

Titel

Endometriecablation: 1. generationsmetoder

Forfattere

Forfatter: Søren Stampe Sørensen Stampe@dadlnet.dk

Referenter: Margit Dueholm , Peter Helm

Arbejdsgruppens medlemmer

Lotte Clevin,
Margit Dueholm,
Peter Helm,
Per Larsen,
Mette Meinert Risager,
Mads Nielsen-Breining,
Søren Stampe Sørensen (Tovholder)

Status

Første udkast: 06.06.10

Diskuteret på Hindsgavl dato: 18.03.11

Korrigeret udkast dato: 24.02.11

Endelig guideline dato: 29.03.11

Guideline skal revideres seneste dato:

Indholdsfortegnelse

Indledning:	side 2
Resumé af kliniske rekommandationer	side 2
Litteratur søgningsmetode:	side 4
Behandling af dysfunktionel menorrhagi:	side 4
Indikationer / patientselektion / kontraindikationer:	side 5
Metode / Procedurer:	side 8
A Præoperativ forbehandling af endometriet:	side 8
B Anæstesi:	side 8
C Distentionsmedium:	side 9
D Teknik:	side 10
Komplikationer og risiko:	side 11
Senfølger, opfølgning, endometrie atypi/adenocarcinom:	side 13
Referencer:	side 15

Baggrund

Operativ hysteroskopi er sædvanligvis alternativ til hysterektomi ved behandling af blødningsforstyrrelser. Ablation af endometriet ved resektion (TCRE) blev introduceret i 1983 (DeCherney) og ved destruktion med roller-ball i 1989 (Vaincaillie). Begge metoder blev taget i anvendelse i Danmark omkring 1990 hvorimod destruktion med YAG-laser som var den første

hysteroskopiske ablationsmetode, beskrevet i 1981 (Goldrath) kun blev forsøgt anvendt i en kortere periode. Der foretages i dag 3.500-4.000 hysteroskopiske indgreb årligt i Danmark, hvoraf 80-90% udføres med resektoskop og < 10% ved roller-ball - / bi-polær hysteroskopisk destuktion. Disse metoder foretages hysteroskopisk visuelt og tilhører ”1. generations metoderne”, som nærværende vejledninger tager udgangspunkt i med fokus på præ- og postoperative faktorer, som kan have indvirkning på behandlingsprognosen (indikationer, patientselektion, kontraindikationer, metode: forbehandling, anæstesi, distentionsmedium, teknik, komplikationer, og risiko, senfølger og opfølgning)

Resumé af kliniske rekommandationer

Behandling af dysfunktionel menorrhagi

<i>Kvinder i yngre aldersgrupper med dysfunktionel menorrhagi bør generelt primært tilbydes reversibel behandling, men efter selektion og rådgivning kan endometrieablation tilbydes som primære behandlingsform</i>	B
--	----------

Indikationer / patientselektion / Kontraindikation:

<i>Hovedindikation for TCRE er menorrhagi hos kvinder hvor fremtidig graviditet ikke er ønsket. Ved tvivl omkring menorrhagidiagnosen, kan blødningsstyrken evalueres kvantitativt (f.eks. ved pictorialt blødningsskema)</i>	A
<i>Dysmenorrhoea og/eller almindelige og svære præmenstruelle symptomer aftager ved TCRE og kan styrke indikationen</i>	A
<i>Metrorrhagi kan være indikation for TCRE</i>	B
<i>TCRE giver dårligere resultater, men er ikke kontraindiceret, i yngre aldersgrupper, ved større fibromer / uteri (B) eller ved adenomyose (C). Ved disse resultatpåvirkelige faktorer bør indgrebet om muligt foretages af særlig erfaren kirurg.</i>	B / C
<i>Manglende supervision af uøvet operatør er kontraindikation for TCRE. Supervision og træning evt. på in vitro modeller er nødvendig ved indlæring af operativ hysteroskopi</i>	B
<i>På afdelinger med begrænset antal/erfaring bør man overveje alternative endometriedestruktive metoder</i>	B
<i>Symptomer på aktiv underlivsinflammation er kontraindikation</i>	C
<i>Manglende afklaring vedrørende fremtidig graviditetsønske er kontraindikation for TCRE som er irreversibelt indgreb</i>	B
<i>Præmaligne og maligne forandringer i endometriet er kontraindikation og bør almindeligvis udelukkes præoperativt. I enkelte specielle tilfælde ved svær almen svækkelse kan TCRE evt. være velegnet, men ikke kurativ behandlingsmetode</i>	C

Metode / Procedurer:

Præoperativ forbehandling

<i>Atrofierende forbehandling kan anvendes med fordel af uøvede kirurger og ved vanskelige operative forhold ?</i>	A
--	----------

<i>Efter opnåelse af stor rutine i operativ hysteroskopi, kan endometriecablation og TCRE udføres i tidlig proliferationsfase, efter forbehandling med p-piller eller forudgående abrasio</i>	C
Anæstesi	
<i>Endometriecablation foretages sædvanligvis i universel anæsthesi. Ved regional- eller lokal anæstesi opnås sikrere monitorering. Indgreb i lokal anæstesi bør foretages af erfarne kirurg</i>	C
Distentionsmedium	
<i>Manitol, Purisol, Glycin og Sorbitol kan anvendes som distentionsmedium ved mono-polær operativ hysteroskopi. Mannitol og Purisol er mest velegnet p.g.a færre bivirkninger. Ved Roller-ball ablation er valg af distentionsmedium mindre kritisk. Isotonisk saltvand kan anvendes ved bi-polær teknik</i>	B
Teknik	
<i>Bipolær elektrode har en sikrere profil end monopolær elektrode, på grund af anvendelsen af fysiologisk saltvand som skylle- og distentionsmedium, og den deraf følgende mindre risiko for fremkaldelse af "TUR-syndrom".</i>	A
<i>Præoperativ cervixmodning med misoprostol kan lette cervix dilatationen, og kan derfor anvendes ved mistanke om relativ cervix stenose</i>	A
<i>Orientering er essentiel og opnås bedst ved identifikation af tubaostier og luftbobler i forvæggen</i>	C
<i>Optimale oversigtsforhold opretholdes ved afpasning af infusionstryk og udløb</i>	C

Komplikationer og risiko:

<i>Træning og supervision af mindre erfarne kirurger er vigtig m.h.p. at minimere komplikationsrisikoen</i>	B
Uterus Perforation	
<i>Ved perforation bør resektionen afbrydes og fornyet indgreb planlægges efter 3 mdr.</i>	C
<i>Ved perforation kan mindre termisk tarmlæsion ikke med sikkerhed udelukkes ved laparoskopi/laparotomi. Ved mistanke om perforation bør patienten observeres for blødning og informeres om latente symptomer på tarmnekrose/perforation. Ved symptomer på tarmlæsion bør laparotomeres</i>	B
Væske overload	
<i>Løbende overvågning af absorption af distentionsmedium er kritisk. Bør foretages som minimum efter hver enkelt forbrug af 3 L pose, eller hvert 5. min. (f.eks. ved monitorering af Ethanol i udåndingsluften). Pumper med konstant monitorering af absorptionen øger sikkerheden (Hysteromat).</i>	B
<i>Ved deficit på 1000 ml nonelektrolyt- eller 2500 ml elektrolytholdigt distentionsmedium bør det kirurgiske indgreb indstilles snarest</i>	B
Blødning:	
<i>Ved signifikant, vedvarende blødning, kan Foley katheter med 30 ml ballon føres op i uterinkaviteten m.h.p. tamponade. Alternativt kan anvendes Bougie med kondom. Fjernes efter 6-12 timer</i>	B
Infektion:	
<i>Der er insufficiante data til generelt at rekommandere antibiotika profylaktisk</i>	C

Senfølger, opfølgning, endometrie atypi/adenocarcinom:

<i>Hos højrisiko patienter er rutinemæssig TCRE indiceret som behandlingsmetode frem for endometriedestruktion pga. den ultimative diagnostik.</i>	C
<i>Ved underlivssmerter efter tidligere TCRE er der indikation for ultralydscanning af uterus mhp haemathometra</i>	B
<i>Sterilitet er kun relativ efter endometrieablation, og dette samt problemer ved graviditet bør patienten være informeret om.</i>	B
<i>Ved graviditet efter endometrieablation er provokeret abort indiceret</i>	B
<i>Postoperativ opfølgning er ikke indiceret i almindelighed</i>	D
<i>Postmenopausal substitutionsbehandling med ren østrogen er kontraindiceret efter tidligere endometrieablation</i>	C

Litteratur søgningsmetode

Litteratur søgning afsluttet dato: Marts 2010

Der er anvendt Pubmed. Engelsksproget litteratur.

Der er anvendt følgende søgeord:

Endometrial resection, Endometrial ablation, TCRE, Hysteroscopic surgery

Behandling af dysfunktionel menorrhagi (evalueret overfor medicinsk behandling og hysterektomi)

Traditionelt er behandlingen af blødningsforstyrrelser primært medicinsk, som gives fortløbende enten: 1) cyklisk intermenstruelt (p-piller), 2) menstruationsrelateret (Cyklokapron, NSAID) eller 3) kontinuerligt (GnRH-agonist, Danazol, gestagenspiral). Medicinsk behandling har i randomiseret undersøgelse overfor TCRE vist sig at give anledning til signifikant mindre tilfredshed, dårligere livskvalitet og samme hysterektomifrekvens over en fem års observationsperiode; og kvinder der primært er behandlet medicinsk og efterfølgende med TCRE opnår ikke samme tilfredshedsgrad som kvinder der initialt behandles ved TCRE (1,2). Gestagenspiral er vist at være mulig alternativ til hysterektomi (3). I randomiseret undersøgelse overfor endometriresektion ved trænet operatør var behandlingssucces hvad angår blødningsreduktion ved et års follow-up 67% og 90% efter henholdsvis gestagenspiral og TCRE. Det blev konkluderet at begge metoder var velegnet til behandling af menorrhagi (4,5).

TCRE og roller-ball ablation har i randomiserede, kontrollerede undersøgelser og i metaanalyse overfor såvel abdominal som vaginal hysterektomi vist høj tilfredshedsgrad, kortere operations tid og hospitalsophold, færre komplikationer (sår-, urinvejsinfektioner, blødninger, ureterskader etc.) kortere rekonvalescens, reduceret postoperativ morbiditet (6,7,8,9), og i langtids follow-up signifikant færre med urininkontinens samt bedre cost-effectiveness (10,11,12,13). Dysmenorrhoea og præmenstruelle symptomer såvel som psykiske symptomer bedres (14) og urinvejsymptomer er upåvirkede (10,15) efter TCRE. Endometriresektion til behandling for metorrhagi synes at give samme resultater som ved menorrhagi i større retrospektiv opgørelse (16).

I randomiseret, kontrolleret studie vedrørende langtids follow-up (4-6 år) efter TCRE eller hysterektomi, hvor 76% i TCRE gruppen undgik hysterektomi, fandtes ingen signifikant forskel i tilfredshed mellem de to grupper (80% versus 89% efter hysterektomi) (17). Life-table analyse viste meget lille risiko for hysterektomi efter 36 mdr. Tilsvarende er der i 5 og 10 års observationsperioder efter både endometriresektion og roller-ball destruktion fundet lille risiko for hysterektomi allerede efter 24 mdr og i øvrigt ingen signifikant forskel mellem de to hysteroskopiske ablationsmetoder (18,19). Dette sammenholdt med den minimale komplikationsfrekvens efter at have opnået tilstrækkelig endoskopisk erfaring, har i retrospektiv undersøgelse og i audit undersøgelse vist, at endometrieablation kan betragtes som sikkert alternativ til hysterektomi efter omhyggelig selektion og rådgivning (16,20). Ved insufficient endometriresektion vil godt 60% kunne undgå hysterektomi efter fornyet TCRE (21).

Resumé af evidens:

Sammenholdt med gestagen-IUD er endometrieablation lidt mere effektiv i reduktion af blødning, og sammenholdt med anden medicinsk behandling opnås signifikant større tilfredshed og samme hysterektomifrekvens efter 5 års follow-up (ca 20%)	Ib
Ved endometriresektion /-ablation for dysfunktionel menorrhagi opnås næsten samme patienttilfredshed som efter hysterektomi, men signifikant mindre morbiditet og hurtigere rekonvalescens	Ia
Kvinder over 35-40 år opnår bedre resultater end yngre kvinder. De bedste resultater opnås jo tættere patienten er på klimakterium	Ib

Kliniske rekommandationer

<i>Kvinder i yngre aldersgrupper med dysfunktionel menorrhagi bør generelt primært tilbydes reversibel behandling, men efter selektion og rådgivning kan endometrieablation tilbydes som primære behandlingsform</i>	B
--	----------

Indikationer/patientselektion/kontraindikationer

Prognostiske faktorer:

Alder

Kvinder i alderen over 40 år opnår bedre resultater og færre reoperationer / hysterektomier end yngre aldersgrupper (22,23,24). De bedste resultater kan forventes jo tættere patienten er på menopausetidspunktet.

Menorrhagi / normal menstruation

Resultaterne efter endometrieablation er bedre ved egentlig menorrhagi, d.v.s. et blodtab på > 80 ml., sammenlignet med tilfælde hvor der er et blodtab på < 80 ml (25). Koagler, gennemblødninger af bind og behov for anvendelse af både tamponer og bind er kliniske indikatorer for menorrhagi. Den prædiktive værdi af patientens perception af kraftig menstruation som udtryk for egentlig menorrhagi er kun 40-55% (25,26,27). Ved anvendelse af pictorialt blødningsskema opnås høj sensitivitet og specificitet hvad angår genuin menorrhagi (25,28,29).

Metrorrhagi , Dysmenorrhoea / Adenomyose

Metrorrhagi og dysmenorrhoea har været mistænkt for at give dårligere resultater efter TCRE. Der er ikke i retrospektive follow-up undersøgelser påvist forskel mellem resultaterne efter TCRE ved menorrhagi og ved metorrhagi (16,30). Vedrørende dysmenorrhoea er der i prospektivt studie, samt i undersøgelser randomiserede til forskellige behandlings regimer og i metaanalyse fundet signifikant reduktion i menstruationssmerter efter TCRE og specielt efter præoperativ atrofierende forbehandling med GnRH-agonist (odds ratio 0,33) (23,30,31,32,33,34). ”Præmenstruel dysmenorrhoea” synes imidlertid ikke i et enkelt studium, at aftage efter TCRE (30). Adenomyose er ofte blevet citeret som årsag til behandlingssvigt på baggrund af den histologiske incidens blandt de patienter der hysterektomeres (34,35,36,16). I andre undersøgelser er dette ikke eftervist (37) og endometrieablation har vist god behandlingseffekt på lettere grader af adenomyose (38).

Fibromer / Forstørret uterus

Øget behandlingssvigt og komplikationsfrekvens ved forekomst af større submukøse og intramurale fibromer, samt ved store uterinkaviteter er påvist i flere observations- og follow-up studier og nævnt i tidligere guidelines for selektion af patienter til TCRE (16,34,39). Succes rater for endometrieablation i forbindelse med disse faktorer er imidlertid meget operatørafhængig.

Operatør erfaring, patient forventning

TCRE er teknisk vanskelig og indlæringsfasen er relativ lang. Dette er dokumenteret i 1) observationsstudier (16,23) hvor der er fundet betydelig og signifikant reduktion af hysterektomifrekvens efter de første 100 resektioner, og i 2) auditundersøgelse (20) / multicenterundersøgelse (40), hvor den uterine perforationshyppighed fandtes omvendt proportionalt med operatør erfaring.

Endometrie atypi, Adenocarcinom

I prospektiv kohorte undersøgelse er der efter hysteroskopisk kirurgi (TCRE / roller-ball) på 19 patienter med adenocarcinom og efterfølgende hysterektomi ikke påvist negativ effekt på langtidsprognosen (41). Ved prospektivt studie på hysteroskopisk selektiv resektion af polyper med fokal atypi randomiseret til +/- gestagenspiral fandtes efter 5 års follow-up ingen recidiv i de to grupper (42). For patienter med højrisiko ved abdominalt indgreb eller ved afvisning af hysterektomi er der påvist recidivfri langtids follow-up efter partiel eller komplet TCRE ved kompleks hyperplasi med atypi (43). Også ved partiel resektion af højt differentieret adenocarcinom er der registreret recidivfri follow-up i op til 5 og 10 år (44,45). I fertilitetsbevarende øjemed er der i to serier opnået flere gennemførte graviditeter efter partiel hysteroskopisk resektion af adenocarcinom med supplerende behandling med medroxyprogesteron acetat eller GnRH-agonist, uden efterfølgende recidiv af adenocarcinom i follow-up perioderne (46,47).

Resumé af evidens

TCRE er en uspecifik behandling, som har godt behandlingsresultat, hos patienter med dysfunktionel blødningsforstyrrelse uden kendt organisk årsag, og hvor reversibel behandling ikke er acceptabel	Ib
TCRE ved genuin menorrhagi (dvs. > 80 ml blodtab pr. menstruation) giver	Ib

bedre resultat end ved mindre blødningsstyrke	
TCRE ved metrorrhagi har vist samme langtidsresultater som ved menorrhagi	III
Kvinder over 35-40 år opnår bedre resultater end yngre kvinder. De bedste resultater opnås jo tættere patienten er på klimakterium	Ib
Dysmenorrhoea og præmenstruel tension mindskes hos de fleste kvinder efter TCRE	III
Ved store uterinkaviteter, større intramurale fibromer og ved inkomplet resektion af submukøse fibromer opnås dårligere resultater	III
Indlæringsfasen ved operativ hysteroskopi er relativ lang og perforationshyppighed samt hysterektomifrekvens er omvendt proportional med operatørerfaring	Ib
Først efter ca. 100 indgreb foretaget i en relativ kort oplæringsfase, når komplikationsfrekvensen steady state	III
PID betragtes som kontraindikation	IV
Graviditet efter endometrieablation optræder hos ca. 0,5% med stor risiko for abort og senkomplikationer (ca. 60%)	III
Efter endometrieablation vil der meget ofte kunne påvises restendometrium *, men histologisk diagnostik er behæftet med stor usikkerhed pga fibrosering **.	*IIb og **IV
Hysteroskopisk resektion af endometrie atypi og af adenocarcinom har vist flere års recidivfrihed på kvinder hvor hysterektomi ikke har kunnet foretages	IV

Kliniske rekommandationer

<i>Hovedindikation for TCRE er menorrhagi hos kvinder hvor fremtidig graviditet ikke er ønsket. Ved tvivl omkring menorrhagidiagnosen, kan blødningsstyrken evalueres kvantitativt (f.eks. ved pictorialt blødningsskema)</i>	A
<i>Dysmenorrhoea og/eller almindelige og svære præmenstruelle symptomer aftager ved TCRE og kan styrke indikationen</i>	A
<i>Metrorrhagi kan være indikation for TCRE</i>	B
<i>TCRE giver dårligere resultater, men er ikke kontraindiceret, i yngre aldersgrupper, ved større fibromer / uteri (B) eller ved adenomyose (C). Ved disse resultatpåvirkelige faktorer bør indgrebet om muligt foretages af særlig erfaren kirurg.</i>	B
<i>Manglende supervision af uøvet operatør er kontraindikation for TCRE. Supervision og træning evt. på in vitro modeller er nødvendig ved indlæring af operativ hysteroskopi</i>	B
<i>På afdelinger med begrænset antal/erfaring bør man overveje alternative endometriestructive metoder</i>	B
<i>Symptomer på aktiv underlivsinflammation er kontraindikation</i>	C
<i>Manglende afklaring vedrørende fremtidig graviditetsønske er kontraindikation for TCRE som er irreversibelt indgreb</i>	B
<i>Ved diagnostik af præmaligne og maligne forandringer i endometriet kan operativ hysteroskopi anvendes. Metoden kan desuden anvendes til kontrol når hysterektomi ikke er indiceret.</i>	B
<i>TCRE er ikke en behandlingsmetode ved præmaligne og maligne forandringer. I enkelte specielle tilfælde ved svær almen svækkelse kan TCRE evt. være velegnet, men ikke kurativ behandlingsmetode.</i>	C

Metode/procedurer

A Præoperativ forbehandling af endometriet

Ved endometriecablation og -resektion, er hovedformålet at destruere / resecere 3 mm af myometriet. Herved sikres at alle endometrieglandler, som strækker sig op til 2 mm ned i myometriet, destrueres (48). Endometriet varierer sædvanligvis mellem 2 – 12 mm i gennemcyklus, men efter atrofierende forbehandling er endometriet 1-2 mm (48), hvorved een enkelt spåndybde med anvendelse af 5 mm loop vil kunne sikre adækvat resektionsdybde.

I Randomiserede, kontrollerede undersøgelser mellem GnRH-agonist forbehandling og ingen forbehandling (32,48,49,50) samt i metaanalyse (34), er der påvist evidens for positiv effekt på oversigtsforholdene intrauterint og på post-operative resultater. Man har således vist signifikant større kirurg tilfredshed, kortere operationstid, reduktion af resekeret vævsvolumen, reduktion af intravasal glycin absorption, højere amenorré rate (odds ratio: 2.33) og færre med postoperativ dysmenorrhoea (odds ratio: 0,36).

GnRH analoger giver større endometriatrofi sammenlignet med Danazol, men den kliniske effekt af disse forskelle er lille (34). Bivirkningsprofil og forskelle i omkostninger må afgøre præparatvalg. Der foreligger ingen konklusive, større randomiserede undersøgelser overfor gestagener.

I komparative, deskriptive studier er der for rutinerede operatører påvist sammenlignelige resultater hvad angår amenorré frekvens ved præoperativ vacuumaspiration af endometriet (50). Operativ timing til umiddelbare postmenstruelle fase er organisatorisk vanskelig, men har i lignende undersøgelser vist tilfredsstillende resultater.

Resumé af evidens

GnRH agonist forbehandling 1 måned præoperativt sammenlignet med ingen forbehandling har i metaanalyse vist signifikant kortere operations tid, reduktion af absorption af distentionsmedium, højere amenorré rate og bedre effekt på dysmenorrhoea. Der har dog ikke kunnet vises nogen forskel i langtidsstudier på hysterektomi frekvens og re-resektion	Ia
For rutinerede operatører kan der muligvis opnås samme resultater hvad angår amenorré frekvens ved peroperativ abrasio eller ved timing af TCRE til tidlig proliferationsfase	IV

kliniske rekommandationer

<i>Atrofierende forbehandling kan anvendes med fordel af uøvede kirurger og ved vanskelige operative forhold ?</i>	A
<i>Efter opnåelse af stor rutine i operativ hysteroskopi, kan endometriecablation og TCRE udføres i tidlig proliferationsfase, efter forbehandling med p-piller eller forudgående abrasio</i>	C

B Anæstesi

Endometriecablation kan foretages i generel -, regional -, eller i lokal anæstesi under monitorering med EKG og puls oximetri. Under den kirurgiske indlæringsfase bør indgrebet foretages i generel eller epidural/spinal anæstesi. I mindre randomiserede undersøgelser er

der rapporteret signifikant lavere absorption af distentionsmedium ved generel anæsthesi sammenlignet med epidural anæsthesi (52), men regional- eller lokal anæsthesi er anset for sikrere mhp. tidlig diagnosticering af væske overload (53). Ved anvendelse af lokal anæsthesi er der påvist signifikant lavere absorption sammenlignet med generel anæsthesi i større retrospektivt studium (54).

Resumé af evidens

Generel eller epidural/spinal anæsthesi giver lettere operative betingelser. Ved lednings - eller lokal anæsthesi opnås sikrere peroperativ monitorering. Operationsvarighed og resultater er sammenlignelige for alle anæstesiformer når indgrebet foretages af erfarede kirurg	IV
--	-----------

kliniske rekommandationer

<i>Endometriablation foretages sædvanligvis i universel anæsthesi. Ved regional- eller lokal anæsthesi opnås sikrere monitorering. Indgreb i lokal anæsthesi bør foretages af erfarede kirurg</i>	C
---	----------

C Distentionsmedium

Ved operativ hysteroskopi med anvendelse af monopolar strøm benyttes non-konduktive isotoniske opløsninger som Glycin, Sorbitol eller Mannitol. Ved anvendelse af isotoniske opløsninger er der udover væske-overload risiko for hyponatriæmi. Ved anvendelse af Glycin 1,5% og Sorbitol 3% er der tillige risiko for hypoosmolalitet og cerebralt ødem (55,56,57,58), og metabolismen af Glycin kan medføre ammonium intoxication (59). Mannitol 5% er i sig selv diuretisk men ikke i en 0,5% blanding med sorbitol 2.7% (Purisol). Det kan medføre hyponatriæmi, men ikke hypo-osmolalitet eller ammonium-intoxication, og Mannitol 5% eller Purisol bør derfor foretrækkes ved monopolar operativ hysteroskopi frem for Glycin eller rent Sorbitol (60,61) som bør undgås.

Ved bipolar kirurgi anvendes isotonisk saltvand eller Ringer's lactat. Der kan tillades absorption af større volumina uden påvirkninger af elektrolytbalancen (62), men der er stadig risiko for væskeoverload (61).

Resumé af evidens

Ved operativ hysteroskopi med anvendelse af monopolar strøm benyttes non-konduktive isotoniske opløsninger som Glycin, Sorbitol eller Mannitol	III
Mannitol 5% er i sig selv diuretisk og kan medføre hyponatriæmi. (dog ikke i en 0.5% blanding med sorbitol). Der ses ikke hypo-osmolalitet eller ammonium-intoxication som ved anvendelse af Glycin	III
Ved bipolar kirurgi kan anvendes isotonisk saltvand eller Ringers lactat	III

kliniske rekommandationer

<i>Manitol, Purisol, Glycin og Sorbitol kan anvendes som distentionsmedium ved mono-polar operativ hysteroskopi. Mannitol og Purisol er mest velegnet p.g.a færre bivirkninger. Ved Roller-ball ablation er valg af distentionsmedium mindre kritisk. Isotonisk saltvand kan anvendes ved bi-polar teknik</i>	B
---	----------

D Teknik

Uterinvæggen er sædvanligvis 2 cm tyk svarende til for-, bag-, og lateralvægge, samt i fundus. I isthmus området og ved uterinhjørnerne er vægtykkelsen henholdsvis godt 1 cm og 5-6 mm (36). Loop elektroden vil recesere/koagulere i 5 mm dybde og dermed sufficient ved endometrium på 1-2 mm og med minimal risiko for perforation svarende til uterinvæggene. I uterinhjørnerne anvendes sædvanligvis roller-ball koagulation. Roller-ball elektroden giver vævsnekrose i en dybde på 3-4 mm afhængig af teknik.

Ved anvendelse af bi-polær elektrode opnås formentlig sikkerhedsmæssige fordele pga. mindre risiko for elektrotermiske skader. I randomiseret komparativ undersøgelse fandtes uændret se-na ved anvendelse af bi-polær elektrode sammenlignet med et signifikant fald i den mono-polære gruppe (62)

Overordnede, generelle forholdsregler m.h.p. at minimere komplikationer og optimere resultater:

Cervixdilatationen bør være tilpas rigelig, således at hysteroskopet kan bevæges frit under resektionen/ablationen. I randomiserede undersøgelser er der ved præoperativt forbehandling med minimum 200µg vaginalt appliceret Misoprostol 12-24 timer præoperativt overfor placebo påvist positiv effekt på cervixmodning, reduceret forekomst af cervixkomplikationer og på smerter ved indgreb i lokalanæstesi. (63,64). Også hos postmenopausale kvinder er der fundet lignende effekt ved præoperativ forbehandling med Misoprostol forudgået af vaginal østradiol i 14 dage (64a)

Videokamera udstyr bør anvendes m.h.p. maximale oversigtsforhold.

Resektoskopet indføres visuelt, under infusion af distentionsmedium.

Tubaostierne identificeres; uterinformvæggen ved gas bobler.

Roller-ball koagulation primært svarende til tubaostierne, også hvis patienten tidligere er steriliseret.

Optimale oversigtsforhold vedholdes ved afpasning af infusionstryk og udløb således at blødning lige netop tamponeres / bortskylles.

Kontinuerlige spåner fra fundus til isthmus af maximal loop dybde (5 mm) svarende til hele uterinkaviteten. Kun én spåndybde svarende til hele kaviteten. Resektion i cervikalkanalen undgås.

Afsluttende roller-ball med særlig omhu svarende til fundus og uterinhjørner samt ”kamme”.

Resumé af evidens

Uterinvæggen er sædvanligvis 2 cm tyk svarende til for-, bag-, og lateralvægge, samt i fundus. I isthmus området og ved uterinhjørnerne er vægtykkelsen henholdsvis godt 1 cm og 5-6 mm. Derfor anvendes oftest roller-ball destruktions af uterin hjørnerne	III
Cervixmodning med vaginal Misoprostol præoperativt kan lette cervix-dilatationen, reducere cervixkomplikationer og smerter peroperativt.	Ib
Loop elektroden vil recesere/koagulere i 5 mm dybde og roller-ball elektroden giver vævsnekrose i en dybde på 3-4 mm afhængig af teknik	III
Utilstrækkeligt flow af distentionsmedium er hovedårsag til insuffICIENT oversigt og behandling	IV

Kliniske rekommandationer

<i>Bipolær elektrode har en sikrere profil end monopolær elektrode, på grund af anvendelsen af fysiologisk saltvand som skylle- og distensionsmedium, og den</i>	A
--	---

<i>deraf følgende mindre risiko for fremkaldelse af "TUR-syndrom".</i>	
<i>Præoperativ cervixmodning med misoprostol kan lette cervix dilatationen, og kan derfor anvendes ved mistanke om relativ cervix stenose</i>	A
<i>Orientering er essentiel og opnås bedst ved identifikation af tubaostier og luftbobler i forvæggen</i>	C
<i>Optimale oversigtsforhold opretholdes ved afpasning af infusionstryk og udløb</i>	C

Komplikationer og risiko (uterus perforation, overload, blødning, infektion)

I auditundersøgelser, kontrollerede randomiserede undersøgelser og i deskriptive studier er peroperative og umiddelbart postoperative komplikationsfrekvens lav i forbindelse med endometriresektioner og roller-ball ablationer (3-4%). Almindeligst forekommende er uterus perforation, væske overload og i mindre grad blødning og infektion (7, 8,16,23,31,40). Risiko for komplikationer er relateret til operatør erfaring, den hysteroskopiske operationstype (bl.a. +/- fibromer, septae) og distentionsmedium (65,66). Perforationer, ved cervixdilatationen og under selve operationen, er oftest rapporteret til sammenlagt 1-2%. Hyppigheden af de øvrige komplikationer, refereres med en noget større spredning overvejende pga uensartet definition. Absorption af distentionsmedium på sædvanligvis >1500 ml er i de fleste undersøgelser hyppigste komplikation ved endometriresektion, men oftest også 1-2%. Vedvarende, behandlingskrævende blødning og postoperativ infektion/sepsis rapporteres sædvanligvis < 1%.

Uterus Perforation

Er i observationsstudier hyppigst relateret til selve cervixdilatationen og under resektionen ved uterinhjørner, i isthmusområdet samt i forbindelse med fibromresektioner. Laparoskopi/tomi er usikker metode ved diagnostik af termisk tarmskade.

Væske overload

For at optimere oversigtsforholdene ved monopolar operativ hysteroskopi er distention af uterinkaviteten med elektrolytfrie opløsninger nødvendig. Ved bipolar teknik anvendes isotonisk NaCl. Skyllvæsken kan absorberes til kredsløbet via åbentstående kar eller efter absorption fra peritonealkaviteten sekundært til passage gennem salpinges eller uterus perforation.

Det er særdeles vigtigt at foretage løbende monitorering af absorptionsvolumen af skyllevæske ved estimering af skyllevæskedeficit. Dette kan foretages ved simpel subtraktion af udløb fra infunderet volumen, eller bedre ved kontinuerlig monitorering af væskeabsorption med anvendelse af trykstabiliserende infusionspumpe (66). Supplerende kan det intravaskulære absorptionsvolumen beregnes under anvendelse af ethanol-mærket distentionsmedium gennem den expirede ethanol koncentration (67,68).

Det intravaskulære absorptionsvolumen er fundet omvendtproportional med serum natrium koncentrationen (10 mmol pr. L glycin absorberet) og ved absorptionsvolumen på mere end 500 ml tiltager hyppigheden af hjerneødem diagnosticeret ved CT-scanning (58).

Haemostasis

Peroperativt kan graden af blødning visuelt evalueres ved at mindske infusionstrykket i uterinkaviteten. Postoperativt vil blødning sædvanligvis ophøre spontant eller ved bimaue vaginal/abdominal kompression efter få minutter. Ved vedvarende signifikant blødning uden effekt af Cyklokapron vil op til 30 ml saltvandsudspilet ballon på foley katheter ofte kunne give tilstrækkelig tamponade indenfor 2-4 timer (66). Alternativt har stift urethral Bougie med fastsnøret kondom, og saltvandsudspilet i uterinkaviteten vist sig at kunne give optimal tamponade på uterinvæggenes uensartede konturer.

Antibiotika profylaktisk

Postoperativ symptomgivende infektion er relativt sjældent forekommende (0,1%), men fatal postoperativ septicaemi er beskrevet i to kasuistiske meddelelser (69).

Ved hysteroskopisk kirurgi er der i kontrolleret, randomiseret studie fundet signifikant reduktion i incidensen af bakteriæmi, overvejende af ikke virulente bakterier (70). I foreliggende Chochrane analyse konkluderes på baggrund af sparsom litteratur, at der ikke er evidens for rutinemæssigt at anvende eller ikke at anvende antibiotisk profylakse ved transcervikale intrauterine indgreb. Kan overvejes hvis risiko for infektion er øget (71)

Resumé af evidens

De væsentligste komplikationer i forbindelse med operativ hysteroskopi er uterus perforation ved cervixdilatation og under selve operationen (1-2%), overload efter absorption af distentionsmedium > 1500 ml (1-2%), behandlingskrævende blødning (1-2%) og infektion (< 1%)	IIIb
Komplikationsfrekvensen er størst under kirurgens indlæringsfase og når først steady state efter ca. 100 indgreb foretaget i en kort oplæringsfase og forudsat bevaret rutine	IIIb
Uterus Perforation:	
Perforation er i observationsstudier hyppigst relateret til cervixdilatationen og under selve resektionen ved uterinhjørner, i isthmusområdet samt i forbindelse med fibromresektioner	III
Laparotomi er eneste metode til udelukkelse af tarmskade ved symptomer. Minimal diathermi af tarmen med senere perforation kan overses	IV
Væske overload:	
Skyllevæsken kan absorberes til kredsløbet via åbentstående kar eller efter absorption fra peritonealkaviteten sekundært til passage gennem salpinges eller uterus perforation	IIIb
Det intravaskulære absorptionsvolumen kan under anvendelse af ethanol-mærket distentionsmedium beregnes gennem den expirerede ethanol koncentration	IIIb
Ved et glycin-absorptionsvolumen på mere end 500 ml tiltager hyppigheden af hjerneødem diagnosticeret ved CT-scanning	IIa
Blødning:	
Peroperativt kan graden af blødning visuelt evalueres ved at mindske infusionstrykket i uterinkaviteten. Postoperativt vil blødning sædvanligvis ophøre spontant efter få minutter	III
Delvis tamponade af uterinvæggen kan opnås med saltvandsudspilet Foley katheter ballon. Optimal tilpasning til uterinvæggenes-, uterinhjørnerne- og isthmusområdets konturer opnås med saltvandsudspilet kondom	III
Infektion:	
Postoperativ symptomgivende infektion optræder meget sjældent (< 1%)	IIIb
I eet studium er der ved hysteroskopisk kirurgi fundet signifikant reduktion i incidensen af bakteriæmi ved anvendelse af profylaktisk antibiotika, overvejende i ikke virulente bakterier	Ib

Kliniske rekommandationer

<i>Træning og supervision af mindre erfarne kirurger er vigtig m.h.p. at minimere komplikationsrisikoen</i>	B
---	----------

Uterus Perforation:	
<i>Ved perforation bør resektionen afbrydes og fornyet indgreb planlægges efter 3 mdr.</i>	C
<i>Ved perforation kan mindre termisk tarmlæsion ikke med sikkerhed udelukkes ved laparoskopi/laparotomi. Ved mistanke om perforation bør patienten observeres for blødning og informeres om latente symptomer på tarmnekrose/perforation. Ved symptomer på tarmlæsion bør laparotomeres</i>	C
Væske overload:	
<i>Løbende overvågning af absorption af distentionsmedium er kritisk. Bør foretages som minimum efter hver enkelt forbrug af 3 L pose, eller hvert 5. min. (f.eks. ved monitorering af Ethanol i udåndingsluften). Pumper med konstant monitorering af absorptionen øger sikkerheden (Hysteromat).</i>	B
<i>Ved deficit på 1000 ml nonelektrolyt- eller 2500 ml elektrolytholdigt distentionsmedium bør det kirurgiske indgreb indstilles snarest</i>	B
Blødning:	
<i>Ved signifikant, vedvarende blødning, kan Foley katheter med 30 ml ballon føres op i uterinkaviteten m.h.p. tamponade. Alternativt kan anvendes Bougie med kondom. Fjernes efter 6-12 timer</i>	B
Infektion:	
<i>Der er insufficente data til generelt at rekommandere antibiotika profylaktisk</i>	C

Senfølger, opfølgning, endometrie atypi/adenocarcinom

Med nye kirurgiske behandlingsmetoder vil der være risiko for nye senfølger i form af ikke tidligere kendte komplikationssyndromer. Residualt endometrium er i observationsstudier påvist hos 40-70% efter endometrieablation, også uanset opnåelse af amenorrhoea og vil kunne give anledning til fortsat eller fornyet blødning, support af graviditet, eller til udvikling af neoplastiske forandringer. På denne baggrund er de hyppigst citerede senfølger hæmatometra (1-2%), indkapslede endometriellommer, hæmatosalpinx, kompliceret graviditet (0,5%) og forsinket diagnostik ved endometriecancer (72).

Hæmatometra

Hæmatometra centralt i kaviteten optræder typisk ganske kort tid efter indgrebet forårsaget af blokering af cervikalkanalen med endometriespån eller vævsdebris, eller efter nogle måneder p.g.a. resektion/ablation af selve cervikalkanalen med udvikling af cervikalstenose. Desuden ses hæmatometra ved persisterende og regenererende, indkapslet endometrium i uterinhjørnerne efter insufficient behandling, eller i myometriet pga indkapslet adenomyose foci (73, 74). Specifikt efter Roller-ball ablation i retrospectivt studier, men også efter andre ablationsmetoder på kvinder der tidligere har fået foretaget tubar sterilisation, er der påvist risiko for cornual hæmatometra og postablation tubal sterilization syndrome hos ca 10%. Symptomerne er hæmatosalpinx og kraftige uni- eller bilaterale underlivssmerter (75, 76)

Graviditet

Der er publiceret flere kasuistikker om kompliceret graviditet efter endometrieablation. I observationsstudier samlet i oversigtsartikler er risikoen for graviditet hos kvinder der tidligere har fået foretaget endometrieablation, estimeret til 0,5% - 0,7%. Hovedparten af disse aborterer eller føder før 28. gestationsuge, og hos ca. 60% af de der fortsætter graviditeten, optræder der svære komplikationer i form af tidlig præmatur fødsel, IUGR, øget

perinatal mortalitet, placenta accreta, abruptio placenta og større postpartum blødninger (77,78,79). Pga. risiko for graviditet trods endometrieablation foretages ofte samtidigt laparoskopisk sterilisation som kan give anledning til ”postablation tubal sterilization syndrome” (75). Hysteroskopisk sterilisation med Essure er beskrevet mulig i forbindelse med bipolar resektoskopisk endometrieablation (80), og også gestagenspiral er i de senere år blevet anvendt i forbindelse med endometrieablation.

Endometriecancer

Flere kasuistikker indikerer diagnostisk corpuskrab forud for endometrieablation i forsøg på at udelukke præcancerer eller cancer. Men selv ved normalt corpuskrab mindre end 6 mdr præoperativt er der ved TCRE histologisk påvist hyperplasi med og uden atypi hos 0,4% / 3% (43,81) og desuden rapporteret adenocarcinom hvor der tillige fandtes normal hysteroskopi (41,82,83). Hovedparten af publicerede tilfælde af adenocarcinom opstået efter endometrieablationen er diagnosticeret hos risiko patienter (84).

Endometrie- / Corpus diagnostik kan være insufficient og vanskelig at foretage efter operativ hysteroskopi pga stenose og fibrosering (85). Desuden kan der optræde endometrielommer i aflukkede insufficient behandlede uterinhjørner eller dybt i myometriet pga adenomyose. Hos 38-67% er der i to studier fundet histologisk verificeret residualt endometrium fra 1 til 5,5 år postoperativt, uanset om der er opnået amenorrhoea (86,87). Postmenopausal substitutionsbehandling i form af rent østrogen har givet anledning til fornyet endometrievækst og cyklisk substitutionsbehandling (HRT) efter tidligere endometrieablation har medført udvikling af haematometra (88).

Resumé af evidens

Histologisk endometriediagnostik forud for endometrieablation og hysteroskopisk diagnostik er behæftet med nogen usikkerhed	III
Udvikling af adenocarcinom efter TCRE er hovedsagelig rapporteret hos kvinder i risikogruppe	III
Restendometrium kan påvises hos 40 – 70% efter TCRE, også selvom der er opnået amenorrhoea	III
De hyppigst beskrevne senfølger er haemathometra og haematosalpinx	III
Graviditet efter TCRE er rapporteret hos ca 0.5% og vil oftest være forbundet med alvorlige foetale og maternelle ricisi	
Endometriediagnostik er efter TCRE forbundet med betydelig usikkerhed pga fibrosering, hvilket medfører at forsinket diagnostik ved endometriecancer er bes	IV
Det vides ikke om TCRE reducerer risiko for udvikling af endometriecancer	IV

Kliniske rekommandationer

<i>Endometriehistologi på vanlig indikation er essentiel forud for TCRE og destruktiv behandling, men er behæftet med nogen usikkerhed</i>	B
<i>Enhver fokal forandring i endometriet bør fjernes hysteroskopisk vejledt forud for destruktiv behandling</i>	C
<i>Forud for destruktiv behandling af endometriet (alle metoder uden histologi) bør uterinkaviteten visualiseres ved hysteroskopi eller vandscanning. Ved uterinkaviteten uden fokale forandringer foretages endometriehistologi</i>	C
<i>Hos højrisiko patienter er rutinemæssig TCRE indiceret som behandlingsmetode frem for endometriedestruktion pga. den ultimative diagnostik.</i>	C

<i>Ved underlivssmerter efter tidligere TCRE er der indikation for ultralyds-scanning af uterus mhp haemathometra</i>	B
<i>Sterilitet er kun relativ efter endometrieablation, og dette samt problemer ved graviditet bør patienten være informeret om.</i>	B
<i>Ved graviditet efter endometrieablation er provokeret abort indiceret</i>	B
<i>Postoperativ opfølgning er ikke indiceret i almindelighed</i>	D
<i>Postmenopausal substitutionsbehandling med ren østrogen er kontraindiceret efter tidligere endometrieablation</i>	C

Referencer:

- 1) Cooper KG, Parkin DE, Garratt AM, Grant AM: A randomised comparison of medical and hysteroscopic management in women consulting a gynaecologist for treatment of heavy menstrual loss. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 1360-6
- 2) Cooper KG, Parkin DE, Garratt MA, Grant AM: Two-year follow-up of women randomized to medical management or transcervical resection of the endometrium for heavy menstrual loss; clinical and quality of life outcomes. Br J Obstet Gynaecol 1999;106:258-65.
- 3) Lähteenmäki P, Haukkamaa M, Puolakka J, Riikonen U, Sainio S, Suvisaari J, Nilsson CG: Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. BMJ 1998;316:1122-6
- 4) Istre O, Trolle B: Treatment of menorrhagia with the Levonorgestrel intrauterine system versus endometrial ablation. Fertil Steril 2001;76:304-9.
- 5) Lethaby AE, Cooke I, Rees M: Progesterone or progestogene-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2005, Oct 19 (4):CD002126.
- 6) Lethaby A, Shepperd S, Cooke I, Farquhar C: Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford.
- 7) Dwyer N, Hutton J, Stirrat GM: Randomised, controlled trial comparing endometrial resection with abdominal hysterectomy for the surgical treatment of menorrhagia. Br. J Obstet Gynaecol 1993;100:237-43
- 8) Pinion SB, Parkin DE, Abramovich DR et al: Randomised trial of hysterectomy, endometrial laser ablation, transcervical endometrial resection for dysfunctional uterine bleeding. BMJ 1994;309:379-83
- 9) O'Connor H, Broadbent JAM, Magos AL, McPherson K. Medical Research Council trial of endometrial resection versus hysterectomy in management of menorrhagia. Lancet 1997;349:897-901
- 10) Allahdin S, Harrild K, Warraich QA, Bain C: Comparison of long-term effects of simple total abdominal hysterectomy with transcervical endometrial resection on urinary incontinence. BJOG 2008;115:199-204
- 11) Sculpher MJ, Dwyer N, Byford S, Stirrat GM: Randomised trial comparing hysterectomy and transcervical endometrial resection: Effect on health related quality of life and costs two years after surgery. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:142-49.
- 12) Vilos GA, Pispidiki JT, Botz CK. Economic evaluation of hysteroscopic endometrial ablation versus vaginal hysterectomy for menorrhagia. Obstet Gynecol. 1996;88:241-5.
- 13) Cameron IM, Mollison J, Pinion SB et al: A cost comparison of hysterectomy and hysteroscopic surgery for the treatment of menorrhagia. Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol 1996;70:87-92
- 14) Lefler HT, Lefler CF: Endometrial ablation. Improvement in PMS related to the decrease in bleeding. J Reprod Med 1992;37:596-8.
- 15) Bhattacharya S, Mollison J, Pinion S, Parkin DE, Abramovich DR, Terry P et al: A comparison of bladder and ovarian function two years following hysterectomy or endometrial ablation. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:898-903
- 16) 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.
- 17) Aberdeen Endometrial Ablation Trials Group. A randomised trial of endometrial ablation versus hysterectomy for treatment of dysfunctional uterine bleeding: outcome at four years. Br J Obstet Gynaecol 1999;106:360-6.
- 18) Boujida VH, Philipsen T, Pelle J, Jørgensen JC : Five-Year Follow-up of Endometrial Ablation : Endometrial Coagulation Versus Endometrial Resection. Obstet Gynecol 2002;99:988-92.
- 19) Fürst SN, Philipsen T, Jørgensen JC: Ten-year follow-up of endometrial ablation. Acta Obstet Gynecol 2007;86:334-8

- 20) 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.
- 21) Brandt Hansen B, Dreisler E, Stampe Sørensen S: Outcome of Repeated Hysteroscopic Resection of the Endometrium. *J Minimal Invasive Gynecol* 2008;15:704-6.
- 22) Nicholson SC, Slade RJ, Ahmed AI et al. Endometrial resection in Oxford: The first 500 cases – a 5 year follow up. *J Obstet Gynaecol* 1995;15:38-43
- 23) Scottish Hysteroscopy Audit Group. A Scottish audit of hysteroscopic surgery for menorrhagia: complications and follow-up. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:249-254.
- 24) Gandhi SV, Fear KB, Sturdee DW: Endometrial resection: Factors affecting long-term success. *Gynecological Endoscopy* 1999;8:41-50
- 25) Gannon MJ, Day P, Hammadich N, Johnston N. A new method of measuring menstrual blood loss and its use in screening women before endometrial ablation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:1029-33.
- 26) Janssen CAH, Scholten PC, Heintz APM: A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1995;85:977-82.
- 27) Chimbira TH, Anderson ABM, Turnbull AC: Relation between measured menstrual blood loss and patient's subjective assessment of loss, duration of bleeding, number of sanitary towels used, uterine weight and endometrial surface area. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:603-9.
- 28) Fraser IS, McCarron G, Markham R: A preliminary study of factors influencing perception of menstrual blood loss volume. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:788-93.
- 29) Higham JM, O'Brien PMS, Shaw RW: Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:734-9.
- 30) Molnar BG, Baumann R, Magos A: Does endometrial resection help dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1997;76:261-65.
- 31) Bhattacharya S, Cameron IM, Parkin DE et al: A pragmatic randomized comparison of transcervical resection of the endometrium with endometrial laser ablation for the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:601-7.
- 32) Stampe Sørensen S, Palmgren Colov N, Vejerslev LO: Pre- and postoperative therapy with GnRH-agonist for endometrial resection. A prospective, randomized study. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1997;76:340-4
- 33) Sowter MC, Bidgood K, Richardson JA: A prospective randomized trial of the effect of preoperative endometrial inhibition on the long-term outcome of transcervical endometrial resection. *Gynecol Endoscopy* 1997;6:33-7.
- 34) Sowter MC, Singla AA, Lethaby A: Pre-operative endometrial thinning agents before hysteroscopic surgery for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2000. Oxford.
- 35) Davis JR; Maynard KK, Brainard CP, Purdon TF, Sibley MA, King DD: Effects of thermal endometrial ablation clinicopathologic correlations. *Am J Clin Pathology* 1998;109:96-100.
- 36) Neis KJ, Brandner P: Adenomyosis and endometrial ablation. *Gynecological Endoscopy* 2000;9:141-5.
- 37) Hart R, Magos A: Prognostic factors for success of endometrial ablation and resection. *Lancet* 1998;352:68-9.
- 38) McCausland V, McCausland A: The response of adenomyosis to endometrial ablation/resection. *Hum Reprod Update* 1998;4:350-9.
- 39) Lewis BV: Guidelines for endometrial ablation. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:470-3
- 40) Jansen FW, Vredevoogd CB, Van Ulzen K, Hermans J et al: Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol* 2000;96:266-70.
- 41) Vilos GA, Edris F, Al-Mubarak A, Ettler HC, Hollett-Caines J, Abu-Rafea B: Hysteroscopic surgery does not adversely affect the long-term prognosis of women with endometrial adenocarcinoma. *J Minimal Invasive Gynecol* 2007;14, 205-10.
- 42) Scrimin F, Wiesenfeld U, Candiotto A, Inglese S, Ronfani L, Guaschino S: Resectoscopic treatment of atypical endometrial polyps in fertile women. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:365.e1-365.e3
- 43) Edris F, Vilos GA, Mubarek AL, Ettler H, Hollett-Caines J, Abu-Rafea B: Resectoscopic surgery may be an alternative to hysterectomy in high-risk women with atypical endometrial hyperplasia. *J Minimal Invasive Gynecol* 2007;14:68-73.
- 44) Vilos GA, Ettler HC, Edris F, Hollett-Caines J, Abu-Rafea B. Endometrioid adenocarcinoma treated by hysteroscopic endomyometrial resection. *J Minimal Invasive Gynecol* 2007;14:119-22.
- 45) Yasuda M, Terai Y, Sekijima T et al. Successful pregnancy after conservative surgery for stage 1A endometrial cancer in a young woman. *Fertil Steril* 2009;91:936.e13-e15.
- 46) Jadoul P, Donnez J Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2003;80:1315-24.
- 47) Mazzon I, Corrado G, Masciullo V et al. Conservative surgical management of stage 1A endometrial carcinoma for fertility preservation. *Fertil Steril* 2009 in press

- 48) 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.
- 49) Vercellini P, Perino A, Consonni R, trespadi L, Parazzini F, Crosignani PG: Treatment with gonadotrophin releasing hormone agonist before endometrial resection : a multicenter, randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:562-8.
- 50) Romer T, Muller B, Bojahr B, Schwesinger G, Lober R: Hormonale Vorbehandlung für die Endometriumablation – Ergebnisse einer prospektiven Vergleichsstudie. *Zentralblatt für Gynäkologie* 1996;118:291-4.
- 51) Maia H, Calmon LC, Marques D, Oliveira MC, Coutinho EM: Endometrial resection after vacuum curettage. *Gynaecological Endoscopy* 1997;6:353-57.
- 52) Goldenberg M, Cohen SB, Etchin A, Mashiach S, Seidman DS: A randomized prospective comparative study of general versus epidural anesthesia for transcervical hysteroscopic endometrial resection. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:273-6
- 53) Mushambi MC, Williamson K: Anaesthetic consideration for hysteroscopic surgery. *Best Practice & Research Clinical Anaesth.* 2002;16:35-51
- 54) Bergeron M-E, Beaudet C, Bujold E, Rheume C, Ouellet P, Laberge P: Glycine absorption in operative hysteroscopy: the impact of anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:331-5
- 55) Arieff AI: Hyponatremia associated with permanent brain damage. *Adv Intern Med.* 1987;32:325-44
- 56) Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI: Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med* 1992;117:891-7.
- 57) Baggish MS, Brill AI, Rosensweig B, et al: Fatal acute glycine and sorbitol toxicity during operative hysteroscopy. *J Gynecol Surg* 1993;9:137-43
- 58) Istre O, Bjoennes J, Naess R, et al. Postoperative cerebral oedema after transcervical endometrial resection and uterine irrigation with 1,5% glycine. *Lancet* 1994;344:1187-9.
- 59) Ayus JC, Arieff AI: Glycine-induced hypo-osmolar hyponatremia. *Arch Intern Med.* 1997;157:223-26.
- 60) Loffer FD, Bradley LD, Brill AI, Brooks PG, Cooper JM: Hysteroscopic fluid monitoring guidelines. *J Am Assoc Gyn ecol Laparoscop* 2000;7:167-8.
- 61) Hahn RG: Fluid absorption in endoscopic surgery. *Br J Anaesth.* 2006;96:8-20
- 62) Berg A, Sandvik L, Langebrette a, Istre O: A randomized trial comparing monopolar electrodes using glycine 1.5% with two different types of bipolar electrodes (TCRis, Versapoint) using saline in hysteroscopic surgery. *Fertil Steril.* 2009;91:1273-8.
- 63) Waddell G, Desindes S, Takser L et al.: Cervical ripening using misoprostol before hysteroscopy: A double-blind randomized trial. *J Minimal Invasive Gynecol* 2008;15:739-44.
- 64) Oppegaard KS, Nesheim B-I, Istre O, Qvigstad E. Comparison of self-administered vaginal misoprostol versus placebo for cervical ripening prior to operative hysteroscopy using a sequential trial design. *BJOG* 2008;115:663-e9.
- 64a) Oppegaard K S; Lieng M; Berg A; Istre O; Qvigstad E; Nesheim B-I. A combination of misoprostol and estradiol for preoperative cervical ripening in postmenopausal women: a randomised controlled trial. *BJOG* 2010;117(1):53-61.
- 65) Propst AM, Liberman RF, Harlow BL, Ginsburg ES. Complications of hysteroscopic surgery: Predicting patients at risk. *Obstet Gynecol* 2000;96:517-20.
- 66) Istre O. Managing bleeding, fluid absorption and uterine perforation at hysteroscopy. *Best Practice & Research Clinical Obstet Gynaecol* 23, 2009:619-29.
- 67) Olsson J, Hahn RG: Ethanol monitoring of irrigating fluid absorption in transcervical resection of the endometrium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:419-23.
- 68) Olsson J: Irrigating fluid absorption during transcervical endometrial resection. *Repro Print AB, Stockholm* 1995.
- 69) Joergensen JC, Pelle J, Philipsen T: Fatal infection following transvaginal fibroid resection. *Endoscopy* 1996;5:245-6
- 70) Bhattacharya S, Parkin DE, Reid TMS, Abramovich DR, Mollison J, Kitchener HC: A prospective randomised study of the effects of prophylactic antibiotics on the incidence of bacteremia following hysteroscopic surgery. *European Journal Obstet Gynecol Reprod Biology* 1995;63:37-40.
- 71) Thinkhamrop J, Laopaiboon M, Lumbiganon P: Prophylactic antibiotics for transcervical intrauterine procedures. *Cochrane Database of Systematic Review* 2008, Issue 3. Art.No.: CD005637.
- 72) Cooper JM, Brady RM: Late complication of operative hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:367-74.

- 73) Hill DJ, Maher PJ, Davison GB, Wood C: Haematometra – A Complication of Endometrial Ablation. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1992;32:285-6.
- 74) Gannon MJ, Johnson N, Watters JK, Lilford RJ: Haematometra – endometrial resection- Sterilization syndrome. Gynecological endoscopy. 1997;6:45-6.
- 75) McCausland AM, McCausland VM: frequency of symptomatic corneal hematometra and postablation tubal sterilization syndrome after total roller-ball endometrial ablation: A 10-year follow-up. 2002;186:1274-83.
- 76) McCausland AM, McCausland VM: Long-term complications of endometrial ablation: Cause, diagnosis, treatment, and prevention (Review articles). J Minimal invasive gynecol 2007;14:399-406.
- 77) Cook JR, Seman EI: Pregnancy following endometrial ablation: Case history and literature review. Obstet Gynecol Survey 2003;58 (8): 551-6.
- 78) Lo JSY, Pickersgill A: pregnancy after endometrial ablation: English literature review and case report. J Minimal Invasive Gynecol 2006;13:88-91
- 79) Hare AA, Olah KS.: Pregnancy following endometrial ablation: review article. J Obstet Gynaecol 2005;25(2):108-14.
- 80) Donnadieu AC, Deffieux X, Gervaise A, faivre E, Frydman R, Fernandez H: Essure sterilization associated with endometrial ablation. Int J Gynecol Obstet 2007;97:139-42.
- 81) Stampe Sørensen S & Palmgren Colov N: Endometrial ablation and potential risk of subsequent malignancy. Gynecological Endoscopy 1996;5:97-100.
- 82) Colafranceschi M, Bettocchi S, Mencaglia L, van Herendael BJ: Missed hysteroscopic detection of uterine carcinoma before endometrial resection: report of three cases. Gynecol Oncol 1996;62:298-300.
- 83) Steed HL, Scott JZ: Adenocarcinoma diagnosed at endometrial ablation. Obstet Gynecol 2001;97:837-9.
- 84) Valle RF, Baggish MS: Endometrial carcinoma after endometrial ablation: High-risk factors predicting its occurrence. Am J Obstet Gynecol 1998;179:569-72.
- 85) Margolis MT, Thoen LD, Boike GM, Mercer LJ, Keith LG. Asymptomatic endometrial carcinoma after endometrial ablation. Int J Gynaecol Obstet 1995;51:255-8.
- 86) Istre O, Skajaa K, Holm-Nielsen P, Forman A: The second-look appearance of the uterine cavity after resection of the endometrium. Gynecological Endoscopy 1993;2:159-63.
- 87) Mints M, Alström H, Rylander E, Rådestad A: Ultrasonographic and hysteroscopic follow up after transcervical resection of the endometrium. Gynecological Endoscopy 1999;8:213-7.
- 88) Dwyer N, Fox R, Mills M, Hutton J: Haematometra caused by hormone replacement therapy after endometrial resection. The Lancet 1991;338:1205.