

Titel

Kvindelig sterilisation

Forfattere:

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Kerstin Almdal	Reservelæge	Amager-Hvidovre Hospital
Lars Franch Andersen	Overlæge	Nordsjællands Hosp. Hillerød
Anna Elisabet Christensen	Introlæge	Rigshospitalet
Tina Guldager	Reservelæge	Regionshospitalet Horsens
Nerma Hodzic	Introlæge	Dr. Ingrid's Hospital, Nuuk
Nanna Lyshøj Jensen	Reservelæge	Regionshospitalet Randers
Sidse Høst Pahun	Reservelæge	Aarhus Universitetshospital

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Korrespondance:

Lars.franch.andersen@dadlnet.dk (tovholder)

Status

Første udkast: 29.06.2022

Diskuteret på Hindsgavl dato: 17.09.2022

Korrigeret udkast dato: november 2022

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato: 2025

Externt review:

Guidelinen er gennemgået af professor, dr. med. Jan Blaakær, Odense Universitetshospital forud for plenargennemgang på guidelinemødet (juli 2022).

COI: Se appendiks 1

Indholdsfortegnelse

Oversigt over kliniske rekommandationer.....	2
Indledning	3
Afgrænsning af emnet.....	4
Litteratursøgning.....	4
Metoder til aflukning af salpinges	6
Metodesikkerhed.....	8
Hysteroskopisk sterilisation	9
Senfølger efter sterilisation	10
Ektopisk graviditet efter sterilisation.....	11
Fortrydelse af sterilisation.....	12
Refertilisering	12
Sterilisation og ovariecancer.....	13
Salpingektomi som sterilisationsmetode	16
Referencer.....	19
COI for forfattere og reviewer.....	22

Oversigt over kliniske rekommandationer:

Styrke

Sterilisation ved partiel salpingektomi er en mere sikker præventionsform end sterilisation med clips.	B
Filshie-clips og bipolar el-koagulation er gode og sikre metoder til sterilisation.	B
Kvinder skal informeres om, at der er risiko for graviditet efter sterilisation. Jo yngre kvinden er ved sterilisationstidspunktet, jo større er risikoen for graviditet.	A
Kvinder skal informeres om, at ved graviditet efter sterilisation er risikoen for ektopisk graviditet høj.	B
Kvinder under 30 år bør informeres om den høje risiko for fortrydelse af indgrebet.	A
Kvinder kan tilbydes laparoskopisk salpingektomi som sterilisationsmetode uden øget risiko for signifikant blødning, længere indlæggelsestid, genindlæggelse eller påvirkning af ovariefunktionen.	B
Problematikkerne omkring profylakse overfor senere ovariecancer, risiko for ekstra- og intrauterin graviditet og mulighed for kirurgisk refertilisation bør indgå i informationen af kvinden forud for sterilisation, og kvinden bør i dialog med lægen have mulighed for at beslutte, om hun ønsker sterilisation ved simpel tubaokklusion eller ved bilateral, total salpingektomi.	B

Forkortelser:

PICO: Population – Intervention – Comparison – Outcome

HR: Hazard Ratio

OR: Odds Ratio

Indledning:

Ved sterilisation forstås indgreb, der varigt ophæver forplantningsevnen. Antallet af kvindelige sterilisationer i Danmark er faldet støt fra >2600 i 2008 til godt 1000 i 2021³⁷.

I henhold til Sundhedsloven har alle personer over 18 år, som er bosat i Danmark og er habile, fri adgang til at blive steriliseret; sterilisation kræver således ikke dansk statsborgerskab. Ved habil forstås i denne sammenhæng, at personen er i stand til forstå betydningen og konsekvenserne af at blive steriliseret. For personer mellem 18 og 25 år må sterilisation dog først foretages efter en refleksionsperiode på mindst 6 måneder efter, at tilbud om behandling er givet. Den behandlende læge kan beslutte, at der kan ske sterilisation før fristens udløb, hvor særlige hensyn taler herfor. For personer under 18 år, personer der er ude af stand til at forstå betydningen af indgrebet, og personer, hvor det er betænkeligt, at de selv anmoder om sterilisation, forudsætter sterilisation en tilladelse fra et regionalt samråd. Samrådet træffer afgørelse om, der er grundlag for at give tilladelse til sterilisation; afgørelsen kan ankes til Abortankenævnet (1). I forbindelse med ansøgning om sterilisation skal kommunen tilbyde et samtaleforløb med en seksualvejleder eller en socialrådgiver. I samtalerne kan deltage en person, der er særligt uddannet som brugervejleder.

Anmodning om sterilisation fremsættes sædvanligvis over for kvindens alment praktiserende læge.

Anmodningen skal fremsættes af den, på hvem indgrebet skal foretages, og skal indeholde oplysning om navn, personnummer og bopæl.

Lægen skal informere om indgrebets beskaffenhed, risici, sikkerhed, alternative muligheder for antikonception, samt at indgrebet er irreversibelt. Inden indgrebet skal lægen ved sin underskrift bekræfte, at vejledning har fundet sted. Den eller de, der skal underskrive anmodningen om sterilisation, skal også skriftligt bekræfte, at vejledningen har fundet sted (*Blanket S (V hvis værge)*).

Uanset valg af metode, bør indgrebet anses for permanent og irreversibelt. Rådgivning forud for indgrebet er derfor af største vigtighed, specielt for yngre kvinder, hvor fortrydelsesraten er størst. Særlig vigtigt er det, at kvinden informeres grundigt om alternative muligheder for kontraception, herunder mulighederne for *Long Acting Reversible Contraception (LARC)*. Sterilisation bør være sidste udvej.

Såfremt lægen foretager elektronisk henvisning til sygehus eller praktiserende speciallæge, skal den underskrevne blanket opbevares hos den praktiserende læge. I så fald anføres i henvisningen, at underskrevet anmodning forefindes hos henvisende læge.

Generelt bør alle kvinder informeres om muligheden for graviditet, herunder ektopisk graviditet, efter sterilisation.

Den læge, der foretager sterilisationen, skal sikre sig, at patienten har modtaget vejledning og underskrevet anmodning, at anmodningen foreligger fysisk eller elektronisk, samt selv informere om det konkrete indgreb, risiko for komplikationer og indgrebets sikkerhed. Forud for laparoskopisk sterilisation skal aftales, om der skal konverteres til laparotomi, hvis laparoskopi findes umuligt at gennemføre, eller om indgrebet i stedet skal opgives. Er operatøren i tvivl, om kvinden er gravid på sterilisationstidspunktet, udføres graviditetstest. Er der risiko for graviditet, skal kvinden informeres om, at hun skal tage en graviditetstest to uger efter sterilisationen.

Aflukning af salpinges sker helt overvejende laparoskopisk (el-koagulation, clips). Sterilisation ved laparotomi sker normalt kun i forbindelse med laparotomi af anden årsag (f.eks. sectio).

Terminologi og definitioner:

Succesrate for sterilisation er defineret ved fravær af graviditet.

Afgrænsning af emnet:

- 1 Metoder til sterilisation
- 2 Sterilisation og ovariecancer
- 3 Salpingektomi som sterilisationsmetode

Litteratursøgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: marts 2022

Databaser der er søgt i: PubMed

Søgestreng for: *Sterilisation ved aflukning af tubae.*

Pubmed ((female sterilization[MeSH Terms]) OR (tubal sterilization[MeSH Terms]) OR (ligation, tubal) OR ("female sterilisation") OR ("female sterilization") OR ("tubal occlusion") OR ("permanent contraception") OR ("tubal sterilisation") OR ("tubal sterilization") OR ("postpartum sterilisation") OR ("postpartum sterilization")) AND ((ectopic pregnancy[MeSH Terms]) OR (unwanted pregnancy[MeSH Terms]) OR (postoperative pain[MeSH Terms]) OR (uterine hemorrhage[MeSH Terms]) OR ("postoperative complaint") OR ("postoperative pain") OR ("pregnancy rate") OR ("postsurgical pain") OR ("unwanted pregnancy") OR ("ectopic pregnancy") OR ("surgical complications") OR ("pelvic pain") OR ("risk of pregnancy"))

Sprogområde: Engelsk

Tidsperiode: Januar 2000 - marts 2022,

833 artikler; screenet for relevans ud fra overskrift og/eller abstract. Enogtyve studier blev inkluderet og er gennemgået nedenfor.

Søgestreng for: *Salpingektomi og ovariecancer:*

Søgestreng: ("permanent contraception" OR contraception[MeSH Terms] OR (sterilisation) OR (sterilization) OR (sterilization, tubal[MeSH Terms]) OR (sterilization, reproductive[MeSH Terms])) AND ((salpingectomy) OR (laparoscopy[MeSH Terms]) OR (salpingectomy[MeSH Terms]) OR ("tubal ligation") OR ("laparoscopic tubal ligation") OR ("fallopian tubes/surgery"[MeSH Terms])) AND (("ovarian neoplasms"[MeSH Terms]) OR ("ovarian neoplasms/prevention and control"[MeSH Terms]) OR ("Ovarian canc*") OR ("ovarian cancer") OR ("Ovary tumor") OR ("ovarian tumor") OR ("Ovary neoplasm") OR ("ovarian neoplasm") OR ("ovary carcinoma") OR ("ovarian carcinoma") OR ("Ovary cancer"))

Sprogområde: Engelsk

Tidsperiode: Januar 2000 – februar 2022;

346 artikler gennemgået for relevans ud fra overskrift og abstract. Fem artikler (et systematisk review og fire primære studier) blev inkluderet og gennemgået nedenfor.

Søgestreng for: *Salpingektomi som sterilisationsmetode*

((Sterilisation OR Sterilization OR "Sterilization, Reproductive"[MeSH Terms] OR "Sterilization, Tubal"[MeSH Terms] OR "permanent contraception" OR contraception[MeSH Terms]) AND (Laparoscop* OR Salpingectomy OR Salpingectom* OR Salpingectomy*[MeSH Terms] OR "bilateral salpingectomy" OR "Laparoscopic tubal ligation" OR "bilateral tubal ligation" OR "laparoscopic tubal occlusion" OR "Fallopian Tubes/surgery"[Mesh] OR Tubectom* OR "Tubal Excision" OR ("Salpingectomy/statistics and numerical data"[Mesh]) OR "Sterilization, Tubal/statistics and numerical data"[Mesh])) AND ("Failure rate" OR "Contraceptive Effectiveness"[Mesh] OR "Ectopic pregnancy" OR "Pregnancy, Ectopic"[Mesh] OR Pregnancy[MeSH Terms] OR infection OR infections[MeSH] OR "estimated blood loss" OR Bleeding OR "Blood loss" OR "Blood Loss, Surgical"[Mesh] OR "Post operative pain" OR "Pain, Postoperative"[Mesh] OR Pain OR "Sterilization, Tubal/adverse effects"[Mesh] OR Complication* OR "Adverse effects" OR "perioperative complications" OR "Postoperative Complications"[Mesh] OR "patient recovery" OR "Recovery of Function"[Mesh] OR readmission OR "Patient Readmission"[Mesh] OR "Quality of Life*" [MeSH] OR "gynecologic sequelae" OR "menstrual abnormalities" OR "Ovary function" OR "Ovarian Reserve*" [MeSH] OR "Ovarian function" OR "Ovarian dysfunction" OR "Ovarian failure" OR Cost OR "healthcare system costs" OR "Hospital Costs"[Mesh] OR "Operation time" OR Operative time OR Operative Time[MeSH]))

Sprogområde: Engelsk

Tidsperiode: Januar 2000 – februar 2022.

246 artikler; gennemgået for relevans ud fra overskrift og/eller abstract. Fem studier blev inkluderet og er gennemgået nedenfor.

Evidensgradering:

Oxford version Marts 2009.

Adgang til salpinges

- Laparotomi
- Laparoscopi
- Hysteroskopi
- Kuldoscopi

Laparoscopi anses aktuelt som den mest sikre metode. Raten for konvertering fra laparoscopi til laparotomi var 0,9% i et stort, prospektivt studie¹. Hysteroskopisk sterilisation har tidligere været anvendt i Danmark, men benyttes ikke aktuelt. Et Cochrane review fra 2004 sammenlignede komplikationsraten ved forskellige sterilisationsmetoder og konkluderede, at kuldoscopi ikke bør anvendes som adgang til salpinges, da både mindre og større komplikationer var hyppigere ved denne metode sammenlignet med minilaparotomi og laparoscopi.².

Metoder til aflukning af salpinges

- El-koagulation
- Clips
- Salpingektomi (partiel/total)

Filshieclips og el-koagulation er de to fremherskende metoder i Danmark. Per juni 2022 fandtes ingen studier, der har sammenlignet disse to metoder.

PICO-spørgsmål

PICO 1: Kvindelig sterilisation: Partiel salpingektomi eller el-koagulation?

- P: Kvinder steriliseret ved
- I: Aflukning af tubae ved partiel salpingektomi
- C: Aflukning af tubae med el-koagulation
- O: Succesrate, komplikationer, postoperative smerter

Kvalitet af evidens: Vurderingen bygger på et Cochrane Review fra 2016, som inkluderede tre RCT med i alt 2019 deltagere. Det formelle evidensniveau er 1A, dog er konfidensintervallerne brede, og der er ikke skelnet mellem minilaparotomi og laparoskopi³

Gennemgang af evidens: Partiel salpingektomi blev i de foreliggende studier udført a. m. Pomeroy, hvor loop af salpinx excideres – typisk ved laparotomi. I analyserne blev der ikke skelnet mellem, hvordan man skaffede sig adgang til salpinges, hvilket er en væsentlig bias for resultaterne.

Der fandtes ingen signifikant forskel i succesraten ved de to metoder efter 12 mdr. Både større (OR 2,87; 95% CI 1,13-7,25) og mindre (OR 1,60; 95% CI 1,10-2,33) komplikationer var hyppigere i gruppen med partiel salpingektomi sammenlignet med el-koagulation. Flere kvinder i partiel salpingektomigruppen rapporterede postoperative smerter (OR 3,85; 95% CI 2,91-5,10).

Resume af evidens

Evidensgrad

Succesraten er ens for partiel salpingektomi og el-koagulation efter 12 mdr.	1a
Komplikationsraten er højere ved partiel salpingektomi end ved el-koagulation	1a

PICO 2: Kvindelig sterilisation: Partiel salpingektomi eller clips?

- P: Kvinder steriliseret ved
- I: Aflukning af tubae med partiel salpingektomi
- C: Aflukning af tubae med clips
- O: Succesrate, komplikationer, postoperative smerter

Kvalitet af evidens: Resultaterne bygger på et Cochrane Review, som inkluderede fire RCT med i alt 3827 deltagere³. Evidensniveauet er vurderet til 1A; dog blev der benyttet forskellige metoder til partiel salpingektomi og forskellige clips studierne imellem (2,3), hvilket tilfører væsentlig bias.

Gennemgang af evidens: Graviditet var hyppigere i clipsgruppen ift. salpingektomigruppen de første 12 mdr. efter sterilisation (OR 0,21 95% CI (0,05-0,84)). Man fandt 2/1798 (0,1%) graviditeter ved partiel salpingektomi og 11/1739 (0,6%) ved brug af clips.

Der var ikke forskel i mindre eller større komplikationer eller blødningsforstyrrelser mellem de to metoder. Operationstiden var kortere ved clips end ved partiel salpingektomi.

Man måtte hyppigere skifte til anden metode i clipsgruppen pga. vanskeligheder med at placere clipsen.

Der var ingen forskel i forekomsten af blødningsforstyrrelser efter sterilisation de to grupper imellem.

Resume af evidens

Evidensgrad

Metodesikkerheden de første 12 mdr. er større ved partiel salpingektomi frem for clips.	1a
---	----

Kliniske rekommandationer

Styrke

Sterilisation ved partiel salpingektomi er en mere sikker præventionsform end sterilisation med clips.	B
--	---

Metodesikkerhed

I et studie fra 1996 fandt man, med forbehold for loss to follow up, at ud af 10.685 steriliserede kvinder blev 143 kvinder (1,3%) efterfølgende gravide. Af disse graviditeter endte 14% i spontane aborter, 18% i provokerede aborter, 28% i fødsler og 32% i ektopisk graviditet. Der manglede information om 8% af graviditeterne.

Den kumulative risiko for graviditet efter sterilisation over 10 år blev beregnet til 1,85% for alle metoder. Af disse var 3,6% ved brug af Spring-clips, 2,4% ved bipolar el-koagulation, 1,7% ved brug af silikoner, 0,75% ved unipolar el-koagulation og 0,75% ved post partum salpingektomi⁴.

Et andet studie fra 1999 undersøgte samme kohorte og fandt, at ved koagulering af salpinx på tre områder reduceredes den 5-årige kumulative risiko for efterfølgende graviditet til 0,63%⁵.

Et kohortestudie fra 2021 med 547 inkluderede kvinder fandt, at efter sterilisation med Filshie-clips var risikoen for graviditet efter henholdsvis 1, 2 og 3-10 år er 0,38%, 0,77% og 0,98%⁶.

I et systematisk review vurderede man risikoen for graviditet et til to år efter sterilisation. Kun i sammenligningen mellem partiel salpingektomi og clips så man en signifikant øget risiko for graviditet ved clips (Filshie- og Spring-) (OR 0.21, 95% CI 0.05-0.84)³.

Kvindens alder ved sterilisationstidspunktet er af stor betydning for risikoen for graviditet efter sterilisation; risikoen øges signifikant med faldende alder^{3,4}.

Resume af evidens

Evidensgrad

Den kumulative risiko for graviditet over 10 år efter sterilisation er 0,5%-2% for metoder benyttet i Danmark (bipolar el-koagulation og Filshie-clips).	2b
Risikoen for graviditet efter sterilisation er højere, jo yngre kvinden er ved sterilisationstidspunktet.	1b

Kliniske rekommandationer

Styrke

Filshie-clips og bipolar el-koagulation er gode og sikre metoder til sterilisation.	B
Kvinder skal informeres om, at der er risiko for graviditet efter sterilisation. Jo yngre kvinden er ved sterilisationstidspunktet, jo større er risikoen for graviditet.	A

Hysteroskopisk sterilisation

Ved hysteroskopisk sterilisation forstås en hysteroskopisk vejledt okklusion af tubae.

Den mest anvendte metode har været Essure[®]-implantat, som blev brugt i Danmark indtil 2018, hvor produktet blev taget af markedet.

I 2015 steg indberetningen af komplikationer relateret til Essure[®] massivt. Der blev i alt indrapporteret 63.942 komplikationer til MAUDE (Manufacturer and Userfacility Device Experience) i perioden 2002-2020. De hyppigst indrapporterede komplikationer var smerter (59%), metroragi/menoragi (27%), fremmedlegeme i kroppen (15%), perforation (14%), hovedpine (14%), træthed (11%), vægtændring (10%), depression/angst (9%), hypersensibilitet/udslæt (8%), hårtab (8%)⁷.

På grund af indholdet af nikkel i implantatet er nikkelallergi blevet foreslået som en årsag til flere af komplikationerne. Dette er ikke entydigt underbygget i litteraturen.

De seneste år er efterspørgslen på fjernelse af Essure®-implantater steget i flere lande. Et review fra 2021, der inkluderede 17 studier, fandt, at risikoen for operationskomplikationer i form af f.eks. blødning, blære- eller tarmskade var højest ved vaginal hysterektomi (8,1%) og noget lavere ved laparoskopisk cornuektomi (1,1%) og laparoskopisk salpingektomi (0,7%)⁸.

Et hollandsk studie inkluderede 93 kvinder, som fik fjernet Essure®-implantater i perioden 2009-2015. 39,8% af disse oplevede fuldstændig remission af formodede Essure®-relaterede symptomer efter fjernelsen, mens 15% ikke oplevede nogen ændring. Studiet skelnede ikke mellem metoder til fjernelse af implantater⁹.

Senfølger efter sterilisation

Det har været diskuteret, hvorvidt der findes et “post tubal sterilization syndrome” bestående af blødningsforstyrrelser, smerter og forværring af præmenstruelle symptomer; evidensen er mangelfuld og resultaterne peger i forskellige retninger^{10,11,12}. Enkelte studier mener endda at kunne påvise det modsatte, nemlig nedsat blødningsmængde efter sterilisation¹³.

Et prospektivt studie fra 2012 fandt ingen signifikant forskel i AMH, estradiol, FSH og antral follikelantal (AFC) hos steriliserede og ikke-steriliserede kvinder ved baseline og efter tre måneder¹⁴. Nurses' Health Study II, et prospektivt kohortestudie med over 100.000 kvinder, lavede en subanalyse på 1.420 kvinder og fandt ingen signifikant reduktion i AMH hos steriliserede kvinder¹⁵.

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er ikke evidens for et “post-tubal sterilization syndrome”.	1b
Sterilisation medfører ingen ændringer i de hormonelle niveauer (AMH, FSH, østradiol).	1b

Ektopisk graviditet efter sterilisation

Samlet set er risiko for graviditet ved de beskrevne sterilisationsmetoder lav, men ved graviditet er der en øget risiko for ektopisk graviditet.

Malacova et al. publicerede i 2014 et kohortestudie af kvinder steriliseret i perioden 1990-2010 (N=44.829). Den 10-års og 15-års kumulerede risiko for ektopisk graviditet for alle sterilisationsmetoder (el-koagulation, Filshie-clips, partiel og total salpingektomi ved hhv laparoskopi, minilaparotomi og laparotomi) var henholdsvis 0,24% og 0,29%¹⁶. Kvinder, steriliseret før de var fyldt 28 år, havde 3,2 gange højere risiko for efterfølgende ektopisk graviditet (adj. HR = 3.20; 95% CI 1,81–5,66), sammenlignet med kvinder steriliseret efter de var fyldt 34 år. Laparoskopisk el-destruktion af tubae og partiel salpingektomi indebar den højeste risiko for ektopisk graviditet (hhv. 5/108 og 6/789). Der var ingen tilfælde af ektopisk graviditet i gruppen med total salpingektomi (n=553).

Peterson et al. fandt i en lignende undersøgelse i 1997 (N=10.685) en 10-års kumuleret risiko for ektopisk graviditet for alle aldre og alle metoder på 0,73%¹⁷. Et andet studie på samme kohorte viste, at ud af 10.685 sterilisationer indtraf 143 graviditeter, hvoraf 32% var ektopiske⁴. Peterson et al. fandt, at den årlige risiko for ektopisk graviditet for alle metoder ikke er lavere i det fjerde til 10. år (0,8 per 1000 indgreb) sammenlignet med de første tre år (0,7 per 1000 indgreb)¹⁷.

Ovennævnte studier fandt således, at risikoen for graviditet faldt med stigende alder på sterilisationstidspunktet, og at der ved graviditet efter sterilisation for alle aldersgrupper var høj risiko for, at graviditeten var ektopisk. Der er ikke sikker evidens for, at sterilisationsmetoden har afgørende betydning for risikoen for ektopisk graviditet^{4,17 16}.

Resume af evidens

Evidensgrad

Risikoen for ektopisk graviditet er 0,24-0,73% efter sterilisation	2b
Ved graviditet efter sterilisation er der 32% risiko for at den er ektopisk.	2b

Kliniske rekommandationer

Styrke

Kvinder skal informeres om, at ved graviditet efter sterilisation er risikoen for ektopisk graviditet høj.	B
--	---

Fortrydelse

Fortrydelse af sterilisationen forekommer hos 5-20%¹⁸. Studier finder samstemmende, at risikoen for at fortryde sterilisation er højere, jo yngre kvinden er på sterilisationstidspunktet^{18,19}. Et review fra 2005 fandt, at dobbelt så mange kvinder under 30 år som over 30 år udtrykte fortrydelse senere hen, og at kvinder under 30 år ved sterilisationstidspunktet opsøgte IVF-behandling 8 gange så hyppigt som kvinder over 30 år¹⁹. 2,1-4% af kvinder under 30 år ved sterilisationstidspunktet fik foretaget refertilisation, det samme gjaldt kun 0.2% af kvinderne ældre end 35 år ved sterilisationstidspunktet. Et dansk studie fra 1988 (N=547) fandt, at 5% af de steriliserede kvinder senere fortrød indgrebet²⁰.

Refertilisering

I Danmark tilbydes kirurgisk refertilisation aktuelt (november 2022) ikke længere i det offentlige sundhedsvæsen. I stedet anbefales og tilbydes IVF-behandling, der også kan foregå i offentligt regi, hvis man i øvrigt opfylder kriterierne herfor.

Ved kirurgisk refertilisering anastomoseres de tilbageværende dele af salpinges ved laparotomi eller laparoskopisk – evt. robotassisteret – operation. Chancen for opnåelse af intrauterin graviditet efter laparoskopisk refertilisering er i et systematisk review fra 2011 fundet at være 31%-85%²¹. Et systematisk review fra 2017¹⁸ inkluderede 10.689 refertiliserede kvinder og fandt graviditetsrater på 42-69%. Metoden for refertilisering havde ingen signifikant betydning for risikoen for ekstrauterin graviditet eller succesraten for graviditet. Samme studie fandt sammenlignelige graviditetsrater efter IVF-behandling og refertilisering. Den væsentligste faktor for at lykkes med graviditet efter refertilisering er kvindens alder ved refertilisationstidspunktet, således at jo lavere alder, jo bedre chance for graviditet^{18,21}. Et australsk retrospektivt kohortestudie fandt, at 50-56% af de refertiliserede kvinder mellem 20-39 år fødte et barn i løbet af de efterfølgende 5 år²². Van Seeters¹⁸ foreslår, at refertilisering bør være en mulighed for yngre kvinder (<35 år) der ønsker mere end et barn.

Risikoen for ektopisk graviditet var væsentligt forøget sammenlignet med kvinder, som ikke tidligere havde været steriliseret. Risikoen for ektopisk graviditet efter refertilisering var mellem 0% og 7%²¹.

Resume af evidens

Evidensgrad

Risikoen for fortrydelse af sterilisation er omvendt proportional med kvindens alder og er dobbelt så høj for kvinder under 30 år på sterilisationstidspunktet sammenlignet med kvinder over 30 år.	1b
Kirurgisk refertilisering tilbydes i Danmark p.t. ikke i det offentlige sundhedsvæsen.	
Chancen for at opnå graviditet ved IVF er sammenlignelig med chancen for at opnå graviditet efter kirurgisk refertilisering	2a

Kliniske rekommandationer

Styrke

Kvinder under 30 år bør informeres om den høje risiko for fortrydelse af indgrebet.	A
---	---

Sterilisation og ovariecancer

Problemstilling

En række studier tyder på, at salpinges kan spille en rolle i udvikling af visse typer ovariecancer, muligvis fordi forandringer i distale tubaepithel kan deltage i patogenesen til den hyppigste ovariecancertype, serøst ovariecarcinom^{23,24}. Studier har vist, at sterilisation ved tubaokklusion nedsætter risikoen for at udvikle ovariecancer²⁵. Nyere studier tyder på, at den profylaktiske effekt overfor ovariecancer øges yderligere efter bilateral salpingektomi^{26,27}. Det vurderes derfor relevant at belyse, hvorvidt kvinder bør tilbydes bilateral salpingektomi som sterilisationsmetode frem for simpel tubaokklusion.

PICO 3: Profylakse overfor ovariecancer ved sterilisation: Simpel afbrydelse af tubas kontinuitet versus salpingektomi

- P : Kvinder med sterilisation
- I : Salpingektomi
- C: Simpel afbrydelse af tubas kontinuitet
- O: Incidens af ovariecancer

Gennemgang af litteratur

Madsen et al.²⁹ (evidens 3b) publicerede 2015 et dansk retrospektivt case-kontrolregisterstudie, hvor risikoen for ovariecancer efter tubaokklusion versus efter bilateral salpingektomi (årsag til operation ikke beskrevet) blev undersøgt. Der blev inkluderet 16.846 kvinder med ovariecancer

eller borderline tumor. Hver ovariecancercase blev aldersmatched med 15 raske kontroller. Sterilisation ved tubaokklusion reducerede risikoen for epithelial ovariecancer med 13% (OR 0,87; 95% CI 0,78-0,98) og for endometrioid cancer med 34% (OR 0,66; 95% CI 0,47-0,93) sammenlignet med kvinder, der ikke havde fået foretaget denne procedure. Efter bilateral salpingektomi var risikoreduktionen 42% for senere epithelial ovariecancer (OR 0,58; 95% CI 0,36-0,95). Efter unilateral salpingektomi fandtes kun en ikke-signifikant risikoreduktion på 10% (OR 0,90; 95% CI 0,72-,12).

Falconer et al.³⁰ (Evidensgrad 2b) undersøgte i et retrospektivt kohortestudie fra Sverige om resektion af salpinges på benign indikation nedsatte risikoen for senere ovariecancer. Grupperne var salpingektomi (uni- og bilateral) og sterilisation ved øvrige kirurgiske metoder. Der blev indsamlet data fra 5,5 millioner kvinder mellem 1973 og 2009. Kvinderne blev gennemsnitligt fulgt i 18 år, og det primære outcome var ovariecancer. 34.433 kvinder fik foretaget salpingektomi, hvoraf dog kun 3.051 bilateralt; 81 af disse kvinder udviklede siden ovariecancer. 81.658 kvinder fik foretaget sterilisation ved anden kirurgisk teknik (laparoskopisk eller hysteroskopisk tubaokklusion); 284 af disse kvinder fik ovariecancer. Studiet fandt, at risikoen for ovariecancer generelt var signifikant lavere efter kirurgisk indgreb på salpinges. Efter unilateral salpingektomi var hazard ratio (HR) 0,71 (95% CI 0,56-0,91) og efter bilateral salpingektomi var HR 0,35; (95% CI 0,17-0,73) versus intet indgreb - altså en cirka 50% yderligere risikoreduktion efter bilateral salpingektomi. For de øvrige sterilisationsprocedurer var HR 0,76 (95% CI 0,66- 0,86) sammenlignet med intet indgreb. Bilateral salpingektomi indebar altså signifikant den største risikoreduktion for senere ovariecancer.

Lessard-Anderson et al.³¹ undersøgte i et retrospektivt case-kontrolstudie sammenhængen mellem sterilisationsmetoder og senere udvikling af ovariecancer. Studiet nævnes her, da det er medtaget i nedenstående systematiske review og metaanalyse af Yoon et al.³²; men studiet har ringe styrke, da nul cases (kvinder, der senere udviklede ovariecancer) og kun 6 af 46 kontroller fik foretaget total salpingektomi. Seksogtredive procent af casene og 55% af kontrollerne fik foretaget partiel salpingektomi (ældre metoder som a.m. Pomeroy), resten blot aflukning af tubae. Studiet fandt en ikke-signifikant nedsat risiko for at udvikle ovariecancer efter sterilisation versus ingen operation (OR 0,59; 95% CI 0,29-1,17).

Ovenstående tre studier blev af Yoon et al.³² i 2016 samlet i et systematisk review og metaanalyse med henblik på at vurdere risikoen for ovariecancer efter bilateral salpingektomi. Metaanalysen inkluderede 3.509 bilateralt salpingektomerede kvinder, som blev sammenlignet med en kontrolgruppe på 5.622.702 ikke-salpingektomerede kvinder. Reviewets styrke er dog udfordret på flere punkter. Reviewet tager ikke højde for heterogenitet og beskriver ikke de foretagne beregninger. Der inkluderes tal fra Lessard Andersen et al.³¹, der ikke kan genfindes i den oprindelige artikel (ovariecancercases, der har fået foretaget bilateral salpingektomi). Metaanalysen præsenterer en OR for ovariecancer efter salpingektomi på 0,51, som ikke kan genfindes, når der

regnes på de præsenterede tal. En mulig forklaring kan være den store forskel i data fra Madsen et al.²⁹ og Falconer et al.³⁰; bl.a. er der meget stor forskel i incidenserne af ovariecancer hos både behandlede og ikke-behandlede. Det skal også bemærkes, at Falconer et al.³⁰ inkluderede kvinder efter kirurgisk sterilisation og så på, om de senere udviklede ovariecancer, hvorimod de to andre studier inkluderede kvinder med ovariecancer og så bagud på tidligere kirurgiske procedurer.

Darelius et al.³³ udførte et registerbaseret case-kontrolstudie fra Sverige med henblik på at sammenligne risikoen for ovariecancer (epithelial ovariecancer type I og II, der udgør omkring 90% af ovariecarcinomer) efter hysterektomi, tubaokklusion eller salpingektomi. 4.040 kvinder diagnosticeret med epithelial ovariecancer blev inkluderet, og hver case blev parret med 10 raske kontroller. Tidligere salpingektomi reducerede risikoen for epithelial ovariecancer signifikant (OR 0,62; 95% CI 0,45-0,85). Risikoen faldt yderligere ved bilateral salpingektomi (OR 0,10; CI 0,01-0,71).

Kvalitet af evidens

Både Falconer et al.³⁰ og Madsen et al.²⁹ havde små effektpopulationer. Falconer et al.³⁰ havde 81 kvinder med ovariecancer, som tidligere var bilateralt salpingektomeret, og 284 kvinder med ovariecancer som tidligere havde fået foretaget sterilisation ved øvrige kirurgiske metoder (hysteroskopisk eller laparoskopisk tubaokklusion). Trods et godt studiedesign er gruppen, der analyseres, lille.

Madsen et al.²⁹ havde ligeledes en lille effektgruppe. Blandt kvinderne med ovariecancer havde kun 0,13% tidligere fået foretaget bilateral salpingektomi og 2,6% tubaokklusion. Hos kontrolgruppen var hhv. 0,21% bilateralt salpingektomeret og 3,2% havde fået foretaget tubaokklusion.

Operationsindikationerne var ikke nævnt, således at årsagen til operation kan have været andet end sterilisation.

Darelius et al.³³ beskrev ligeledes en lille gruppe af kvinder, der var blevet steriliseret og senere fik ovariecancer. Kun 4 kvinder i casegruppen havde fået foretaget bilateral salpingektomi, 5 "undefineret" og 66 unilateral salpingektomi (ud af 4.040 cases).

Alle tre studier sammenlignede bilateral salpingektomi overfor enten "unilateral" eller "intet indgreb". I ingen af studierne blev foretaget direkte statistisk sammenligning mellem tubaokklusion og bilateral salpingektomi. Alligevel blev alle resultater præsenteret som enten OR eller HR og en sammenligning blev vurderet mulig.

Mindre populationer, uklare indikationer for operation udover sterilisation og sjældent direkte statistisk sammenligning mellem bilateral salpingektomi og tubaokklusion svækker evidensgraderingen af artiklerne.

Som beskrevet ovenfor er Yoon et al.'s metaanalyse³² behæftet med væsentlige bias og diskutabel – eller i al fald vanskeligt gennemskuelige - statiske udregninger. Vi har derfor valgt ikke at medtage resultaterne fra denne metaanalyse i grundlaget for guidelinegruppens anbefalinger.

Samlet vurdering

De fem ovenstående artikler fandt alle reduceret risiko for ovariecancer efter tubaokklusion og/eller salpingektomi. De tre studier (Madsen et al, Falconer et al, Darelus et al), der medtages som grundlag for den endelig vurdering, fandt alle signifikant nedsat risiko for ovariecancer efter sterilisation i forhold til intet indgreb. For tubaokklusion vs. bilateral salpingektomi fandtes yderligere nedsat risiko for ovariecancer efter bilateral salpingektomi, om end statistisk signifikans ikke kan beregnes.

Artiklerne beskrevet ovenfor har en evidensgrad på 2 og 3. Derfor ender styrkegraderingen på niveau B.

Resume af evidens

Evidensgradering

Risikoen for senere udvikling af ovariecancer reduceres signifikant efter sterilisation ved tubaokklusion. Ovariecancerisikoen bliver sandsynligvis yderligere reduceret ved bilateral salpingektomi.	2b
---	----

Salpingektomi som sterilisationsmetode

PICO 4: Laparoskopisk salpingektomi som sterilisationsmetode?

Kortsigtede komplikationer ved sterilisation med laparoskopisk tubaokklusion sammenlignet med laparoskopisk salpingektomi?

- P: Kvinder steriliseret laparoskopisk ved
- I: Salpingektomi
- C: Sempel afbrydelse af tubas kontinuitet (tubaokklusion)
- O: Succesrate, peri- og postoperative komplikationer, påvirkning af ovariefunktion, operationstid.

Gennemgang af evidens

Salpingektomi som sterilisationsmetode har vundet større indpas de seneste årtier. Ifølge et canadisk studie fra 2013 er andelen af sterilisationer ved salpingektomi i Canada steget fra 0,5 % til 33 % i årene 2008-2011 (inklusive post-partum sterilisation)³⁵. Andelen er sandsynligvis steget yderligere i de seneste år på baggrund af nye studier, der tyder på en beskyttende effekt mod ovariecancer med oprindelse i tubae. Salpingektomi ved sterilisation anbefales nu i både amerikansk (ACOG)²⁴ og australsk-/new zealandsk (RANZCOG)³⁶ guideline.

Kort gennemgang af relevante studier

McAlpine et al.²³ sammenlignede i et retrospektivt kohortestudie baseret på 15.288 kvinder i perioden 2008-2011 operationstid og komplikationsrisiko ved sterilisation udført som tubaokklusion versus salpingektomi. Operationstiden var forlænget med gennemsnitligt 10 minutter i salpingektomigruppen. Indlæggelsestiden var den samme i begge grupper, og der var ikke øget risiko for genindlæggelse eller blodtransfusion.

Baltus et al.²⁵ undersøgte laparoskopisk salpingektomi sammenlignet med tubaokklusion i et retrospektivt kohortestudie inkluderende 414 kvinder, hvoraf 92 fik foretaget salpingektomi i årene 2014-2020. Salpingektomi forlængede operationstiden med gennemsnitligt 23 minutter, og der blev sat minimum 3 porte i modsætning til tubaokklusion, hvor 2 porte oftest var tilstrækkeligt. Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne i per- og postoperative komplikationer eller i indlæggelsestid.

Mills et al.²⁶ fandt i et systematisk review og metaanalyse (5 RCT-studier inkluderet) længere operationstid ved salpingektomi versus tubaokklusion. Der var der ingen forskel i blodtab, indlæggelsestid, per- og postoperative komplikationer eller i postoperativt AMH-niveau. Et enkelt af de inkluderede studier fandt en ikke-statistisk signifikant lavere risiko for graviditet efter salpingektomi sammenlignet med tubaokklusion.

Et retrospektivt kohortestudie af Westberg et al.²⁷ med 140 kvinder i perioden 2011-2015, hvor 81 kvinder fik foretaget salpingektomi og 68 kvinder fik foretaget tubaokklusion som sterilisationsmetode, fandt 6 minutters forlænget operationstid i salpingektomigruppen. Der var ingen signifikant forskel i kortsigtede komplikationer (infektion, smerter, genindlæggelse).

Ovariefunktionen efter salpingektomi

Der er ikke fundet studier, som har undersøgt en eventuel påvirkning af ovariefunktionen efter sterilisation ved laparoskopisk salpingektomi som isoleret indgreb. (Der henvises til guideline ”salpingektomi ved benign hysterektomi”).

Konklusion

Der er ikke signifikant øget risiko for komplikationer per- og postoperativt ved sterilisation ved laparoskopisk total salpingektomi sammenlignet med sterilisation ved tubaokklusion. Operationstiden forlænges gennemsnitligt med (6)-10-(23) minutter (operatørafhængig).

Der foreligger ikke sikker evidens for eventuel langtidseffekt på ovariefunktionen efter salpingektomi; vurderet ud fra surrogatmarkører er der ikke tegn på, at salpingektomi påvirker ovariefunktionen negativt.

Risikoen for senere såvel ekstra- som intrauterin graviditet er lavere efter salpingektomi end efter simpel tubaokklusion.

Sterilisation ved tubaokklusion nedsætter risikoen for senere udvikling af ovariecancer; denne risikoreduktion er sandsynligvis større efter bilateral salpingektomi – om end der ikke er helt sikker evidens herfor.

Salpingektomi udelukker mulighed for kirurgisk refertilisation (som p.t. ikke tilbydes i Danmark).

Ovennævnte forhold bør indgå i informationen af kvinder, der overvejer sterilisation, og kvinden bør i dialog med lægen have mulighed for at beslutte, om hun ønsker sig steriliseret ved simpel tubaokklusion eller ved salpingektomi.

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er ikke øget risiko for komplikationer per- og postoperativt ved laparoskopisk total salpingektomi sammenlignet med tubaokklusion som sterilisationsmetode.	2b
Operationstiden forlænges med gennemsnitligt (6)-10-(23) minutter ved total salpingektomi sammenlignet med tubaokklusion (operatørafhængigt).	2b
Der foreligger ikke sufficient evidens for langtidseffekten på ovariefunktionen efter salpingektomi.	?

Kliniske rekommandationer

Styrke

Problematikkerne omkring profylakse overfor senere ovariecancer, risiko for ekstra- og intrauterin graviditet og mulighed for kirurgisk refertilisation bør indgå i informationen af kvinden forud for sterilisation, og kvinden bør i dialog med lægen have mulighed for at beslutte, om hun ønsker sterilisation ved simpel tubaokklusion eller ved bilateral, total salpingektomi.	B
---	---

Referencer

Sterilisation - metoder

1. Jamieson, D. J. *et al.* Complications of interval laparoscopic tubal sterilization: findings from the United States Collaborative Review of Sterilization. *Obstet Gynecol* **96**, 997–1002 (2000).
2. Kulier, R., Boulvain, M., Walker, D. M., de Candolle, G. & Campana, A. Minilaparotomy and endoscopic techniques for tubal sterilisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2004**, (2004).
3. Lawrie, T. A., Kulier, R. & Nardin, J. M. Techniques for the interruption of tubal patency for female sterilisation. *Cochrane Database Syst Rev* **2016**, (2016).
4. Peterson, H. B. *et al.* The risk of pregnancy after tubal sterilization: Findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **174**, 1161–1170 (1996).
5. Peterson, H. B., Xia, Z., Wilcox, L. S., Tylor, L. R. & Trussell, J. Pregnancy after tubal sterilization with bipolar electrocoagulation. U.S. Collaborative Review of Sterilization Working Group. *Obstet Gynecol* **94**, 163–167 (1999).
6. Walhof, K. A., Gawron, L. M., Turok, D. K. & Sanders, J. N. Long-Term Failure Rates of Interval Filshie Clips As a Method of Permanent Contraception. *Womens Health Rep (New Rochelle)* **2**, 279–284 (2021).
7. Problems Reported with Essure | FDA. <https://www.fda.gov/medical-devices/essure-permanent-birth-control/problems-reported-essure>.
8. Chene, G. *et al.* Surgical techniques for the removal of Essure® microinserts: a literature review on current practice. *Eur J Contracept Reprod Health Care* **26**, 404–412 (2021).
9. Maassen, L. W., van Gastel, D. M., Haveman, I., Bongers, M. Y. & Veersema, S. Removal of Essure Sterilization Devices: A Retrospective Cohort Study in the Netherlands. *J Minim Invasive Gynecol* **26**, 1056–1062 (2019).
10. S., J. S., S., Z., A., K. & E., M. Menstrual Pattern following Tubal Ligation: A Historical Cohort Study. *Int J Fertil Steril* **9**, 477–482 (2016).
11. Moradan, S. & Gorbani, R. Is Previous Tubal Ligation a Risk Factor for Hysterectomy because of Abnormal Uterine Bleeding? *Oman Med J* **27**, 326–328 (2012).
12. Shobeiri, M. J. & AtashKhoii, S. The risk of menstrual abnormalities after tubal sterilization: a case control study. *BMC Womens Health* **5**, (2005).
13. Peterson, H. B. *et al.* The Risk of Menstrual Abnormalities after Tubal Sterilization. *New England Journal of Medicine* **343**, 1681–1687 (2000).
14. Ercan, C. M. *et al.* Ovarian reserve testing before and after laparoscopic tubal bipolar electrodesiccation and transection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **166**, 56–60 (2013).

15. Langton, C. R. *et al.* Association of oral contraceptives and tubal ligation with risk of early natural menopause. *Human Reproduction* **36**, (1989).
16. Malacova, E., Kemp, A., Hart, R., Jama-Alol, K. & Preen, D. B. Long-term risk of ectopic pregnancy varies by method of tubal sterilization: a whole-population study. *Fertil Steril* **101**,(3); 728–734 (2014).
17. Peterson, H. B. *et al.* The Risk of Ectopic Pregnancy after Tubal Sterilization. *New England Journal of Medicine* **336**, 762–767 (1997).
18. van Seeters, J. A. H., Chua, S. J., Mol, B. W. J. & Koks, C. A. M. Tubal anastomosis after previous sterilization: a systematic review. *Hum Reprod Update* **23**, 358–370 (2017).
19. Curtis, K. M., Mohllajee, A. P. & Peterson, H. B. Regret following female sterilization at a young age: a systematic review. *Contraception* **73**, 205–210 (2006).
20. Thranov, I., Kjersgaard, A. G., Rasmussen, O. v. & Hertz, J. Regret among 547 Danish sterilized women. *Scand J Soc Med* **16**, 41–48 (1988).
21. Deffieux, X. *et al.* Tubal anastomosis after tubal sterilization: a review. *Arch Gynecol Obstet* **283**, 1149–1158 (2011).
22. Malacova, E. *et al.* Live delivery outcome after tubal sterilization reversal: a population-based study. *Fertil Steril* **104**, 921–926 (2015).

Sterilisation og ovariecancer

23. McAlpine JN, Hanley GE, Woo MMM, Tone AA, Rozenberg N, Swenerton KD, et al. Opportunistic salpingectomy: Uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;210(5):471.e1-471.e11.
24. Chohan, L. and Richardson, D. L. (2019) ‘ACOG COMMITTEE OPINION Number 774 Opportunistic Salpingectomy as a Strategy for Epithelial Ovarian Cancer Prevention’, *Obstetrics and Gynecology*, 133(4), pp. E279–E284. doi: 10.1097/AOG.0000000000003164.
25. Baltus T, Brown J, Kapurubandara S. A retrospective cohort study of tubal occlusion or salpingectomy for permanent contraception in Australia. *Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2021;
26. Mills K, Marchand G, Sainz K, Azadi A, Ware K, Vallejo J, et al. Salpingectomy vs tubal ligation for sterilization: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(3):258-265.e4.
27. Westberg J, Scott F, Creinin MD. Safety outcomes of female sterilization by salpingectomy and tubal occlusion. *Contraception (Stoneham)*. 2017;95(5):505–8.
28. Managing the adnexae at the time of hysterectomy for benign gynaecological disease <https://ranzcog.edu.au/wp-content/uploads/2022/05/Managing-the-adnexae-at-the-time-of-hysterectomy-for-benign-gynaecological-disease.pdf>.
29. Madsen, C. et al. (2015) Tubal ligation and salpingectomy and the risk of epithelial ovarian cancer and borderline ovarian tumors: A nationwide case-control study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. [Online] 94 (1), 86–94.



30. Falconer, H. et al. (2015) Ovarian cancer risk after salpingectomy: A nationwide population based study. *Journal of the National Cancer Institute*. [Online] 107 (2), 1–6.
31. Lessard-Anderson, C. et al. (2014) Effect of Tubal Sterilization Technique on Risk of Serous Ovarian and Primary Peritoneal Carcinoma. *Gynecol Oncol*. [Online] 135 (3), 423–427
32. Yoon, S. H. et al. (2016) Bilateral salpingectomy can reduce the risk of ovarian cancer in the general population: A meta-analysis. *European Journal of Cancer*. [Online] 5538–46. [online]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.12.003>
33. Darelus, A. et al. (2021) Risk of epithelial ovarian cancer Type I and II after hysterectomy, salpingectomy and tubal ligation—A nationwide case-control study. *International Journal of Cancer*. [Online] 149 (8), 1544–1552.
34. Arruda, J. (2019) Salpingectomy to reduce risk of ovarian cancer in women at average risk. *Menopause*. [Online] 26 (9), 1059–1061.
35. McAlpine JN, Hanley GE, Woo MMM, Tone AA, Rozenberg N, Swenerton KD, et al. Opportunistic salpingectomy: Uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;210(5):471.e1-471.e11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.01.003>.
36. Kapurubandara S, Qin V, Gurram D, et al. Opportunistic bilateral salpingectomy during gynaecological surgery for benign disease: a survey of current Australian practice. *ANZJOG*. 2015;55:606-11.
37. Sundhedsdatastyrelsen (LPR) <https://www.esundhed.dk/Emner/Operationer-og-diagnoser/Landspatientregisteret-Avanceret-udtraek>



Appendiks 1.

COI for forfattere og reviewere

Kerstin Almdal har ingen COI.

Lars Franch Andersen har ingen COI.

Anna Elisabet Christensen har ingen COI.

Tina Guldager har ingen COI.

Nerma Hodzic har ingen COI.

Nanna Lyshøj Jensen har ingen COI.

Sidse Høst Pahun har ingen COI.

Jan Blaakær (reviewer) har inge