



Transcervikal resektion af endometriet ved abnorm uterin blødning

Forfattere:

Navn	Stilling	Arbejdssted
Bent Brandt Hansen	Overlæge	Herlev Hospital
Catrine Carlstein	1. reservelæge	Rigshospitalet
Christina Bording Rasmussen	1. reservelæge	Rigshospitalet
Kristine Juul Hare	Overlæge	Hvidovre Hospital
Lisbeth Elving	Overlæge	Privat Praksis
Louise Zierau	Reservelæge	Hvidovre Hospital
Mubeena Aziz	Afdelingslæge	Hvidovre Hospital
Swapnil Dhanpal Langde	Overlæge	Roskilde Hospital

Korrespondance:

Kristine Juul Hare: kristine.juul.hare.01@regionh.dk

Status

Første udkast: 05.05-2020

Diskuteret af Hindsgavldato: 18.09-2020

Korrigeret udkast dato: 21.09-2020

Endelig guideline dato: 15.01.2021

Externt review:

Guideline gennemgået af Annemette Jørgensen, Claus Otto Lund og Lotte Clevin forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet d. 18.09-2020

COI for referees: *Lotte Clevin: Underviser på og arrangør af den hysteroskopiske træning ved det årlige GET-Up kursus i Rom for Olympus*



Indhold

Oversigt over kliniske rekommandationer:	2
Forkortelser og definitioner:	3
Indledning og afgrænsning	3
Referencer	5
Litteratur søgningsmetode:	6
Evidensgradering:	7
Gennemgang af PICO	7
PICO 1:	7
PICO 2:	9
Referencer	12
PICO 3	12
Reference	14
PICO 4:	15
PICO 5:	17
PICO 6	20
PICO 7	21
Appendices	24
Appendix til PICO 5:	24

Oversigt over kliniske rekommandationer:

Kombinationsbehandling TCRE+LNG-IUD kan overvejes hos kvinder med AUB, specielt hos kvinder med adenomyose	C
Ved AUB og alder < 40 bør behandles med IUD frem for TCRE	B
Patienten bør informeres om stor risiko for videre kirurgi ved behandling med TCRE ved alder < 40	B
Ved TCRE på kvinder <40 bør, ved kirurgiens afslutning, anlægges LNG-IUD. Dette kan overvejes ved alder <45	D
Da operativ hysteroskopi er kendt for at have en lang og flad <i>learning curve</i> , anbefales supervision, simulationstræning, samt træning på <i>in vitro</i> modeller. Dette	D

specielt for TCRE, for at sikre bedre behandlings effekt og dermed større patienttilfredshed	
TCRE kan anvendes ligeværdigt med LNG-IUD ved AUB	B
LNG-IUD er fertilitetsbevarende og reversibel, hvilket skal tages i betragtning inden enten TCRE eller LNG-IUD vælges	B
Rutinemæssigt brug af medicinsk forbehandling af endometriet forud for TCRE anbefales ikke	C
I forhold til vurdering af medicinsk forbehandling, må der foretages en individuel vurdering afhængig af patient historik og operatørerfaring	C
TCRE kan tilbydes kvinder med AUB uden hensyntagen til BMI	B
Profylaktisk antibiotika kan overvejes ved patienter med øget risiko for infektioner, herunder diabetes, immunsuppression/-defekt, tidligere PID, hydrosalpinx og endometriose	D
Ved perforation til peritoneum anbefales profylaktisk antibiotika	D
Profylaktisk antibiotika kan overvejes ved langvarig operationstid	D

Forkortelser og definitioner

AUB, abnorm uterin blødning: Kraftig ovulatorisk menstruationsblødning uden påvist intrakavitær patologi

TCRE: Transcervikal Resektion af Endometriet

2.G: anden generation

LNG-IUD: Levonorgestrel Intrauterine Device

QoL: Quality of Life.

PID: Pelvic Inflammatory Disease

BMI: Body Mass Index

PBAC: Pictorial Bleeding Assessment Chart

Indledning og afgrænsning

Abnorm uterin blødning (AUB) påvirker op imod 30 % af kvinder gennem den reproduktive alder og er den hyppigste gynækologiske klage, da det påvirker livskvalitet, seksualitet og det generelle funktionsniveau (Bergeron, 2020).

Adskillige meta-analyser og reviews beskriver forskellige behandlinger. Flest rapporterer størst tilfredshed efter hysterektomi, i opgørelser, der går over 5 år (Fergusson, 2013). I et nyligt udkommet systematisk review (Vitale, 2020) sammenlignes QoL hos kvinder der har fået foretaget transcervikal

resektion af endometriet (TCRE) vs hysterektomi. Op til de første 5 år efter indgreb er der ikke væsentlig forskel i livskvaliteten hos de to grupper. Enkelte studier har fulgt kvinderne i op til 15 år og det ser ud til at score for livskvaliteten over tid er højere hos kvinder der får foretaget hysterektomi. Da data stammer tilbage fra 1993 beror analysen på forskellige kirurgiske metoder (Vitale, 2020). Samfundsøkonomisk kan det udregnes, at behandling med hysterektomi er det mest samfunds kost-effektive, set i forhold til både LNG-IUD og TCRE (Bhattacharya, 2011). Dog skal man ikke udelade at hysterektomi er et stort operativt indgreb med betydelige komplikationer. Behov for ny kirurgi efter TCRE (re-TCRE eller hysterektomi) angives at være på 6 – 20 % indenfor en follow-up periode på op til 5 år (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008). Langtids-opgørelser fra UK viser at 143 pr 100.000 kvinder bliver opereret for menoragi, 60 % af operationerne er endometrie ablationer. Over en follow-up periode på 25 år bliver 25 % tidligere opererede hysterektomeret, 75 % af hysterektomierne ligger indenfor de første 5 år (Rodriguez, 2019).

På trods af ovenstående, er *golden standard* i behandlingen af AUB, at der indledes med medicinsk behandling, herefter forsøges kirurgisk behandling. Her anbefales det mindst invasive – fx TCRE primært, frem for hysterektomi, da de umiddelbare risici ved TCRE er langt mindre end ved hysterektomi, yderligere foregår TCRE ofte ambulant og kvinden er hurtigt tilbage til sit vanlige funktionsniveau (NICE, 2020).

Denne guideline søger at vejlede klinikerer i at rådgive patienten, samt at optimere indgrebet TCRE. Guidelinen omtaler AUB, defineret som kraftig blødning uden mistanke om, eller påviste organiske årsager som fibrom eller polyp. Generelt er TCRE kontraindiceret ved postmenopausal blødning, mistanke om hyperplasi med atypi, Lynch syndrom, aktuelt infektion/pyometra, behandling med Tamoxifen/Letrozol, samt hvis kvinden er uafklaret mht. fremtidigt graviditetsønske

Relative kontraindikationer er uterus malformationer, uterus sondemål > 10-12 cm, samt ønske om amenoré (Howard, 2020).

Metode: 1. generationsablation: TCRE - resektion af endometriet 3-5 mm ned i myometriet med bipolar slynge eller vaporiserende elektrode, alternativt kan benyttes laserablation. Ved disse metoder har operatøren en visuel oversigt over uterus kaviteten og endometriet. Metoden kræver en del operatør-erfaring (Rodriguez, 2019).

Da graviditet efter TCRE er kontraindiceret, skal kvinden bruge sikker prævention fremadrettet. I guidelinen tilrådes kombinationsbehandling med LNG-IUD, specielt ved alder <40 år. Såfremt kvinden bliver blødningsfri på denne behandling, kan det overvejes at lade spiralen ligge udover de

tilrådede 5 år, da den kontrceptive effekt vil være en fordel for kvinden. Udføres 1. generations TCRE på en præmenopausal kvinde med hyperplasi uden atypi, anbefaler vi kun dette, såfremt der anlægges en LNG-IUD samtidig. Såfremt kvinden herefter bløder uregelmæssigt anbefales kontrol, evt ved minihysteroskopi.

Som distentionsmedium ved brug af bipolar energi anvendes NaCl i kontinuerligt flow. Væskeoverload og lungeødem kan forekomme (Cooper, 1999), hvorfor indgrebet bør afbrydes ved væskedeficit $\geq 2-2,5$ l, afhængigt af patient ASA-status. For at opnå godt fyldningstryk og visualisering anbefales et tryk på 70-80 mmHg eller helt op til 100-120 mmHg (Karaman, 2017). Typisk vælges en 12 gr optik for bedst indblik (Cooper, 1999).

Anæstesiform afhænger af tradition, operative *set up*, operatør præference og -erfaring, samt patientens ønske – dette har vi ikke lavet en PICO på.

I denne guideline har vi forsøgt at opstille klinisk relevante PICO'er, som guideline gruppen selv har ønsket svar på. Der er varierende grad af evidens og overraskende, har vi ikke kunnet hente hjælp eller inspiration i fx NICE guidelines, da AUB her anbefales behandlet primært medicinsk, herefter med mindst mulige indgreb – altså endometrieablation (1. eller 2. generation) eller ultimativt med hysterektomi. Her findes ingen specifikationer mht. hvilke kvinder der har størst gavn af det enkelte indgreb (NICE, 2020).

Referencer

- Beelen, P. (Dec 2019). Prognostic Factors for the Failure of Endometrial Ablation. *Gynecology: Review*, s. 1269-1281.
- Bergeron, C. (28. Feb 2020). Endometrial ablation or resection versus levonorgestrel intra-uterin system for the treatment of women with heavy menstrual bleeding and a normal uterine cavity: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update*, s. 302-311.
- Bhattacharya, S. (Vol 15. April 2011). Hysterectomy, endometrial ablation and Mirena for heavy menstrual bleeding: a systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment*, s. No 19.
- Cooper, J. M. (March 1999). Hysteroscopy in the Management of Abnormal Uterine Bleeding. *Gynecologic Operative Endoscopy*, s. 217-236.
- Fergusson, R. J. (Issue 11 2013). Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, s. Art. No CD000329.



- Howard, T. (March 2020). An overview of endometrial ablation. *Up To Date*.
- Karaman, E. (May 2017). What should the optimal intrauterine pressure be during. *The Journal of Obstetric and Gynaecology Research*, s. 902-908.
- Knaepen, S. (15. June 2015). First-generation endometrial ablation revisited: retrospective outcome study—a series of 218 patients with premenopausal dysfunctional bleeding. *Gynecol Surg*, s. 291-297.
- Middleton, L. J. (16. Aug 2010). Hysterectomy, endometrial destruction, and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for heavy menstrual bleeding: systematic review and meta-analysis of data from individual patients. *BMJ*, s. c3929.
- NICE. (March 2020). www.nice.org.uk. Hentet fra National Institute for Health and Care Excellence: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/chapter/Update-information>
- Rodriguez, M. B. (Art No CD001501. Issue 1 2019). Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Shavell, V. I. (8. March 2012). Hysterectomy Subsequent to Endometrial Ablation. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, s. 459-464.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (Vol 90. November 2008). Indications and options for endometrial ablation. *Fertility and Sterility*, s. 236-240.
- Vitale, S. G. (32(2). April 2020). Hysteroscopic endometrial resection vs. hysterectomy for abnormal uterine bleeding: impact on quality of life and sexuality. Evidence from a systematic review of randomized controlled trials. *Curr Opin Obstet Gynecol*, s. 159-165.

Litteratur søgningsmetode:

Databaser der er søgt i: PubMed, EMBASE, Cochrane

Søgetermer/MESH terms: hysteroscopic endometrial resection, TCRE, endometrial ablation, endometrium/surgery, Mirena, levonorgestrel-releasing intrauterine system, levonorgestrel-releasing intrauterine device, hormone releasing IUD, long acting gestagen, abnormal uterine bleeding, heavy menstrual bleeding, menorrhagia, dysfunctional uterine bleeding, age, BMI, complications.

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

hysteroscopy AND endometrial thinning, hysteroscopic endometrial resection AND endometrial thinning/preparation, endometrial resection AND endometrial thinning,

(endometrial ablation AND thinning) AND (systematic review OR Meta-Analysis) AND follow up

Søgestreng: Search (((endometrial ablation AND XXX)) AND (systematic[*sb*] OR "Meta-Analysis as Topic"[*Mesh*] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR meta analys* OR metaanalys* OR systematic review*)) AND follow up

Tidsperiode: frem til 16.04.2020

Sprogområde: engelsk

Evidensgradering:

Oxford

Gennemgang af PICO

PICO 1:

Øges effekten af TCRE for AUB, ved at kombinere indgrebet med anlæggelse af LNG-IUD?

Population: Kvinder med AUB

Intervention: TCRE med samtidig anlæggelse af LNG-IUD.

Comparison: TCRE uden anlæggelse af LNG-IUD.

Outcome: Amenoré-rate, blødningsreduktion, patient-tilfredshed, re-operation, QoL, komplikationer, senfølger.

Evidens: Der er ved litteraturgennemgangen ikke fundet randomiserede studier, der sammenligner resultaterne af TCRE med eller uden samtidig anlæggelse af LNG-IUD.

I et deskriptivt, observationelt studie beskrev Bratchi i år 2000 en serie på 99 kvinder der fik foretaget TCRE og samtidig anlagt LNG-IUD (Bratchi 2000). Efter 18 måneder fandtes en amenoré/hypomenore-rate på 96 %. Tre kvinder var hysterektomerede af ikke blødningsrelaterede årsager. Ved histologisk undersøgelse af resektionspræparaterne, fandtes adenomyose hos 62% af patienterne. Der er ikke angivet andre outcomes end amenoré/hypomenoré raten.

Low publicerede i 2006 et ligeledes deskriptivt, observationelt studie på 51 kvinder der fik foretaget TCRE med samtidig anlæggelse af LNG-IUD (Low 2006). Materialet i publikationen bestod dog blot af 18 af de 51 kvinder, der var under 45 år. Amenoré raten hos disse 18 kvinder var 67 %, og hypomenoré raten 28%, svarende til en acceptabel blødningsreduktion hos 95%. Én kvinde (5%) blev

hysterektomeret pga vedvarende, kraftig blødning. Mean follow-up perioden var 15,6 måneder. I et opfølgende spørgeskema angav 95% af kvinderne sig fuldt eller delvis tilfreds med resultatet.

Resultaterne af kombinationsbehandlingen i disse to mindre, observationelle studier, skal sammenholdes med resultater efter TCRE alene, f.eks. fra Rodriguez (Rodriguez 2019), hvor der angives amenoré rate på ca. 40% efter 1 år, og acceptabel blødningsreduktion hos 81% efter 1 år.

Kombinationsbehandlingen omtales ikke i de refererede Cochrane Reviews (Rodriguez 2019, Lethaby 2015) eller i relevant NICE guideline (NICE, 2020).

Kvinder med adenomyose udgør en subgruppe af kvinder med AUB, og karakteriseres ved samtidig forekomst af dysmenoré. Traditionelt har forventningerne været, at forekomsten af adenomyose vil give et dårligere resultat af TCRE/ablation. Dette baseres blandt andet på arbejder, hvor der ved efterfølgende hysterektomier pga utilstrækkelig effekt af ablation, er fundet en relativ høj forekomst af adenomyose i hysterektomi-præparaterne (Shavel 2012, Riley 2013).

Resultaterne af kombinationsbehandlingen TCRE+LNG-IUD hos kvinder med adenomyose, er beskrevet af Maia i et retrospektivt observationelt studie fra 2003 (Maia 2003). I studiet indgår 95 kvinder, hvor 53 får kombinationsbehandlingen TCRE+LNG-IUD, og sammenlignes med 42 kvinder der får foretaget TCRE uden spiralanlæggelse. Diagnosen adenomyose baseres på præoperative UL fund, og diagnosen bekræftes ved de histopatologiske fund. Efter 1 års observationstid, fandtes amenoré hos 100 % i TCRE+LNG-IUD-gruppen, mod 9% i TCRE-gruppen. Tilsvarende fandtes ophør eller reduktion af dysmenoré/premenstruel tension hos henholdsvis 90% og 20%. Ingen kvinder med kombinationsbehandlingen blev reopereret i observationsperioden, mens 8 kvinder (19%) i TCRE-gruppen blev reopereret (4 re-TCRE, 4 hysterektomi). Resultaterne i denne publikation taler således for kombinations-behandlingen, men de fremgår ikke tydeligt i artiklen, om der er foretaget en egentlig randomisering.

Der findes flere arbejder der omhandler effekten af diverse 2.G endometrieablations-metoder + LNG-IUD, men disse er ikke medtaget i denne guideline.

Sammenfattende findes der således ikke tungere evidens for generelt at anbefale kombinations-behandlingen TCRE + LNG-IUD frem for TCRE alene, til kvinder med AUB.

Resumé af evidens

Evidensgrad

Det er usikkert om samtidig anlæggelse af LNG-IUD giver et bedre outcome efter TCRE	4
---	---

Kliniske rekommandationer

Styrke

Kombinationsbehandling TCRE+LNG-IUD kan overvejes hos kvinder med AUB, specielt hos kvinder med adenomyose.	C
---	---

Reference

- Rodriguez, M. B., Lethaby, A., Grigore, M., Brown, J., Hickey, M., & Farquhar, C. (2019, January 22). Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding. Cochrane Review.
- Lethaby, A., Hussain, M., Rishworth, J. R., & Rees, M. C. (2015). Progesterone or progesterone-releasing intrauterine system for heavy menstrual bleeding. Cochrane Review.
- Bratchi, H. U. (2000). Hysteroscopic endometrial resection. *Contrib Gynecol Obstet*, pp. 121-36.
- Low, S. (2006). TCRE and Mirena: is the combination better? *Gynecol Surg*, pp. 146-7.
- NICE. (2020, March). [www.nice.org.uk](https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/chapter/Update-information). Retrieved from Hentet fra National Institute for Health and Care Excellence: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/chapter/Update-information>.
- Shavell, V. I., Diamond, M. P., Senter, J. P., Kruger, M. L., & Johns, D. A. (Jul-Aug 2012). Hysterectomy Subsequent to Endometrial Ablation. *J Minim Invasive Gynecol*, s. 459-64.
- Riley, K. A., Davies, M. F., & Harkins, G. J. (2013). Characteristics of Patients Undergoing Hysterectomy for Failed Endometrial Ablation. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, s. 503-7.
- Maia, H., Maltez, A., Coelho, G., & Coutinho, E. M. (2003). Insertion of Mirena after Endometrial Resection in Patients with Adenomyosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.*, s. 512-6.

PICO 2:

Har alder en betydning for outcome af TCRE?

Population: Kvinder med AUB med alder <45 år

Intervention: TCRE

Comparison: LNG-IUD

Outcome: Blødningsreduktion/tid til re-TCRE/hysterektomi, QoL, komplikationer og senfølger



Evidens: Desværre er det de færreste meta-analyser og reviews, der rapporterer opgørelse mht. alder på de behandlede grupper. Inkluderede kvinder er afklarede med hensyn til familieplanlægning/fertilitet, men er fortsat præmenopausale.

Et nyt review i Human Reproductive Update af Bergeron opgør risikoen for fremtidig hysterektomi efter behandling med endometrieablation (1. og 2. generation) eller LNG-IUD. Bergeron finder en øget risiko for hysterektomi: RR = 5,26 (95% CI 1,21-22,91; P=0,03) efter ablation/resektion sammenlignet med LNG-IUD i aldersgruppen ≤ 42 år. Denne risiko faldt i populationen > 42 til RR = 0,51 (95% CI 0,21-1,24; P = 0,14), dette er dog ikke signifikant. Bergeron konkluderer at yngre kvinder har større tendens til efterfølgende hysterektomi ved ablation/resektion end ved behandling med LNG-IUD. Yderligere subgruppe analyser viser ingen forskel mht 1. eller 2. generations ablation (Bergeron, 2020). Analysens sekundære outcomes – QoL, hæmoglobinniveau og amenoré ved hhv. 6 og 12 måneder, tilfredshed eller behandlings *failure* er ikke opgivet i forhold til alder. Studiet fandt i øvrigt ingen forskel mellem de to behandlinger for menoragi, fraset PBAC score ved 24 måneder, der favoriserede LNG-IUD (Bergeron, 2020)

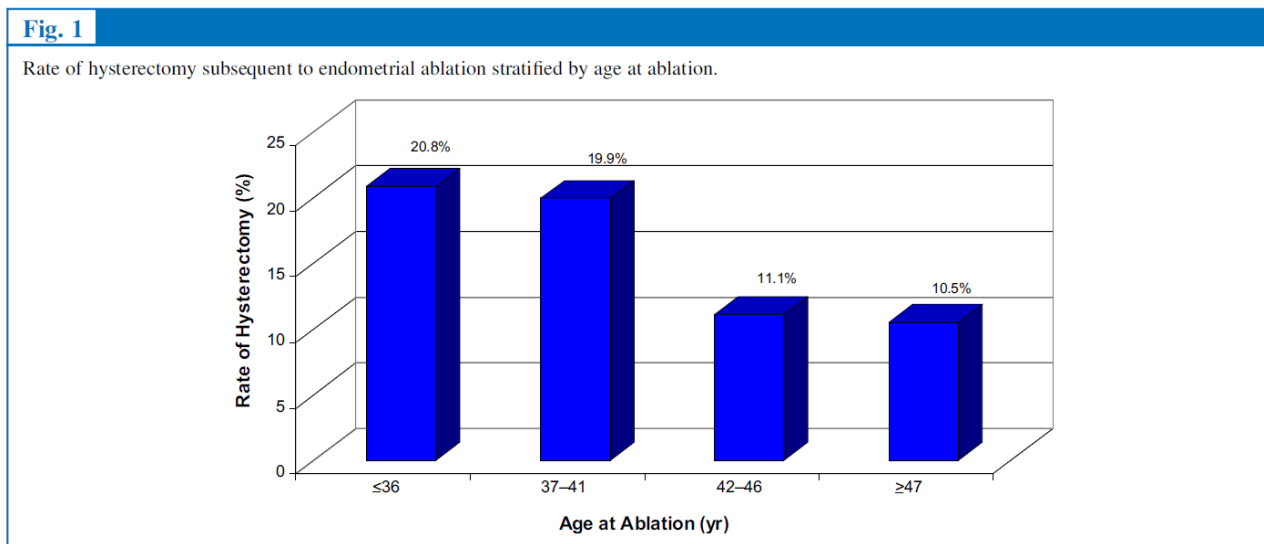
En lidt ældre logistisk regressions analyse fra Middleton angiver mindre tilfredshed blandt kvinder ≤ 40 år vs kvinder > 40 år efter 1. generations endometriedestruktion i forhold til hysterektomi (OR 1,2 (CI 0,81-1,81, P=0,4) vs OR 2,3 (CI 0,66-7,9, P=0,2) (Middleton, 2010).

I et amerikansk retrospektivt kohortestudie, publiceret i 2012, angives yngre alder ved ablation at øge sandsynligheden for hysterektomi: gennemsnitsalder (mean [SD]) 39,0 [6,8] vs 41,4 [7,0], P=0,001. Data er baseret på 1169 ablationer hvor 13,4 % hysterektomeres indenfor 39 måneder. Studiet rapporterer at 60 % af hysterektomierne var indenfor 24 måneder, 80 % indenfor 36 måneder. Opgørelsen mht. alder er vist i *figur 1*. Middelalderen [SD] i data var 41 [7], data inkluderer kvinder helt ned til 21 år (Shavell, 2012).

Alder er den eneste prognostiske faktor i et mindre retrospektivt studie fra Belgien fra 2015. Her er opgjort data på 218 patienter i alderen fra 25-55 år. Kvinderne opdeles i 3 grupper; gruppe 1 hvor der ikke er behov for yderligere behandling efter endometriresektion, gruppe 2: behov for yderligere behandling; og gruppe 3: alle bliver efterfølgende hysterektomerede. Gennemsnitsalderen i de tre grupper hhv: 42 ± 5 år; $43,6 \pm 6$ år og $39,6 \pm 5$ år (P = 0,0004). Gruppe 3 udgjorde 10 %, som altså havde behov for hysterektomi før tilfredshed var opnået (Knaepen, 2015).

PICO'et undersøger effekten af TCRE vs LNG-IUD i aldersgruppen under 45 år. Da data er sparsomme, tager vores rekommandation højde for dette. Dog konkluderer vi, at yngre kvinder har

ringe gavn af TCRE alene, og høj risiko for yderligere kirurgi efter TCRE, hvorfor indikationen for TCRE i denne aldersgruppe kan diskuteres. Dette tilskrives vi højt endogent østrogen-niveau, samt længere tid til menopause. Som konsensus anbefaler gruppen samtidig behandling med LNG-IUD for at balancere østrogenpåvirkningen af tilbageblevne østrogenpåvirkelige celler i endometriets basalcellelag.



Data på 1169 kvinder behandlet med endometrieablation for menorrhagi, 13,4 % bliver hysterektomerede indenfor 39 måneder (Shavell, 2012).

Resumé af evidens

Evidensgrad

Alder ved TCRE har betydning for outcome	2a
Der er størst tilfredshed efter TCRE sammenlignet med LNG-IUD i alder > 40 år	2a
Tid til re-resektion eller hysterektomi mindskes ved primært indgreb i alder ≤ 40 år, i forhold til behandling med LNG-IUD	2a

Kliniske rekommandationer

Styrke

Ved AUB og alder < 40 bør behandles med LNG-IUD frem for TCRE	B
Patienten bør informeres om stor risiko for videre kirurgi ved behandling med TCRE ved alder < 40	B
Ved TCRE på kvinder <40 bør, ved kirurgi afslutning, anlægges LNG-IUD, dette kan overvejes ved alder <45	D

Referencer

- Bergeron, C. (2020, Feb 28). Endometrial ablation or resection versus levonorgestrel intra-uterin system for the treatment of women with heavy menstrual bleeding and a normal uterine cavity: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update*, pp. 302-311.
- Knaepen, S. (2015, June 15). First-generation endometrial ablation revisited: retrospective outcome study—a series of 218 patients with premenopausal dysfunctional bleeding. *Gynecol Surg*, pp. 291-297.
- Middleton, L. J. (2010, Aug 16). Hysterectomy, endometrial destruction, and levonorgestrel releasing intrauterin system (Mirena) for heavy menstrual bleeding: systematic review and meta-analysis of data from individual patients. *BMJ*, p. c3929.
- Shavell, V. I. (2012, March 8). Hysterectomy Subsequent to Endometrial Ablation. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, pp. 459-464.

PICO 3

Betyder operatørerfaring noget for effekten af TCRE

Population: Kvinder med AUB

Intervention: TCRE ved erfaren operatør

Comparison: TCRE ved uerfaren operatør

Outcome: Qol /Blødningsreduktion/tid til reTCRE /hysterektomi / komplikationer og senfølger.

Minimale invasive metoder som resektion og ablation af endometriet er udviklet med det formål at forbedre menstruationssymptomer ved at fjerne eller koagulere hele tykkelsen af endometriet.

(Cochrane review 2019, Bofill R M, Lethaby A)

Den kirurgiske procedure kræver uddannelse og erfaring. Risikoen for komplikationer i form af uterus perforation øges hos mindre erfarne kirurger. Data fra 2006 (Engelsen I B) hvor 6 operatører havde udført i alt 390 resektioner viste en tendens til en højere risiko for perforation blandt de kirurger, der havde udført få resektioner i forhold til deres mere erfarne kolleger, men dette nåede ikke et niveau af statistisk signifikans (se tabellen herunder). Hyppigheden af perforation er høj. Forfatterne angiver at det primært var i starten af *learning curve* de fandt perforationer, tilstedeværelse af fibromer påvirkede raten, yderligere menes at skyldes insufficient registrering.

Disse tal er væsentlig lavere i Dansk Hysteroskopi Database.

Tabellen: Komplikationer per operatør (Engelsen I,B 2006)

Operator	Operations, <i>n</i>	Hysterectomies, <i>n</i> (%)	Perforations, <i>n</i> (%)	Hemoglobin loss (mean, g/dl)	Fluid absorption (mean, ml)
1	205	39 (19.0)	15 (7.3)	1.23	263
2	87	11 (12.6)	4 (4.6)	1.24	134
3	72	11 (15.3)	8 (11.1)	1.26	246
4	16	1 (6.3)	3 (18.8)	1.05	237
5	8	2 (25.0)	1 (12.5)	1.20	57

Six operators performed 390 procedures, one of these performed only two (not shown). There were no statistically significant differences between operators on any of these parameters (chi-square test and analysis of variance, ANOVA).

En række andre undersøgelser har vist at stigende kirurgisk erfaring giver færre komplikationer. Det omtales, at *learning curve* kan påvirke operationens outcome og komplikationer. (Parkin DE.1998, O Connor 1996, Pasini 2001, Istre O 1996).

Der fandtes ingen signifikante forskelle i perioperative komplikationer, såsom størrelsen af blodtab eller væskeabsorption, og kun en ubetydelig tendens til en højere perforationsrate blandt operatører, der havde udført færre resektioner. Der var ingen forskel i langsigtede resultater, opgjort ved antallet af senere hysterektomier.

Blødningsreduktion efter TCRE er ikke beskrevet, men da dybden af endometriresektion er kendt som prädiktor for resultatet, er en mulig årsag for insufficient resektion, at en uerfaren kirurg sandsynligvis er mere forsigtig eller påpasselig i forhold til blødning og perforation, og derfor behandler endometriet mere overfladisk (Connor og Magos A 1996)

Vi finder kun et enkelt studie, som nævner effekten af TCRE i relation til operatørfaring og tid til hysterektomi. Studiet finder ingen signifikant forskel, og der rapporteres ingen data vedrørende blødningsreduktion eller senfølger (Engelsen I B 2006).

I forhold til TCRE og kirurgerfaring fremgår det, at typen af komplikationer afhænger af typen af den hysteroskopisk procedure, distentionsmedium og erfaringer (O Istre 2009).

Desværre findes ingen nyere studier der beskriver operatørfaring.

Sammenfattende falder komplikationsraterne gradvist ved bedre oplæring, supervision og som det vigtigste: øget erfaring (Mee K 2017).

Dog findes der ingen sufficient data om outcome.

Indlæringskurven for kirurger flader ud efter 100 procedurer, hvorfor erfaring bedrer resultatet for patienten (Istre O1996).

Det er gruppens rekommandation, at der foregår en grundig træning, oplæring og supervision inden indgrebet udføres selvstændigt.

Resume af evidens / Operatør erfaring og komplikationsrisiko

Evidens

Der findes ikke sufficient data der understøtter om operatørerfaring har betydning for effekt af TCRE. Dog ses en tendens til at operatørens erfaring kan påvirke effekten positivt og mindske komplikationer.	2
--	---

Kliniske rekommandationer

Styrke

Da operativ hysteroskopi er kendt for at have en lang og flad <i>learning curve</i> , anbefales supervision, simulationstræning, samt træning på <i>in vitro</i> modeller. Dette specielt for TCRE, for at sikre bedre behandlings effekt og dermed større patienttilfredshed.	D
--	---

Reference

Bofill Rodriguez M, Lethaby A (2019, Cochrane Database of Systematic Reviews)

Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding. [Article]

Issue 1. Art. No.: CD001501

Connor H Magos A (1996, N Engl J Med)

Endometrial resection for treatment of menorrhagia [Article] , 335 (3). - pp. 151-6.

Mee K a E Langebrette A Hudelist G (2017, Acta Obstetrica et Gynecol Scand) .

Complications in operative hysteroscopy-is prevention possible [Article] // (96). - pp. 1399-1403.

O Istre (Oct 2009 Best Prct Res Clin Obstet Gynaecol)

Managing bleedingfluid absorption and uterine perforation at hysteroscopy [Article] // . - pp. 619-29.

O Istre (1996, Acta Obst Gynecol Scand)

Transcervical resection of endometrium and fibroids : the outcome of 412 operations performed over 5 years: 75 (6). - pp. 567-74.

Engelsen I B, Woie K (2006, Acta Obst Gyn Scand)

Trans cervical endometrial resection: Long term results of 390 procedures: S 85(1) 82-7

D Parkin (1998, Lancet)

Prognostic factors for success of endometrial ablation and resection [Article] : pp. 1147-8.

Pasini A, Belloni C (2001, Minerva Ginecol)

Intraoperative complications of 697 consecutive operative hysteroscopies [Article] 53 (1): pp. 13-20.

PICO 4:

Har TCRE behandling bedre outcome sammenlignet med behandling med LNG-IUD ved AUB?

Population: Kvinder med AUB

Intervention: TCRE

Comparison: LNG-IUD

Outcome: QoL/blødningsreduktion/tid til hysterektomi/TCRE, komplikationer og senfølger

Evidens: Ganske få, og desuden mindre studier med follow-up på op til 12 mdr. har sammenlignet effekten af TCRE med en LNG-IUD hos kvinder med AUB.

I et randomiseret klinisk studie (Ghazizadeh, 2011) med 104 kvinder i alderen 35-45 år med menoragi, fik kvinderne enten anlagt en LNG-IUD eller foretaget TCRE. Dette studie fandt ingen signifikant forskel i reduktion af blødning imellem de to typer behandling (93.9% reduktion af blødning i TCRE gruppen og 88.4% i LNG-IUD gruppen). Ved sammenligningen af tilfredsheden et år efter var der heller ingen signifikant forskel mellem de to grupper. Den eneste signifikante forskel var en større andel af amenoré i TCRE gruppen. Derfor konkluderer dette studie at de to behandlinger er ligeværdige til at reducere AUB, med den fordel at en LNG-IUD er fertilitetsbevarende og reversibel.

Et tilsvarende studie med 50 kvinder af Gupta (Gupta, 2006) påvistes ligeledes en ikke signifikant forskel i reduktion af blødning imellem de to grupper (TCRE 94 %, 97% LNG-IUD gruppen). Der var heller ingen signifikant forskel imellem grupperne, hvad angik tilfredsheden eller graden af bivirkninger/komplikationer ved de to behandlinger. Dette studie konkluderer derfor igen at fordelene ved en LNG-IUD er den fertilitetsbevarende og reversible effekt.

I et Cochrane review (Lethaby, 2015) fra 2015 sammenfattes 3 andre små studier, 2 af dem finder at der ikke er en signifikant forskel på reduktionen af blødningen ved henholdsvis behandling med TCRE og LNG-IUD. Det tredje studie, der inkluderer 70 kvinder, finder derimod en signifikant større reduktion af blødningen ved TCRE. Hvad angår hyppigheden af amenoré og tilfredshed mellem de

to behandlinger, finder de heller ingen forskel imellem de to behandlingstyper. Dog hælder reviewet imod en mindre grad af bivirkninger ved TCRE, idet der beskrives de kendte systemiske bivirkninger ved brugen af LNG-IUD.

Det har i litteraturgennemgangen ikke været muligt at finde studier der beskriver tiden til hysterektomi sammenlignet imellem de to grupper, hvorfor dette ikke er berørt i denne del af guideline. Generelt er evidensen på området er meget sparsom, grundet få studier med få deltagere. Guideline sammenligner effekten af TCRE og LNG-IUD, ikke selve indgrebet, hvor det skal understreges, at TCRE er et langt mere invasivt indgreb fremfor anlæggelse af en LNG-IUD.

Resume af evidens

Evidensgrad

TCRE og LNG-IUD reducerer blødningen ved AUB ligeværdigt.	2b
Tilfredsheden ved de to behandlinger er ens.	2b
Graden af bivirkninger ved TCRE er lidt mindre end ved brugen af LNG-IUD grundet de systemiske bivirkninger ved gestagen	2b

Kliniske rekommandationer

Styrke

TCRE kan anvendes ligeværdigt med en LNG-IUD ved AUB	B
LNG-IUD er fertilitetsbevarende og reversibel, hvilket skal tages i betragtning inden enten TCRE eller LNG-IUD vælges.	B

Reference

- Ghazizadeh, S. F.-T. (2011, July). A Randomized Clinical Trial to Compare Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System (Mirena) vs Trans-Cervical Endometrial Resection for Treatment of Menorrhagia. *International Journal of Women's Health* 3 .
- Gupta, B. S. (2006, December). Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System vs. Transcervical Endometrial Resection for Dysfunctional Uterine Bleeding. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 95.
- Lethaby, A. M. (2015). Progesterone or Progestogen-releasing Intrauterine Systems for Heavy Menstrual Bleeding. *Cochrane Database of Systematic Review no. 4.*

**PICO 5:****Er der evidens for forbehandling af endometriet forud for TCRE****Population:** Kvinder med AUB**Intervention:** TCRE + GnRH agonist/LNG-IUD/Provera**Comparison:** TCRE - GnRH agonist/ LNG-IUD /Provera**Outcomes:** Blødningsreduktion/Amenoré, tid til re-TCRE/hysterektomi, risici i form af per- og postoperative komplikationer, bivirkninger, QoL

TCRE er en velintegreret behandling af præmenopausal AUB, hvor formålet er at resecere endometriekirtler til en dybde på ca. 2 mm ned i myometriet i henhold til Donnez (Donnez J, 1997). Ved en sufficient endometriresektion skal ikke bare basallaget reseceres men også krypterne. Det vil sige at resektionen skal være i hele slyngens dybde: 3-5 mm. For at gå dybt og undgå risiko for perforation kræves en TVUL vurdering af uterus' vægtykkelse, form og evt. anden patologi.

Endometriets tykkelse varierer gennem cyklus fra 2 – 12 mm. Der er generel enighed om, at for at lette indgrebet og opnå tilfredsstillende effekt, skal TCRE helst foretages på et tyndt endometrium < 4 mm og derfor forsøges det planlagt i slutningen af en menstruation (Sowter MC, 2002). Planlægningen kan dog, af flere årsager, vise sig at være organisatorisk vanskeligt. Det er bl.a. derfor omdiskuteret om det er en fordel at forbehandle endometriet forud for TCRE, samt hvilken form for forbehandling er bedst, i forhold til bivirkninger for kvinden, effekt af TCRE på kort og lang sigt, per- og postoperative komplikationer, og QoL.

Formålet med forbehandling er at opnå endometriatrofi. Det kan opnås vha forskellige medikaminae som GnRH agonister (GnRHa), gestagener, p-piller og LNG-IUD. GnRHa har været mest anvendt og undersøgt i flest videnskabelige studier. Non-medikamentel peroperativ forbehandling kan gøres i form af evacuatio uteri som vaccumaspiration eller skrab af endometriet med stump currette lige inden TCRE. De få foreliggende data viser dog ingen effekt af peroperativ vaccumaspiration forud for TCRE, se tabel 2.

Evidens: Der foreligger talrige små studier af varierende kvalitet omhandlende forbehandling af endometriet og TCRE (Sowter MC, 2002). Det seneste Cochrane review af Tan HY fra 2013 adresserer ovenstående problemstilling (Tan YH, 2013). Reviewet inkluderer 20 RCT'er med i alt

1969 præmenopausale kvinder (intervention n=1029; kontrol n=940) med AUB. I reviewet vurderes følgende forbehandling:

- GnRHa, danazol og gestagener (orgametril og medroxyprogesteronacetat) versus placebo eller ingen behandling;
- GnRHa versus danazol, gestagener, GnRH antagonister eller peroperativ abrasio/vaccumaspiration;

Danazol er udgået fra det danske marked og omtales derfor ikke i nærværende guideline. Der foreligger kun få og små studier af ringe kvalitet omhandlende gestagener og der er på nuværende tidspunkt ingen undersøgelser om effekten af p-piller eller LNG-IUD som forbehandling til TCRE.

Se appendix I, tabel 1 og 2 med oversigt over de inkluderede studier i Cochrane reviewet og outcomes.

Kvaliteten af evidensen af de inkluderede studier blev vurderet vha. GRADE til værende moderat til meget lav pga af risk of bias og stor heterogenitet imellem studierne.

Der er evidens for, at forbehandling af endometriet med GnRHa sammenlignet med ingen behandling/placebo giver højere forekomst af postoperativ amenoré i op til 12 – 24 mdr. (12 mdr. RR 1,58 95%CI 1,24 – 2,01)(24 mdr. RR 1,62 95%CI 1,04 – 2,52). Der findes ikke data som viser, hvor længe denne forskel mellem grupperne opretholdes på sigt. Forskel i forekomst af amenoré genfindes ikke ved sammenligning mellem GnRHa, progesteroner og peroperativ vacuumaspiration. Der er heller ingen forskel i forhold til hvor lang tid efter TCRE kvinderne har behov for yderligere kirurgisk behandling. Der er tendens til at kvinderne har flere bivirkninger under behandling med GnRHa, men overordnet er der ikke forskel på kvindernes tilfredshed med det kirurgiske outcome i de forskellige grupper.

Det, der kan være påvirkelig af forbehandling (kun af GnRHa (eller gestagener)), er de peroperative forhold. Der er signifikant større kirurg-tilfredshed, bedre oversigt, mindre absorption af distensionsmedium (ingen relevant klinisk forskel), kortere operationstid og færre kvinder har postoperativ dysmenoré efter forbehandling med GnRHa, om end disse forskelle er meget små. Når de kliniske forskelle og de peroperative fordele ikke er større, må præparatvalget afhænge af den individuelle vurdering, bivirkningsprofilen og prisen.

Resume af evidens
Evidensgrad

Forbehandling med GnRH-agonist i 1–2 mdr. sammenlignet med ingen forbehandling/placebo/gestagener har vist signifikant (histologisk) atrofi af endometriekirtler, og længere postoperativ amenoré (≥ 24 måneder). Der har dog ikke kunnet vises nogen forskel i andel af kvinder der har haft behov for fornyet kirurgisk intervention (re-TCRE og hysterektomi) i 1-2 år efter TCRE.	2a
Forbehandling med GnRH-agonist i 1–2 mdr. sammenlignet med ingen forbehandling/placebo/gestagener har vist signifikant kortere operations tid og mindre absorption af distensionsmedium. Disse forskelle er dog så små at de ikke har klinisk relevans.	2a
Retrospektive studier har vist at ved TCRE umiddelbart postmenstruelt sammenlignet med TCRE efter forbehandling, muligvis opnås samme amenoré frekvens og færre peroperative komplikationer	4

Kliniske rekommandationer
Styrke

Rutinemæssigt brug af medicinsk forbehandling af endometriet forud for TCRE anbefales ikke.	C
I forhold til vurdering af medicinsk forbehandling, må der foretages en individuel vurdering afhængig af patient historik og operatørerfaring	C

Reference

Donnez J, Vilos G, Gannon MJ, Stampe Sørensen S, Klinte I, Miller RM. Goserelin Acetate (Zoladex) plus endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: a large randomized, double-blind study. *Fertil Steril* 1997;68:29-36.

Sowter MC, Lethaby A, Singla AA. Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2002.

Tan YH, Lethaby A. Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2013.

Istre O. Transcervical resection of endometrium and fibroids: The outcome of 412 operations performed over 5 years. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1996;75:567-74.

Scottish Hysteroscopy Audit Group. A Scottish audit of hysteroscopic surgery for menorrhagia: complications and follow-up. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:249-254.

Overton C, Hargreaves J, Maresh M. A national survey of the complications of endometrial destruction for menstrual disorders: The MISTELTOE study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1351-59.

Jansen FW, Vredevoogd CB, Van Ulzen K, Hermans J et al. Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol* 2000;96:266-70.

PICO 6

Har BMI en betydning for outcome ved TCRE?

Population: Kvinder med AUB og BMI >30

Intervention: TCRE ved BMI >30

Control: TCRE ved BMI <30

Outcomes: Blødningsreduktion, Risiko for reoperation/tid til hysterektomi, QoL

Omkring 15% af danske kvinder er svært overvægtige (BMI >30). Overvægt giver øget risiko for AUB. Hypotetisk kan den større mængde fedtvæv og de dermed høje endogene østrongenniveauer medføre en øget risiko for gendannelse af endometriet efter resektion, og dermed øget risiko for dårlige outcomes.

Evidens: Et systematisk review publiceret i december 2019 inkluderer samtlige relevante artikler (13 stk) fundet på emnet (Beelen P, 2019). Dette review har ikke kun belyst studier som omhandler 1. generationsablation. I mangel på data over TCRE er der valgt at drage parallel også til 2. generationsablation.

Syv studier evaluerede risikoen for reoperation efter TCRE hos patienter med BMI >30. Det samlede antal kvinder var 2610. Et enkelt studie fandt en sammenhæng mellem BMI >30 og reoperation (Smithling R. K, 2014), de øvrige fandt ikke signifikant forøget risiko. Tre af disse syv studier kunne bruges til en metaanalyse, inkluderende i alt 2025 kvinder, hvoraf 742 havde BMI >30. Denne viste ikke signifikant højere risiko for reoperation hos kvinder med BMI >30 (OR 1,30, 95% CI 0,73-2,33).

Ni studier rapporterede andre outcomes, så som postoperative smerter, blødningsmønster efter behandling og patienttilfredshed. Samtlige konkluderer, at BMI ikke er en risikofaktor.

TCRE på kvinder med højt BMI er ofte teknisk udfordrende, da disse ofte har en dyb vagina samt en forstørret kavitet (>12 cm), således er det svært at nå fundus uteri med et konventionelt resektoskop.

Resumé af evidens

Evidensgrad

Der er ikke signifikant større risiko for reoperation efter TCRE hos kvinder med BMI >30 sammenlignet med kvinder med BMI <30. Litteraturen er dog begrænset.	2a
Der er ikke forskel i postoperative smerter, blødningsmønster eller patienttilfredshed efter TCRE hos kvinder med BMI >30 sammenlignet med kvinder med BMI <30.	2a

Klinisk rekommandation

Styrke

TCRE kan tilbydes kvinder med AUB uden hensyntagen til BMI.	B
---	---

Reference

1. Beelen P, R. I. (12 2019). Prognostic Factors for the Failure of Endometrial Ablation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, ss. 1269-1281.
2. Smithling R. K, S. G. (November 2014). Preoperative uterine bleeding pattern and risk of endometrial ablation failure. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, ss. 211;556.e1-6.

PICO 7

Bør der gives antibiotikaprofylakse til kvinder med AUB og diabetes eller immunsuppression/-defekt i forbindelse med TCRE?

Population: Kvinder med AUB og diabetes eller immunsuppression/-defekt, som får lavet TCRE

Intervention: profylaktisk antibiotika

Comparison: ingen antibiotika.

Outcomes: infektion (feber, antibiotikabehandling, indlæggelse, tuboovariel absces) og bivirkninger (anafylaksi, udslæt)

Forekomsten af infektioner efter hysteroskopi er lav (0,13-1,42%) (Agostini, 2002) (Florio, 2019), selvom alvorlige infektioner er beskrevet på kasuistisk basis (Meneses, 2020). Guidelines fra Canada, Frankrig og USA anbefaler ikke rutinemæssig brug af antibiotika ved hysteroskopi (van Eyk, 2012) (Deffieux, 2014) (ACOG Practice Bulletin No 195, 2018).

Evidens: Et ældre randomiseret studie fandt en signifikant lavere risiko for bakteræmi efter profylaktisk antibiotika ved terapeutisk hysteroskopi sammenlignet med ingen profylakse (2% vs. 16%, $p < 0,02$), dog var der tale om bakterier af tvivlsom klinisk relevans, og der var ingen signifikant forskel i klinisk infektion (Bhattacharya, 1995). Et Cochrane review fra 2013 omhandlende antibiotikaproylakse ved transcervikale procedurer, herunder hysteroskopi, fandt ingen randomiserede kontrollerede studier (RCT) af tilfredsstillende kvalitet og konkluderede, at der ikke var evidens for hverken at anbefale eller fraråde antibiotikaproylakse (Thinkhamrop, 2013). En meta-analyse fra 2020 inkluderende 5 RCTs fandt ingen signifikant forskel i risiko for postoperativ infektion ved hysteroskopi med versus uden antibiotikaproylakse (Muzii, 2020). Dog inkluderedes både studier på diagnostisk og terapeutisk hysteroskopi. Man kunne forestille sig, at infektionsrisikoen er lavere for diagnostisk hysteroskopi med mindre hysteroskop, kortere varighed, mindre forbrug af distensionsmedium som kan passere til peritoneum eller optages i karbanen, færre indføringer af instrumenter og ingen sårflade i uterus som indgangsport for infektion. Forfatterne konkluderede, at der ikke er evidens for, at profylaktisk antibiotika reducerer feber eller infektion, men at det lille antal studier og det lave antal events i de forskellige grupper gør det svært at drage sikre konklusioner, hvorfor en individuel vurdering af patienten er nødvendig, især hos patienter med en øget infektionsrisiko.

Man har ikke kunnet identificere studier som specifikt undersøgte effekten af antibiotikaproylakse ved TCRE blandt subgrupper med diabetes eller immunsuppression/-defekter. Der kan derfor ikke gives evidensbaserede anbefalinger vedrørende antibiotikaproylakse til disse risikogrupper.

Kliniske rekommandationer

Styrke

Profylaktisk antibiotika kan overvejes ved patienter med øget risiko for infektioner, herunder diabetes, immunsuppression/-defekt, tidligere PID, hydrosalpinx og endometriose	D
Ved perforation til peritoneum anbefales profylaktisk antibiotika	D
Profylaktisk antibiotika kan overvejes ved langvarig operationstid	D



Reference

- ACOG Practice Bulletin No 195. Prevention of infection after gynecologic procedures. *Obstet Gynecol* 2018; 131:e172-e189.
- Agostini, A. Postoperative Infection and Surgical Hysteroscopy. *Fertil Steril* 2002;77: 766-768.
- Bhattacharya, S. A Prospective Randomised Study of the Effects of Prophylactic Antibiotics on the Incidence of Bacteraemia Following Hysteroscopic Surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;63:37-40.
- Deffieux, X. Hysteroscopy: Guidelines for Clinical Practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;178:114-22.
- Florio, P. Prevalence of Infections After In-Office Hysteroscopy in Premenopausal Women. *J Minim Invasive Gynecol* 2019;26:733-9.
- Meneses, T. Septisk Shock following Hysteroscopy - A Case Report. *Case Rep Womens Health* 2020;26:e00182.
- Muzii, L. Efficacy of Antibiotic Prophylaxis for Hysteroscopy: A meta-Analysis of Randomized Trials. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27:29-37.
- Thinkhamrop, J. Prophylactic antibiotics for transcervical intrauterine procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5: CD005637.
- van Eyk, N. Antibiotic Prophylaxis in Gynecologic Procedures. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:382-391.



Appendices

Appendix til PICO 5:

Tabel 1:

RCT'er inkluderet i Cochrane review Tan HY 2013

Forfatter	Tidsskrift	År	N (antal kvinder)
Vilos GA	Jour. of Obst and Gynecol	2010	105
Bhatia K	BJOG	2008	106
Jack SA	BJOG	2005	210
Alborzi S	Middle East Fertility Journal	2002	90
Kriplani A	Europ Jour. of Obst. and Gynecol	2002	132
Shawki O	Jour. of the Society of Laparoendoscopic Surgeons	2002	131
Kriplani A	Gynecologic Obstetric Investigation	2001	50
Rai VS	Hum Repro	2000	100
Lissak A	Journal of American Assoc. of Gynecol. Laparoscopists	1999	30
English J	Minimally Invasive Therapy and Allied Technology	1998	39
Taskin O	Journal of American Assoc. of Gynecol. Laparoscopists	1998	17
Donnez J	Fert. and Steril.	1997	358
Sorensen Stampe SS	Acta Obst. et Gynecol Scandinavica	1997	60
Sowter MC	Gynecol. Endoscopy	1997	77
Fraser IS	Obst. and Gynecol.	1996	60
Garry R	BJOG	1996	160
Romer T	Europ Jour. of Obst. and Gynecol.	1996	40
Taskin O	Journal of American Assoc. of Gynecol. Laparoscopists	1996	13
Vercellini P	Journal of American Assoc. of Gynecol. Laparoscopists	1996	71
Sutton C	Jour. of Obst and Gynecol	1994	120

Tabel 2:

Outcomes	Antal studier der rapporterede given outcome	GnRH-agonist Vs placebo eller ingen forbehandling	GnRH-agonist vs gestagener	GnRH-agonist Vs GnRh-antagonist	GnRH-agonist Vs peroperativ vacuum-aspiration	Gestagener Vs ingen forbehandling
Antal studier		10	3	1	1	3
N=antal kvinder		722	146	106	105	120
Postoperativ amenoré ≤ 12 mdr.	15	Studier=7 n=605 RR 1,58 95% CI (1,24 – 2,01)	Studier=3 n=146 RR 1,58 95% CI (0,96 – 2,61) Ingen forskel	Studier=4 n=488 RR 0,99 95% CI (0,53 – 1,86)	Studier=1 n=92 RR 20,13 95% CI (1,21 – 333,63)	Studier=1 n=50 RR 0,54 95% CI (0,26 – 1,12)
Postoperativ amenoré ≥ 24 mdr.	4	Studier=2 n=357 RR 1,62 95% CI (1,04 – 2,52)	Studier=1 n=20 RR 3,00 95% CI (0,79 – 11,44) Ingen forskel	Studier=1 n=20 Ingen forskel	Ingen data	Studier=2 n=70 RR 0,75 95% CI 0,36 – 1,54
Yderligere behandling/kirurgi under follow-up ≤12 mdr.	(10)	Studier=4 n=488 RR 0,99 95% CI (0,53 – 1,86) Ingen forskel	Kun undersøgt i op til 2 år efter indgrebet	Studier=1 n=100 RR 1,33 95% CI (0,31 – 5,65) Ingen forskel	Studier=1 n=100 RR 0,75 95% CI (0,18 – 3,18) Ingen forskel	Kun undersøgt i op til 2-4 år efter indgrebet
Yderligere behandling/kirurgi under follow-up ≥24 mdr.	(10)	Studier=2 n=319 RR 1,51 95% CI (0,97–2,35)	Studier=1 n=20 RR 0,33 95% CI (0,02 – 7,32) Ingen forskel	Studier=1 n=100 RR 0,75 95% CI (0,18 – 3,18) Ingen forskel	Ikke rapporteret	Studier=2 n=70 RR 3,00 95% CI (0,50 – 17,95) Ingen forskel
Tilfredshed med operativ outcome (QoL)	11	Studier=6 n=599 RR 0,99 95% CI (0,93 – 1,05) Ingen forskel	Studier=1 n=20 RR 0,8 95% CI (0,65 – 0,99) Ingen forskel	Ingen forskel	Studier=1 n=92 RR 0,94 95% CI (0,83– 1,05) Ingen forskel	Studier=1 n=50 RR 1,00 95% CI (0,93 – 1,08) Ingen forskel
Bivirkninger af forbehandling	8	Inkonsistent rapportering. GnRHa gruppen havde flest bivirkninger.	Ikke rapporteret		Studier=1 n=93 RR 1,03 95% CI (0,67 – 1,58) Ingen forskel i PMS symptomer	

Outcomes	Antal studier der rapporterede given outcome	GnRH-agonist Vs placebo eller ingen forbehandling	GnRH-agonist vs progesteroner	GnRH-agonist Vs GnRh-antagonist	GnRH-agonist Vs peroperativ vaccum-aspiration	Progesteroner Vs ingen forbehandling
Antal studier		10	3	1	1	3
N=antal kvinder		722	146	106	105	120
Varighed af indgrebet	13	Studier=5 n=156 RR -3,5 95% CI (-4,7 – (-2,3)) ¹	Kortere for GnRHa gruppen Studier=1 n=50 RR -15 95% CI (-19,44 – (-10,56))		Ikke rapporteret	Ikke rapporteret
Operativ Sværhed²	3	Studier=2 n=415 RR 0,32 95% CI (0,22 – 0,46) Til fordel for GnRHa	Ikke rapporteret		Ikke rapporteret	Ikke rapporteret
Absorption af distensionsmedium	8	Til lille signifikant fordel for GnRHa gruppen. Ingen klinisk relevant forskel	Ikke rapporteret		Ikke rapporteret	Ikke rapporteret
Peroperative komplikationer	6	Studier=5 n= 592 RR 1,47 95% CI (0,36 – 6,06) ³ Ingen forskel	Ikke rapporteret		Ikke rapporteret	Ikke rapporteret
Postoperativ dysmeoré	3	Studier=2 (3) n=133 RR 0,59 95% CI (0,40 – 0,87) Lille forskel til fordel for GnRHa	Ikke rapporteret		Studier=1 n= 92 RR 1,00 95% CI (0,66 – 1,52) Ingen forskel	Ikke rapporteret
Atrofi af endometrikirtler	8	Studier=4 n=483 RR 6,02 95% CI (4,11 – 8,81) (histologisk)	Studier=2 n=70 RR 2.25 95% CI (1,13 – 4,49) (histologisk)		Ikke rapporteret	Ingen forskel Tal ikke oplyst

¹Den gennemsnitlige indgrebstid varierede for GnRHa gruppen 12,1 – 32,8 minutter og for placebo/ingen behandling gruppen 14,6 – 46,4 minutter.

²Operatørrapporteret sværhedsgrad af TCRE

³Perforation af uterus: 3 ud af 306 kvinder i GnRHa gruppen og 1 ud af 286 kvinder i placebo/ingen behandling gruppen