2% p = 0,014
- Forekomst af svære adhærener: 28,6% vs. 80%; p = 0,032
- Udbredelse af adhærener i mere end 2/3 af de ramte organer: 0% vs. 46,7 %; p = 0,39

Studiet var med få deltagere samt høj risiko for bias, og kvaliteten af evidensen vurderes lav.

### Rekombinant plasminogen aktivator (r-PA)

I Cochrane review'et fra 2020 (3) inkluderede man et enkelt single-blindet pilot RCT fra Holland, der sammenlignede brug af intraperitoneal r-PA + ringer laktat vs. ringer laktat alene. Der blev inkluderet 25 patienter planlagt til åben myomektomi. Der blev foretaget SLL 8 dage postoperativt, hvor man ikke fandt forskel i forekomsten af adhærener mellem grupperne. Studiet var lille og med moderat risiko for bias, hvorfor kvaliteten vurderes lav.

I studiet diskuteres det om den manglende effekt af r-PA kunne skyldes en for lav dosis, idet tidligere eksperimentelle studier angiveligt har vist effekt af r-PA på forebyggelse af adhærener. I nærværende guideline er der ikke identificeret studier, som undersøger højere r-PA-dosis.

### Resume af evidens

### Evidensgrad

Resume af evidens	Evidensgrad
<p><b>Steroid</b></p> <p>Anvendelse af steroid reducerer sandsynligvis forekomsten og gendannelsen af postoperative adhærener ved gynækologisk kirurgi (laparoscopi + laparotomi). Baseret på den tilgængelige evidens synes det vanskeligt at vurdere den optimale administrationsmåde og dosis, da adhærener vurderes forskelligt i litteraturen og derfor dårligt kan sammenlignes.</p> <p>Steroid påvirker formodentlig ikke fertilitetsrelaterede outcomes.</p> <p>Forlænget sårheling og eufori er rapporteret som bivirkninger.</p>	1b
<p><b>Promethazine</b></p> <p>Anvendelsen af systemtisk promethazine har formodentlig ingen effekt på adhærencedannelse i forbindelse med gynækologisk kirurgi.</p>	2a
<p><b>Noxytione</b></p> <p>Anvendelsen af intraperitoneal noxytione i forbindelse med åben gynækologisk kirurgi forbedrer formodentlig ikke graviditetsraten og reducerer formodentlig hverken adhærencedannelsen eller risiko for ektopisk graviditet hos infertile patienter.</p>	2a
<p><b>Heparin</b></p> <p>Anvendelse af heparin i forbindelsen med åben gynækologisk kirurgi har formodentlig ingen effekt på adhærencedannelse.</p>	2b



<p><b>GnRH-a</b></p> <p>Anvendelse af præoperativ systemisk GnRH-a som adhærenceforebyggelse ved gynækologisk kirurgi skønnes usikkert, da kvaliteten af studierne på området er lav, og der findes modsatrettede resultater.</p>	<p>3a</p>
<p><b>Plasminogen aktivator</b></p> <p>Anvendelse af intraperitoneal rekombinant plasminogen aktivator i forbindelsen med åben gynækologisk kirurgi har formodentlig ingen effekt på adhærencedannelse.</p>	<p>2a</p>

*Skadelige effekter:*

Ingen studier rapporterede skadelige effekter af promethazine, heparin, noxytioline eller r-PA. I et systematisk review (5) beskrives det, at steroid i tre studier var associeret med bivirkninger i form af forlænget sårheling, mens der i et studie var registreret forbigående eufori som bivirkning til steroid.

*Andre overvejelser:*

Ingen studier belyser langtidsfølger af produkterne, hverken i forhold til virkninger eller bivirkninger. Klinisk relevante langtidsfølger som smerter og ileus er vigtige at få belyst i fremtidige studier.

*Kliniske rekommandationer*

*Styrke*

<p><b>Steroid</b></p> <p>Man kan overveje at anvende steroid som adhærenceprofylakse ved gynækologisk kirurgi (laparoskopi + laparotomi), men potentielle bivirkninger hertil bør tages i betragtning.</p> <p>Ud fra evidensen foreligger der ikke klarhed omkring det mest effektive regime i form af dosis og administrationsform (intraperitonealt eller systemisk). Langtidsoutcomes - både positive og negative - for denne behandling er endvidere uafklaret.</p>	<p>B</p>
<p><b>Prometazine</b></p> <p>Anvendelse af prometazine kan ikke umiddelbart anbefales som adhærenceprofylakse i forbindelse med gynækologisk kirurgi.</p>	<p>B</p>
<p><b>Noxytione</b></p> <p>Anvendelse af noxytione kan ikke umiddelbart anbefales som adhærenceprofylakse i forbindelse med gynækologisk kirurgi.</p>	<p>B</p>



<b>Heparin</b> Anvendelse af heparin kan ikke umiddelbart anbefales som adhærenceprofylakse i forbindelse med gynækologisk kirurgi.	B
<b>GnRH</b> Anvendelse af GnRH-a kan ikke anbefales som adhærenceprofylakse i forbindelse med gynækologisk kirurgi, da evidensen på området er usikker.	C
<b>Plasminogen aktivator</b> Anvendelse af rekombinant plasminogen aktivator kan ikke umiddelbart anbefales som adhærenceprofylakse i forbindelse med gynækologisk kirurgi.	B

## Referencer

1. Hellebrekers BWJ, Emeis JJ, Kooistra T, Trimbos JB, Moore NR, Zwinderman KH, Trimbos-Kemper TCM. A role for the fibrinolytic system in postsurgical adhesion formation. *Fertil Steril* 2005; 83:1.
2. Nardo MAD, Annunziata ML, Ammirabile M, Minno MNDD, Ruocco AL, Falco MD, Lieto AD. Pelvic Adhesion and Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue: Effects of Triptorelin Acetate Depot on Coagulation and Fibrinolytic Activities. *Reproductive Sciences* 2012; 19(6): 615-622.
3. Ahmad G, Thompson M, Kim K, Agarwal P, Mackie FL, Dias S, Metwally M, Watson A. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane database of systematic reviews* 2020;7:CD001298
4. Watson A, Vandekerckhove P, Lilford R. Pharmacological adjuvants during infertility surgery: a systematic review of evidence derived from randomized controlled trials. *Human Fertility* 2009; 2(2):149-157.
5. Watson A, Vandekerckhove P, Lilford R. subfertility: Pelvic surgery: Pharmacological and liquid adjuncts to prevent adhesions. *Cochrane database of systematic reviews* 2000;2.
6. Coddington CC, Grow DR, Ahmed MS, Toner JP, Cook E, Diamond MP. Gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment did not decrease postoperative adhesion formation after abdominal myomectomy in a randomized control trail. *Fertil Steril* 2009; 91(5).
7. Reid RL, Tulandi T, Hahn PM, Yuzpe AA, Spence JEH, Wiseman DM. A randomized clinical trial of oxidized regenerated cellulose adhesion barrier (Interceed, TC7) alone or in combination with heparin. *Fertil Steril* 1997;67(1).



8. Robertson D, Toronto ON, Lefebvre G. Adhesion prevention in gynaecological surgery. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2010; 111(243)9:193-197.
9. Hellebrekers BWJ, Trimbos-Kemper TCM, Boesten L, Jansen FW, Kolkman W, Trimbos JB, Press RR, Poelgeest MIEV, Emeis SJ, Kooistra T. Preoperative predictors of postsurgical adhesion formation and the Prevention of Adhesions with Plasminogen Activator (PAPA-study): results of a clinical pilot study. *Fertil Steril* 2009; 91(4).
10. Rock JA, Siegler AM, Meisel MB, Haney AF, Rosenwaks Z, Pardo-Vargas F, Kimball AW. The efficacy of postoperative hydrotubation: a randomized prospective multicenter clinical trial. *Fertil Steril* 1984; 42(3).
11. Jansen RPS. Failure of peritoneal irrigation with heparin during pelvic operations upon young women to reduce adhesions. *Surgery, gynecology & Obstetrics* 1988; 166:154-60.

### **Implementering**

Udbredelse af nærværende guideline via DSOG.dk, på u-kursus samt i regionale instrukser.

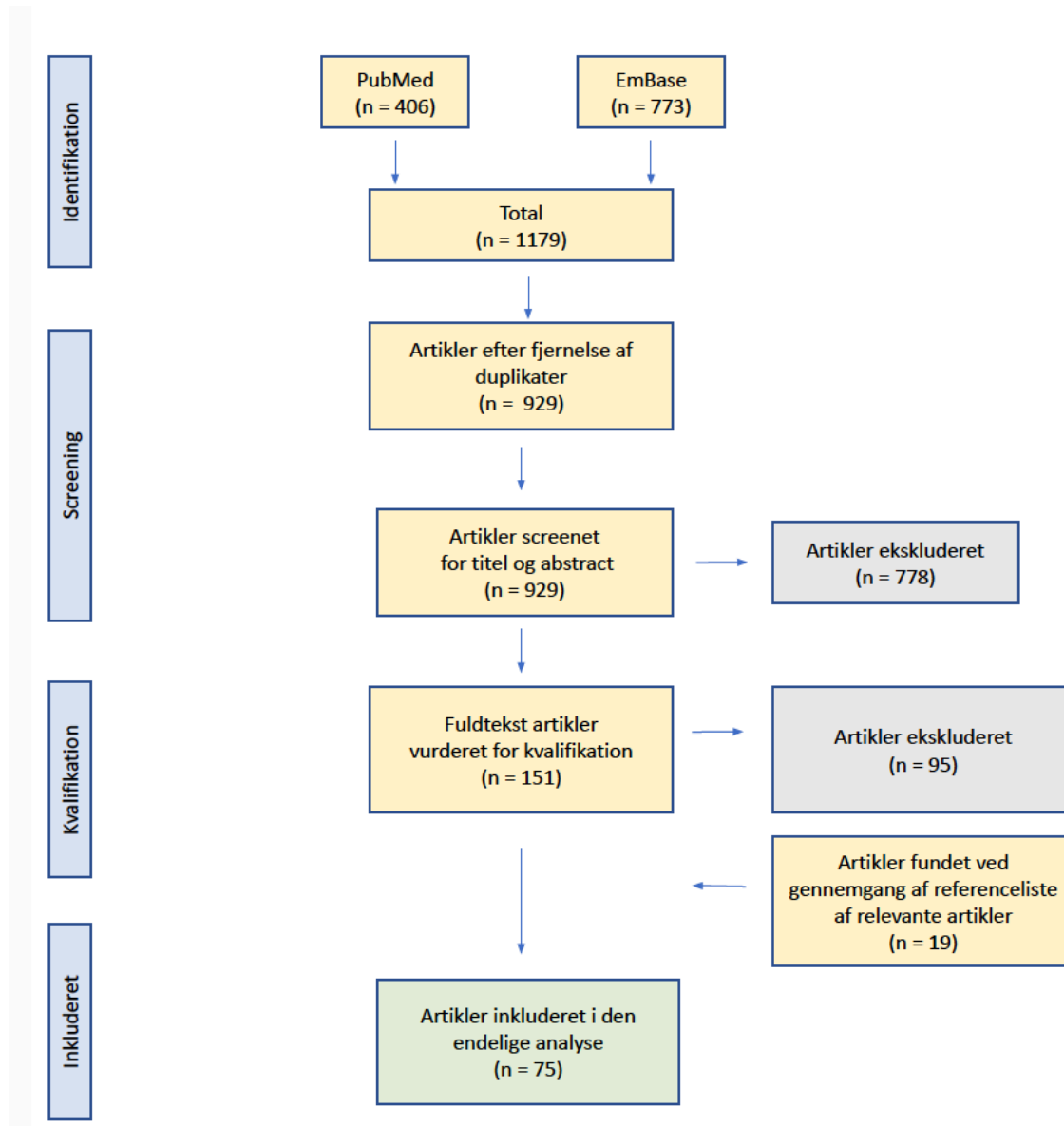
### **Monitorering**

Eftersom effekten af diverse produkter ikke er belyst i forhold til kliniske langtidsrelevante effektmål, vil eventuel anvendelse af produkterne være op til den enkelte operatør.

Opmærksomhed må løbende i fremtiden rettes mod nye publikationer, som belyser nye aspekter af området.



## Appendiks 1. Flowchart





## Appendiks 2. Overblik over litteratursøgningen

### EmBase (08.02.2023):

▼ Search History (13) <span style="float: right;">View Saved</span>						
<input type="checkbox"/>	# ▲	Searches	Results	Type	Actions	Annotations
<input type="checkbox"/>	1	exp tissue adhesion/co, ep, pc, su [Complication, Epidemiology, Prevention, Surgery]	4543	Advanced	<a href="#">Display Results</a> <a href="#">More ▼</a>	
<input type="checkbox"/>	2	Adhesion*.tw.	303054	Advanced	<a href="#">Display Results</a> <a href="#">More ▼</a>	
<input type="checkbox"/>	3	1 or 2	304731	Advanced	<a href="#">Display Results</a> <a href="#">More ▼</a>	
<input type="checkbox"/>	4	((Gynaecological adj3 surgery*) or (Gynecological adj3 surgery*)),tw.	5662	Advanced	<a href="#">Display Results</a> <a href="#">More ▼</a>	
<input type="checkbox"/>	5	exp gynecologic surgery/	177971	Advanced	<a href="#">Display Results</a> <a href="#">More ▼</a>	
<input type="checkbox"/>	6	((laparoscop* or laparotom*) adj6 (gynaecolog* or gynecolog* or endometriosis or prolapse surg*)),tw.	10374	Advanced	<a href="#">Display Results</a> <a href="#">More ▼</a>	
<input type="checkbox"/>	7	(Salpingo-ooforecto* or bso or uso or sterilization* or sterilisation* or hysterectom*).tw.	96934	Advanced	<a href="#">Display Results</a> <a href="#">More ▼</a>	
<input type="checkbox"/>	8	4 or 5 or 6 or 7	221318	Advanced	<a href="#">Display Results</a> <a href="#">More ▼</a>	
<input type="checkbox"/>	9	3 and 8	5318	Advanced	<a href="#">Display Results</a> <a href="#">More ▼</a>	
<input type="checkbox"/>	10	limit 9 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial)	340	Advanced	<a href="#">Display Results</a> <a href="#">More ▼</a>	
<input type="checkbox"/>	11	limit 9 to (evidence based medicine or meta analysis or "systematic review")	150	Advanced	<a href="#">Display Results</a> <a href="#">More ▼</a>	
<input type="checkbox"/>	12	limit 9 to "review"	440	Advanced	<a href="#">Display Results</a> <a href="#">More ▼</a>	
<input type="checkbox"/>	13	10 or 11 or 12	773	Advanced	<a href="#">Display Results</a> <a href="#">More ▼</a>	

Søgestreng:

PubMed:

Search: ((Systematic review\*[Title/Abstract] OR scoping review\*[Title/Abstract] OR randomized controlled trial\*[Title/Abstract] OR randomised controlled trial\*[Title/Abstract] OR controlled clinical trial\*[Title/Abstract] OR meta-analysis\*[Title/Abstract] OR metaanalysis\*[Title/Abstract]) AND (((Adhesion\*[Title/Abstract]) OR ("Tissue Adhesions/epidemiology"[Mesh])) AND (((((((((((("Gynecologic Surgical Procedures/methods"[Mesh]) OR ("Gynecologic Surgical Procedures/adverse effects\*" [Mesh])) OR ("Salpingo-ooforecto\*" [Title/Abstract] OR bso[Title/Abstract] OR uso[Title/Abstract] OR sterilization[Title/Abstract] OR sterilisation[Title/Abstract] OR hysterectomy\*[Title/Abstract])) OR (((("laparotom\*" [Title/Abstract]) AND ("prolapse surg\*" [Title/Abstract]))) OR (((("laparotom\*" [Title/Abstract]) AND ("endometriosis surg\*" [Title/Abstract]))) OR (((("laparotom\*" [Title/Abstract]) AND ("gynaecolo\*" [Title/Abstract]))) OR (((("laparotom\*" [Title/Abstract]) AND ("gynecolo\*" [Title/Abstract]))) OR (((("laparoscop\*" [Title/Abstract]) AND ("endometriosis surg\*" [Title/Abstract]))) OR (((("laparoscop\*" [Title/Abstract]) AND ("prolapse surg\*" [Title/Abstract]))) OR (((("laparoscop\*" [Title/Abstract]) AND ("gynaecolo\*" [Title/Abstract]))) OR (((("laparoscop\*" [Title/Abstract]) AND ("gynecolo\*" [Title/Abstract]))) OR ("Gynaecological surgery\*" [Title/Abstract] OR "Gynecological surgery\*" [Title/Abstract]))) OR (((Adhesion\*[Title/Abstract]) OR ("Tissue Adhesions/epidemiology"[Mesh])) AND (((((((((((("Gynecologic Surgical Procedures/methods"[Mesh]) OR ("Gynecologic Surgical Procedures/adverse effects\*" [Mesh])) OR ("Salpingo-ooforecto\*" [Title/Abstract] OR bso[Title/Abstract] OR uso[Title/Abstract] OR sterilization[Title/Abstract] OR sterilisation[Title/Abstract] OR hysterectomy\*[Title/Abstract])) OR (((("laparotom\*" [Title/Abstract]) AND ("prolapse surg\*" [Title/Abstract]))) OR (((("laparotom\*" [Title/Abstract]) AND ("endometriosis surg\*" [Title/Abstract]))) OR (((("laparotom\*" [Title/Abstract]) AND ("gynaecolo\*" [Title/Abstract]))) OR (((("laparotom\*" [Title/Abstract]) AND ("gynecolo\*" [Title/Abstract]))) OR (((("laparoscop\*" [Title/Abstract]) AND ("endometriosis surg\*" [Title/Abstract]))) OR (((("laparoscop\*" [Title/Abstract]) AND ("prolapse surg\*" [Title/Abstract]))) OR (((("laparoscop\*" [Title/Abstract]) AND ("gynaecolo\*" [Title/Abstract]))) OR (((("laparoscop\*" [Title/Abstract]) AND ("gynecolo\*" [Title/Abstract]))) OR ("Gynaecological surgery\*" [Title/Abstract] OR "Gynecological surgery\*" [Title/Abstract])))



AND ("endometriosis surg\*" [Title/Abstract])) OR (((("laparoscop\*" [Title/Abstract]) AND ("prolapse surg\*" [Title/Abstract])))) OR (((("laparoscop\*" [Title/Abstract]) AND ("gynaecolo\*" [Title/Abstract])))) OR (((("laparoscop\*" [Title/Abstract]) AND ("gynecolo\*" [Title/Abstract])))) OR ("Gynaecological surgery\*" [Title/Abstract] OR "Gynecological surgery\*" [Title/Abstract]) AND ((clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (1990:2023[pdat])) Filters: English

Den endelige søgning i PubMed fremkom med 406 hits.

Den endelige søgning i EmBase fremkom med 773 hits.

Samlede antal var således 1179 hits. Heraf udgjorde 250 duplikater.

Efter fjernelse af duplikater var det samlede antal artikler til viderescreening: 929

### Appendiks 3. Info om faste barriereprodukter

<b>Overblik over anvendte adhærenceforebyggende faste barriereprodukter, deres virkningsmekanisme, og øvrige relevante informationer omkring produkterne</b>
<p><b>Oxideret regenereret cellulose (ORC) (1,2)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lægges på sårflader i slutningen af operationen som en fysisk barriere.</li><li>• Danner et gelatinøst beskyttende lag indenfor de første 8 timer.</li><li>• Nedbrydes herefter til monosaccharider.</li><li>• Er designet til at være fuldt re-absorberet indenfor 14 dage.</li><li>• Kræver komplet hæmostase, da blødning kan fremme fibrindannelsen, hvilket muligvis øger risikoen for adhærencedannelse.</li><li>• Må ifølge producenten ikke bruges ved infektion.</li><li>• Ifølge producenten er sikkerheden og effekten ikke undersøgt for andet end åben gynækologisk kirurgi.</li><li>• Produktnavn: Interceed</li></ul>
<p><b>Ekspanderet polytetrafluorethylen (ePTFE) (1,12)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Permanent barriere der hindrer cellevækst.</li><li>• Skal sutureres på plads – hvilket øger operationstiden.</li><li>• Er undersøgt i andre specialer i forhold til langtidseffekt, hvis man ikke fjerner det, men kun undersøgt i gynækologi, hvor man fjernede det igen ved SLL.</li><li>• Produktnavn: Gore-Tex surgical membrane</li></ul>
<p><b>Hyaluronsyre og carboxymethylcellulose (HCMC) (1,13)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Holder sårflader adskilt i op til 7 dage.</li><li>• Er designet til at blive re-absorberet fra peritonealhulen inden for 7 dage og udskilt fra kroppen indenfor 28 dage.</li><li>• Kan anvendes uden der er komplet hæmostase.</li><li>• Må ifølge producenten ikke bruges direkte på tarmanastomoser pga risiko for lækage</li><li>• Må ifølge producenten ikke bruges v. ovarie- eller peritoneal cancer pga risiko for abscesdannelse.</li><li>• Produktnavn: Seprafilm.</li></ul>
<p><b>Fibrinark (1,14)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Et ark indeholdende et fast lag af humant fibrinogen, thrombin og aprotinin, der dækker den aktive overflade af collagen (fra heste) mærket med riboflavin.</li><li>• Arket kan rulles og indføres laparoskopisk.</li></ul>

- Bloddonation bør udgå 4 uger efter anvendelse af produktet (fremgår af promedcin.dk).
- Produktnavn: TachoSil.

#### Kollagenmembran med polyethylenglycol (PEG) og glycerol (KM-PEG) (1,15)

- Dobbeltsidet membran.
- Den virksomme side, som skulle modvirke adhæreencer, er en glat overflade der består af kollagen fra svin, PEG og glycerol. Den modsatte side er porøs og består af frysetørret kollagen fra svin.
- Det omdannes hurtigt til en hydrogel, når det bliver fugtigt.
- Resorberes fuldstændig inden for 14 dage.

#### Overflade gelatine-film (OGF) (17)

- 2-laget gelatine ark.
- Lavet til at applicere laparoskopisk.
- Kan let rulles og går ikke let i stykker.

Referencer afgivet i tabellen henviser til referencelisten for PICO1

## Appendiks 4. Info om flydende og gelprodukter

Overblik over anvendte adhærenceforebyggende flydende og gelprodukter, deres virkningsmekanisme, og øvrige relevante informationer omkring produkterne
<b>Flydende produkter</b>
<i>Ringer-laktat</i> Krystalloid indeholdende natrium, kalium, calcium og klorid til balanceret væsketerapi. Adhærenceforebyggende effekt er formentlig medieret af fire mekanismer: reduceret inflammation, fortynding/fjernelse af inflammatoriske mediatorer der fremmer fibrindannelsen, hydroflotation samt fjernelse af fibrin fra serosa-overflader (5). Absorberes fra peritonealkaviteten med en hastighed på ca 30-60 ml/t (48).
<i>4% icodextrin opløsning</i> (eksempel på handelsnavn: Adept) Stivelsesbaseret glukosepolymer, der fungerer som kolloidosmotisk middel. Denne kolloidosmotiske virkning af icodextrin tillader tilbageholdelse af væske inde i bughulen i 3–4 dage (33). Det bemærkes, at produktet Adept udelukkende er godkendt til laparoskopisk gynækologisk kirurgi, da anvendelse i anden sammenhæng har vist relation til kompromitteret sårheling, fisteldannelse og anastomoselækage (52).
<i>Dextran</i> Kolloidosmotisk plasmasubstitut af polysakkaridtypen. Adhærenceforebyggende effekt på baggrund af osmotisk virkende agens, der sikrer bibeholdelse af væske i peritoneum postoperativt (54) og formodentlig øger fibrinolyse (55).
<b>Gel produkter</b>
<i>Hyaluronsyre gel (HAG), herunder new cross-linked hyaluron-gel (NCH gel) og auto-krydslænket hyaluron (auto-krydslænket HAG)</i> (Eksempel på handelsnavn: Hyalobarrier (auto krydslænket) Hyaluronsyre er en vigtig komponent i specielt bindevæv, men også i anatomiske væsker (f.eks. ledvæske og væske i øjet), hvor det bl.a. yder mekanisk beskyttelse og fysisk støtte. Hyaluronsyre virker som andre geler ved at danne en beskyttende hinde på peritoneum (4). Både auto-krydslænket HAG og NCH gel er modificerede udgaver af hyaluron, som øger dennes viskositet og nedsætter degenerationshastigheden af produktet, således at stoffet forbliver længere tid i peritonealkaviteten (op til 1–2 uger) (9,16).
<i>Jernbundet hyaluronsyre gel (jernbundet HAG)</i> (eksempel på handelsnavn: Intergel, udgået) Hyaluronsyres virkning er beskrevet ovenfor. Viskositeten og den intraperitoneale opholdstid for en hyaluronsyreopløsning øges ved binding til en ferritin-ion, som ses brugt i nogle af handelsprodukterne (2).
<i>Spraybar barriere-gel baseret på dextrin polymer</i> (eksempel på handelsnavn: ADBLOCK)

<p>Samme virkningsmekanisme som ved flydende dextrin polymer (icodextrin), men gelformuleringen øger den site-specifikke applikationsmulighed (6).</p>
<p><i>Polyethylene oxide + carboxymethylcellulose viskoelastisk gel stabiliseret med calciumchlorid (PEO-CMC)</i> (eksempel på handelsnavn: Oxiplex/AP Gel) Cellulosebaseret gel som stabiliseres med calciumchlorid og fungerer som beskyttende gel på serosa (1).</p>
<p><i>Polyethylenglycol (PEG) baserede gel</i> Krydlink af PEG-molekyler skaber en polymer, der kan binde sig til store mængder vand og forme en gel, der kan yde beskyttende effekt af serosa (56).</p>
<p><i>Stivelsesbaseret polysakkaridpulver</i> (eksempel på handelsnavn: 4DryField gel) Efter opblanding med saltvand omdannes pulveret til gel. Det skaber en midlertidig fysisk barriere mellem de kirurgisk beskadigede peritonealflader. I pulverform ligeledes godkendt som hæmostaseprodukt (12).</p>
<p><i>Poloxamer sol-gel</i> (eksempel på handelsnavn: Mediclore) Termosensitiv gel, som er fast ved stuetemperatur og omdannes til gel ved kropstemperatur. PEG-komponenter i polaxamer-strukturen har muco-adhæsive egenskaber, hvilket reducerer risiko for placering fra det applicerede site. Foruden hydroflotation har gelen hæmostatiske og antibakterielle egenskaber (10).</p>

Referencer afgivet i tabellen henviser til referencelisten for PICO2