

# Retineret væv efter fødsel

Forfattere:

Kontakt:

## Afgræsning

## Baggrund

## Indhold

Sekundær blødning – diagnostiske metoder

Resume af evidens

Sekundær blødning efter fødsel – håndtering

Kirurgisk behandling

Medicinsk behandling

Ashermans syndrom

Baggrund

Referencer (håndtering, kirurgisk)

Appendix 1. PICO, sekundær blødning - diagnostiske metoder

Appendix 2. Søgestreng, sekundær blødning – diagnostiske metoder

Appendix 3. Søgestreng, sekundær blødning – kirurgisk håndtering

# Sekundær blødning – diagnostiske metoder

Karina Trelborg, Louise Pilegaard Justesen og Hevy Sadraddin Gibrael

## Definitioner og baggrund

Sekundær blødning efter fødsel er defineret, som abnorm vaginal blødning 24 timer til 12 uger post partum. Sekundær post partum blødning opstår efter ca. 1% af alle fødsler og er en vigtig årsag til maternel morbiditet (1).

Mere end halvdelen, der indlægges med sekundær post partum blødning, får foretaget kirurgisk evacuatio. Histologisk bekræftelse af retineret væv bekræftes kun i 30-40% af tilfældene (1, 2).

I international litteratur anvendes udtrykket *Retained products of conception* (RPOC) om retineret væv. RPOC beskriver placenta- eller føtalt væv, der forbliver i uterus efter en abort, planlagt graviditetsafbrydelse eller fødsel. Samlet set opstår det som komplikation til 6 % af alle graviditeter, og oftere efter 1. eller 2. trimester abort (3). Fokus i denne guideline er RPOC post partum.

Det kliniske billede hos patienter med retineret væv lægger sig nært op ad den normale postpartum præsentation, men adskiller sig ved prolongeret eller kraftig vaginal blødning, mavesmerter, dilateret orificium med blødning eller feber uden at disse faktorer i sig selv er diagnostiske for retineret væv (2, 4-6).

Smorgick (7) og Kamaya (8) finder abnorm vaginal blødning som et hyppigt symptom (hhv. 63,9% og 74,4%) hos kvinder mistænkt for RPOC.

Ved blødning, feber og mavesmerter må endometrit mistænkes frem for RPOC (4). I tråd med dette finder Ben-Ami et al (2), at feber >38 C er hyppigere ved fravær af RPOC (RPOC: 8,3%, non-RPOC: 31%,  $p < 0,05$ ).

Anamnese med tidligere retineret væv er en signifikant risikofaktor for RPOC (6).

Hvis RPOC er efterladt ubehandlet, kan det have en negativ indvirkning på fertilitet. Den mest udbredte kirurgiske metode til håndtering af RPOC er traditionel dilatation og curettage (D&C), også kaldet evacuatio uteri. Udover vanlige risici indebærer evacuatio uteri post partum en risiko for traumatisering af placentarstedet, hvilket kan fremprovokere ukontrollabel blødning, der kan føre til hysterektomi (1%) (9). Derudover kan evacuatio uteri post partum være årsag til dannelse af intrauterine adhærencer (IUA), der kan forårsage sekundær infertilitet. Incidensen af IUA efter instrumentering med D&C er estimeret til at være mellem 7-30% (3, 10). Risikoen for IUA øges ved gentagne indgreb.

I løbet af det sidste årti har flere studier belyst effektiviteten af hysteroskopi i behandlingen af RPOC sammenlignet med D&C. Fordelen ved hysteroskopisk fjernelse af RPOC er, at indgrebet udføres under direkte visualisering, hvilket oftere giver en komplet tømning, færre IUA samt bedre fertilitetsudkomme i forhold til D&C, som udføres blindt eller ultralydsvejledt. Ulempen ved hysteroskopi er, at det kan være teknisk svært postpartum før uterus er involveret og at det kræver mere udstyr, tid og kompetencer. Incidensen af IUA ved hysteroskopisk fjernelse af RPOC er tidligere fundet at være omkring 0,8-15% versus 30% ved evacuatio (3, 11)

Fokus på korrekt diagnostik af retineret væv postpartum spiller derfor en afgørende rolle med henblik på at identificere behandlingskrævende tilfælde og samtidig undgå unødigt instrumentering.

## Diagnose

Sammen med den kliniske vurdering anvendes ultralydsskanning (UL) i stor grad til diagnostik af RPOC. Der findes mange studier på området, men der er forskel på, hvordan den ekkogene masse defineres. Desuden er det varierende, om der er tale om kun postpartum eller om der i studierne er medtaget kvinder, som har undergået spontan eller provokeret abort samt senaborter, se *DSOG's guideline: Evacuatio, sekundær-evacuatio og profylakse mod Ashermans syndrom* for uddybning af dette emne. I det følgende kommer der en opsummering af anbefalinger for diagnosticering af RPOC postpartum med UL.

### *Normale UL:*

Hvis man UL-skanner alle kvinder postpartum, kan op mod halvdelen have ekkogen masse syv dage postpartum (12). Hos nogle fremstår uterinkaviteten med blandet ekkogen masse, og ikke som en egentlig fokal ekkogen masse (13). Massen vil forsvinde efter et par uger (12-14). Det giver derfor ikke mening at UL-skanne kvinder rutinemæssig postpartum, hvis man ikke har klinisk mistanke om retineret væv, se ovenfor.

Et systematisk review fra 2021 (14) undersøgte øvre normalværdier for endometrietykkelse postpartum i ukomplicerede forløb hos kvinder uden mistanke om RPOC. De finder normalværdier for endometrietykkelse op til 25 mm indtil syv dage post partum, <18 mm to uger postpartum, og op til 12 mm efter en måned uanset paritet og fødselsmåde.

Overordnet gælder, at konservativ tilgang tilrådes ved endometrie <10 mm, fravær af fokal masse og flow (5, 15) og selv ved kliniske symptomer findes ikke indikation for evacuatio (6).

#### *Fund ved gray scale UL:*

Har man klinisk mistanke om retineret væv postpartum anbefales det at starte med UL. Parametre der vurderes på er endometrie >10 mm med/uden ekkogen foci og fokal ekkogen masse i uterinkaviteten. Skanningen kan både foretages med abdominal probe og transvaginalt.

For de sonografiske fund gælder:

- Endometrie > 10 mm med/uden ekkogen foci: Sensitivitet op til 80% og specificitet op til 78% for RPOC (6-8, 15, 16).
- Fokal masse intrauterint: Sensitivitet op mod 100% og specificitet op til 98% for RPOC (1, 6, 7, 15-19).

Der gøres opmærksom på, at ovenstående parametre er defineret forskelligt, hvorfor det kan være svært at sammenligne. Der er evidens for, at endometrietykkelse og fokale intrauterine masser ikke kan stå alene som ultralydsundersøgelse i diagnostik af retineret væv post partum (19-21), mens fravær af disse med stor sandsynlighed udelukker retineret væv (5-7, 15).

#### *Color Doppler flow:*

Da der kan være et overlap mellem normale fund som f.eks. koagler eller decidua og patologiske fund, anbefales det at anvende doppler flow. Anvendelsen af doppler flow øger sandsynligheden for korrekt diagnostik af retineret væv (2, 5, 16, 20, 22, 23). Koagler vil fremstå avaskulære og dermed mindskes risikoen for at forveksle disse med retineret væv. En avaskulær masse kan repræsentere retineret væv (5, 20, 22), men vil ofte kvitteres spontant med lav risiko for kraftig blødning (16). Tillægger man flow øges sandsynligheden for at frikende symptomatiske patienter og dermed skåne dem for unødigt instrumentering (5).

### **Andre diagnostiske metoder**

#### *Transvaginal ultralydsscanning vs. vandskanning:*

Et italiensk prospektivt studie fra 2010 (17) sammenlignede almindelig TVUL med TVUL suppleret med vandskanning i diagnosticeringen af retineret væv hos 84 kvinder med postpartum blødning. De fandt, at vandskanning giver en højere evne til at foretage korrekt diagnostik af retineret væv. Ved almindelig TVUL opnås en sensitivitet på 100%, mens specificiteten alene er 66,6%. Ved at supplere med vandskanning opnås 100% sensitivitet og 100% specificitet. Ved brug af doppler flow under vandskanning opnås en specificitet på 100% (23). Med andre ord er vandskanning bedst til både at påvise retineret væv (høj sensitivitet) og til at friske kvinder uden retineret væv (høj specificitet) ift. almindelig TVUL. Dog anbefales brugen af vandskanning ikke, idet en væsentlig andel (18%) af kvinderne oplevede komplikationer (feber eller alvorlig infektion med behov for kirurgisk behandling) (17). Vandskanning kan heller ikke benyttes som et terapeutisk middel ved retineret væv.

#### *2D-UL vs. 3D-UL:*

Et lille svensk prospektivt studie fra 2015 undersøgte, hvorvidt brug af 3D-UL kan øge evnen til at foretage korrekt diagnostik af retineret væv (og dermed styrke indikationen for kirurgisk håndtering) sammenlignet med 2D-UL og finder, at 3D-UL ikke tilføjer nogen signifikant diagnostisk værdi (24).

#### *Biokemi og retineret væv*

Flere studier har undersøgt, hvorvidt laboratorieværdier som s-hCG, infektionstal og hæmoglobin er nyttige i diagnosticeringen af retineret væv, og finder parametrene inkonklusive, da eleverede værdier kan være normalt forekommende postpartum (20, 24, 25).

## **Hysteroskopi**

De fleste studier om hysteroskopisk fjernelse af RPOC omhandler den terapeutiske værdi og komplikationer, herunder reproduktivt og obstetrisk outcome, hvilket belyses under afsnittet *kirurgisk håndtering*. Få studier omhandler den diagnostiske værdi samt, hvornår (hvor tidligt) og hos hvilke kvinder hysteroskopi er at foretrække frem for evacuatio.

#### *Timing*

Efter gennemgang af litteraturen er det uafklaret, hvornår (hvor tidligt efter fødsel) man kan vælge hysteroskopisk excision frem for evacuatio. Hysteroskopi kan dels vanskeliggøres af kraftig blødning og umiddelbart efter fødslen kan det derudover være problematisk at udføre hysteroskopi grundet en stor uterus. Et review fra 2021 undersøger den normale uterus' involution postpartum og finder, at uterus' længde,

bredde og volumen normaliseres fra syvende dag postpartum, mens anterior-posterior diameteren og endometrietykkelsen aftager fra anden uge postpartum (14). Den øvre længe og middelværdien er 30/17 cm efter 24 timer, 23/20 cm efter 48 timer, 17/13 cm efter 1 uge, 13/10 cm efter 2 uger, 14/9 cm efter 4 uger og 13/8 cm efter mere end 6 uger.

Et retrospektivt studie fra 2016 (26) undersøger timing af kirurgisk intervention i forhold til graviditetsoutcome hos 172 kvinder, der får fjernet RPOC ved enten hysteroskopi eller curettage og finder ingen forskel i graviditetsoutcome ud fra, om indgrebet udføres tidligt (<3 uger) eller sent (>3 uger) efter fødsel/abort. Curettage blev oftere valgt som metode i den tidlige gruppe (70%), hvorimod hysteroskopi var det foretrukne valg i den sene gruppe (66%).

### *Diagnostisk præcision*

To israelske, retrospektive studier fra hhv. 2018 og 2010 har undersøgt, hvorvidt der er en sammenhæng mellem de kliniske, ultrasoniske og intraoperative fund og den endelige histopatologiske diagnose efter hysteroskopisk fjernelse af mistænkt RPOC hos kvinder postpartum og kvinder efter en abort. I begge studier konkluderes, at det er vanskeligt at skelne retineret væv fra ikke-retineret væv (koagler, deducialvæv og nekrotisk væv) udelukkende på baggrund af symptomer eller UL-fund, og at den eneste signifikante prædiktive faktor for retineret væv, er kirurgernes kliniske vurdering af vævet under hysteroskopi (4, 27). I gennemsnit blev hysteroskopi udført syv til otte uger efter fødsel/abort i studiet fra 2018 og efter fire til otte uger i studiet fra 2010. I studiet fra 2018 var kirurgernes diagnostiske præcision god med korrekt identificering i 98.8% af tilfælde af RPOC. I studiet fra 2010 var sensitiviteten af kirurgens vurdering 83%, mens specificiteten var 65%.

Hysteroskopi synes berettiget i tilfælde med klinisk og ultrasonisk mistanke om retineret væv. Selektiv fjernelse af retineret væv kan udføres på basis af kirurgens vurdering under hysteroskopien, hvorimod yderligere potentielt skadelig instrumentering kan undgås.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Retained products of conception (RPOC) eller retineret væv beskriver placentalt eller føtalt væv, der forbliver i uterus efter en abort eller fødsel.	
Retineret væv skønnes at forekomme efter ca. 1% af terminsgraviditeter, og oftere efter 1. eller 2. trimester abort (op til 6%).	2b
Kirurgisk behandling af retineret væv, både curretage og hysteroskopisk fjernelse, betragtes som en mulig årsag til dannelse af intrauterine adhæsioner og Ashermans syndrom, som kan forårsage sekundær infertilitet.	2b
Det kliniske billede af retineret væv lægger sig nært op af den normale postpartum præsentation, men adskiller sig ved prolongeret eller kraftig vaginal blødning, mavesmerter, dilateret orificium med blødning eller feber uden at disse faktorer i sig selv er diagnostiske for retineret væv.	2b
En effektiv diagnostisk metode til detektion af retineret væv hos kvinder med postpartum blødning er ultralydsundersøgelse (UL) af uterus. Undersøgelsen har en høj sensitivitet (88,8%-99,9%).	2b
Specificiteten af UL-undersøgelsen (dvs. evnen til at friske de symptomatiske patienter) øges ved anvendelse af Doppler undersøgelse til påvisning af flow (52,2%-82,4%)	2b
Supplerende vandskanning øger sensitivitet og specificitet til 100%, men medfører risiko for komplikationer (feber og infektion) hos en væsentlig andel (18%)	2b

Brug af 3D-UL forbedrer ikke den diagnostiske nøjagtighed af retineret væv sammenlignet med 2D-UL	2b
Ved ultrasonisk fund af fokal ekkorig intrauterin masse med Doppler flow er sandsynligheden for retineret væv høj	2b
Ultrasonisk fund af fokal ekkorig intrauterin masse og kliniske symptomer er foreneligt med retineret væv.	2b
Tilfældigt fund af diffust fortykket endometrium postpartum uden fokale masser og uden kliniske symptomer er ikke indikation for evacuatio uteri, da dette billede er foreneligt med en normal uterus indtil 21 dage postpartum	2b
Endometrie >10 mm øger sandsynligheden for retineret væv, men har lav specificitet, da fortykket endometrie i sig selv er normalt forekommende postpartum.	2b
Det er normalt med endometrietykkelse op til 25 mm indtil syv dage postpartum og op til 18 mm 14 dage postpartum hos kvinder med ukomplicerede forløb	2b
Den uterine involution - den proces, hvorved uterus vender tilbage til sin normale præ-gravid tilstand og størrelse – er individuel.  Den øvre længe og middelværdien er 30/17 cm efter 24 timer, 23/20 cm efter 48 timer, 17/13 cm efter 1 uge, 13/10 cm efter 2 uger, 14/9 cm efter 4 uger og 13/8 cm efter mere end 6 uger.	



<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Kvinder mistænkt for retineret væv bør/skal undersøges både klinisk og ved ultralyd	B
Med henblik på forbedring af den diagnostiske værdi af UL-undersøgelsen, anbefales at supplere ultralyd med Doppler undersøgelse	B
Konservativ tilgang anbefales ved endometrietykkelse <10 mm, fravær af fokal masse og Doppler flow - selv ved kliniske symptomer.	B
Anbefales ikke at foretage hysteroskopi i den de første uger efter fødsel da den uterine involution ikke er afsluttet. Ultrasonisk kan vurderes om uterus er sufficient involteret til hysteroskopisk ingreb.	C

## **Sekundær blødning efter fødsel – håndtering**

Marie Brønd og Arushma Imran Naqash

Alexander et al. (28) har i et Cochrane review fra 2008 opgjort randomiserede kontrollerede studier (RCTs) af behandling ved sekundær postpartum blødning der sammenligner medicinsk behandling, kirurgisk intervention, placebo eller ingen behandling Ingen af de 36 identificerede studier fokuserede på håndtering af sekundær postpartum blødning og forfatterne konkluderer, at der ikke foreligger evidens fra RCTs til at anbefale en given håndtering af kvinder med sekundær postpartum blødning, og at der er behov for et veldesignet studie herom. I reviewet fremstilles en inddeling i behandlingsregimer (kirurgisk og medicinsk), som der tages udgangspunkt i i nedenstående.

### **Kirurgisk behandling**

#### *Dilatation og curretage vs. hysteroskopisk resektion*

I et systematisk review fra 2016 sammenlignede Hooker *et al.* (29) fjernelse af retineret væv ved dilatation og curretage med hysteroskopisk resektion. Reviewet inkluderede

10 kohorte studier, herunder fem studier, der undersøgte forekomsten af intrauterine adhærencer efter kirurgisk intervention (N=339) og seks studier, der undersøgte efterfølgende fertilitet (N=380). Tidsintervallet fra fødsel eller abort til kirurgisk intervention var 1-180 dage. Der fandtes signifikant færre intrauterine adhærencer efter hysteroskopisk resektion (12,8%) sammenlignet med adhærencer efter dilatation og curretage (29,6%,  $p < 0,001$ ). Efter dilatation og curretage fandtes endvidere signifikant flere kvinder med persisterende retineret væv (28,8%) end efter hysteroskopisk resektion (1,4%,  $p < 0,0001$ ). Der fandtes ikke signifikant forskel i efterfølgende fertilitet, men en tendens til hurtigere opnåelse af graviditet efter hysteroskopisk resektion, follow-up tiden var 6-69 måneder i de inkluderede studier. Desværre blev efterfølgende graviditet ikke sammenholdt med forekomsten af intrauterine adhærencer. Grundet metodologiske svagheder i de inkluderede studier konkluderede forfatterne, at resultaterne skal fortolkes med forsigtighed.

I et israelsk retrospektivt studie fra 2021 af Nir *et al.* (30) undersøgte brugen af hysteroskopi eller evacuatio (dilatation og sug og kun om nødvendigt brug af curettage) i forhold til forekomsten af intrauterine adhærencer 6-8 uger efter den kirurgiske intervention. Studiet inkluderede 1494 kvinder (762 kvinder i tidsperioden 2011-2012 og 732 kvinder i 2016-2017) under mistanke for retineret væv ved ultralydsscanning 6-8 uger efter fødsel eller kvinder, som præsenterede sig med sekundær postpartum blødning. En uændret andel af kvinderne krævede operativ indgreb for retineret væv i de to perioder, hhv. 5,0% og 5,6%,  $p = 0,595$ . Der var dog signifikant forskel på den kirurgiske intervention i de to perioder, hysteroskopisk resektion blev foretaget i hhv. 73,7% og 92,7% af tilfældene,  $p = 0,022$ . Intrauterine adhærencer blev efterfølgende konstateret hos syv kvinder (18,4%) fra den tidlige og ingen fra den sene periode. Signifikant højere var dog også forbruget af anti-adhærence barrier (Hyalobarrier eller Oxiplex) i den sene periode. Forfatterne konkluderede, at andelen af kvinder, der behøvede operativ intervention for retineret væv, var den samme over tid, hvorimod selve indgrebet var ændret i hysteroskopiens favør og med færre intrauterine adhærencer til følge. Dog fandtes ikke signifikant association mellem valg af operativ procedure og hyppigheden af adhærencer. Studiet undersøgte ikke efterfølgende fertilitet hos de inkluderede kvinder.

Smorgick *et al.* (31) undersøgte i et retrospektivt studie fra 2018, om kvinder (N=442) med mistanke om retineret væv efter abort eller fødsel, der blev behandlet med enten dilatation og curretage (N=63) eller hysteroskopisk resektion (N=379) havde øget forekomst af retineret væv i efterfølgende graviditet. Information om efterfølgende graviditet var tilgængelig for 161 af de inkluderede kvinder (heraf fik 27 foretaget dilatation og curretage og 134 hysteroskopisk resektion). Forfatterne fandt, at kirurgisk

intervention øgede risikoen for retineret væv i efterfølgende graviditet, hvilket blev observeret hos 15,5% af kvinderne. Risikoen var signifikant højere efter dilatation og curretage end efter hysteroskopi (OR 3,6, 95% CI (1,3-10,5), p= 0,01).

### *Hysteroskopisk morcellering vs. hysteroskopisk resektion med loop diatermi*

Hysteroskopisk morcellering har i et belgisk randomiseret kontrolleret studie (32) vist at være associeret med signifikant kortere operativ tid (6,2 vs. 10,0 min., p= 0,023) sammenlignet med loop diatermi. Dette under hensyntagen til det retinerede vævs størrelse. Metoderne fandtes lige sikre at anvende. Studiet inkluderede 86 kvinder, hvor der ved ultralydsscanning gennemsnitlig 10 uger efter fødsel var mistanke til retineret væv.

### *Hysteroskopisk resektion*

I et systematisk review og meta-analyse fra 2021 undersøgte Vitale *et al.* (3) den komplette resektionsrate efter hysteroskopisk fjernelse af retineret væv efter fødsel eller abort. Komplet resektion blev vurderet ved UL eller re-hysteroskopi og forekom, hvis der ikke var behov for yderligere behandling. Sekundært blev blandt andet komplikationer ved indgrebet og efterfølgende fertilitet undersøgt. 20 studier med i alt 2112 kvinder blev inkluderet (hvert studie inkluderede mellem 7 til 358 kvinder). Heraf var 17 studier retrospektive og undersøgte kvinder, der havde fået foretaget hysteroskopisk resektion, et studie var et RCT (32) og sammenlignede hysteroskopisk morcellering med loop resektion og to kohorte studier, der sammenlignede dilatation og curretage med hysteroskopisk resektion. 50% af studierne benyttede resektoskop med kold slynge, 30% hysteroskopisk morcellering og 20% hysteroskop med loop diatermi. Studierne fandt, at den komplette resektionsrate var 91%. 16 af de inkluderede studier undersøgte komplikationer ved indgrebet, hvoraf ni studier ikke rapporterede nogle. Af komplikationer fandtes blødning, uterin perforation, mavesmerter, vasovagal tilfælde, feber og Asherman's syndrom (0,8%, opstod hos 12 ud af 1478 kvinder). Ved komplet resektion opstod der komplikationer i 2% af tilfældene, mens komplikationsraten var 17,5% ved inkomplet resektion. Ved sammenligning af forskellige instrumentelle teknikker fandtes ikke forskel i komplikationer. Efterfølgende fertilitet blev målt i opnåelse af graviditet efter indgrebet, hvilket forekom hos 87% af de kvinder, der ønskede sig gravide.

I 2021 undersøgte Chill *et al.* (33) i et retrospektivt studie 178 kvinder, der ved hysteroskopi havde fået fjernet retineret væv efter fødsel. Efterfølgende fertilitet blev

undersøgt, denne blev målt i tiden fra ønsket om en graviditet til opnåelse heraf. Sekundært undersøgtes obstetriske komplikationer. 88 af de inkluderede kvinder ønskede efterfølgende en graviditet, 79 af disse opnåede dette. Gennemsnitstiden fra graviditetsønske til graviditet var 4,6 måneder. 15,2% af graviditeterne endte i en abort, mens 84,8% resulterede i en fødsel. I forhold til obstetriske komplikationer havde én kvinde post partum blødning, én kvinde retineret væv og 14,5% af kvinderne fødte præterm (før gestationsalder 37). Forfatterne inddelte ydermere de 79 kvinder i to grupper – kvinder, der opnåede en graviditet hhv. <6 og >6 måneder efter hysteroskopisk resektion og fandt signifikant flere spontane aborter (78,1% > 53,2%, P=0,02) og færre vaginale fødsler (18,8% > 40,4%, P=0,045) blandt de kvinder, der opnåede graviditet <6 måneder efter resektion.

I et fransk retrospektivt kohortestudie fra 2017 (34), der også indgår i det systematiske review fra 2021 (3), undersøgtes komplikationer ved hysteroskopisk resektion af retineret væv og efterfølgende fertilitet. Studiet inkluderede 115 kvinder med retineret væv efter fødsel eller spontan/provokeret abort vurderet ved ultralydsscanning. En regressionsanalyse viste, at kun retineret væv over 2,5 cm var associeret med komplikationer. Efterfølgende fertilitet blev fundet at være omvendt proportional med størrelsen af det retinerede væv målt ved ultralydsscanning med 6,8% reduktion af fertilitet per mm større retineret væv, OR 0,93, 95% CI 0,87-0,99, p= 0,03.

I et japansk retrospektivt case-control studie fra 2021, undersøgte Kobayashi *et al.* (35), hvilke risikofaktorer for sekundær postpartum blødning, der nødvendiggør invasiv behandling og hvornår konservativ behandling er mulig. Forfatterne undersøgte de hyppigste årsager til sekundær postpartum blødning; retineret væv og relaterede patologiske tilstande, herunder arteriovenøse malformationer, der kan være svære at skelne klinisk og ofte coeksisterer. Studiet inkluderede 96 kvinder, der præsenterede sig med sekundær postpartum blødning efter fødsel eller spontan/provokeret abort, alle med gestationsalder mellem 12-42 uger. 91,7% af kvinderne fødte vaginalt og 8,3% ved sectio. I alt krævede ni kvinder kirurgisk intervention, seks fik foretaget uterin arterie embolisering og tre blev hysterektomeret. Mediantiden mellem fødsel og kirurgisk intervention var 24 dage (interval mellem 9-47 dage). Studiet fandt signifikant øget behov for kirurgisk intervention ved højere gestationsalder ved fødsel, graviditet efter fertilitetsbehandling, jo større blodtab under fødsel og des større mængde af retineret væv. Ved multivariate analyser var der dog kun signifikant forskel for størrelsen af det retinerede væv. Forfatterne foreslår, at retineret væv med en længde over 4,4 cm målt ved ultralydsscanning kræver invasiv behandling med en sensitivitet på 87,5%, specificitet 90,0%, positiv prædiktiv værdi 43,8% og negativ prædiktiv værdi

98,7%. Retineret væv med længde under 4,4 cm anbefales således konservativt håndteret.

*Resume af evidens*

*Evidensgrad*

Hysteroskopisk resektion frem for curettage af retineret væv mindsker sandsynligvis forekomsten af intrauterine adhæsioner.	2
Hysteroskopisk morcellering er sandsynligvis lige så sikker at anvende som loop diatermi.	2
Opnåelse af en graviditet under et halvt år efter hysteroskopisk resektion øger sandsynligvis risikoen for spontan abort og mindsker chancen for vaginal fødsel.	2

Hysteroskopisk fjernelse af retineret væv med længde over 2,5 cm er sandsynligvis associeret med komplikationer 2

Kirurgisk intervention af retineret væv kan sandsynligvis undgås ved væv under 4,4 cm i længde. 2

*Kliniske rekommandationer*

*Styrke*

Ved retineret væv postpartum skønnes hysteroskopisk resektion at foretrækkes om muligt grundet reduceret risiko for intrauterine adhæsioner, persisterende væv og mulig bedret konceptionsrate efterfølgende sammenlignet med dilatation og curettage.	B
--	---

Hysteroskopisk fjernelse af retineret væv under 2,5 cm bør undlades, mens der bør være øget opmærksomhed på risiko for komplikationer ved fjernelse af væv over 2,5 cm. Væv med størrelse over 4,4 cm i længden bør fjernes kirurgisk. B

**Medicinsk behandling**<sup>[SEC4]</sup>

Siden et Cochrane review (28) fra 2008 er der publiceret få artikler, som beskæftiger sig med medicinsk behandling af sekundær postpartum blødning. Et systematisk review af A. B. Hooker et al (29) inkluderede alle studier, der undersøgte risikoen for udvikling af synekkier eller påvirket reproduktion hos kvinder med RPOC behandlet med misoprostol eller kirurgisk intervention (curettage eller hysteroskopi). Man fandt ingen studier, der anvendte misoprostol.

Dette afsnit kan således ikke definere en anbefaling i henhold til medicinsk behandling af blødning på grund af retineret væv efter fødslen. Ekspekterende behandling er en mulighed, hvis der ikke er tale om kraftig vaginal blødning eller tegn på alvorlig infektion. Hvis der er behov for intervention, kan præparater som oxytocin, misoprostol eller methergin anvendes.

I det følgende afsnit redegøres for de medicinske præparater og der sammenfattes en rekommandation ift. amning. Der er taget udgangspunkt i anbefalinger fra janusmed.se, som giver generelle anbefalinger i forhold til om et sundt og fuldbårent spædbarn kan ammes, når moderen tager forskellige medikamenter ([LINK til Janusmed.se](#)).

### **Oxytocin**

Oxytocin er et naturligt forekommende baglapshormon fra hypofysen. Det stimulerer den glatte muskulatur i uterus i slutningen af graviditeten, under fødslen og umiddelbart postpartum. Oxytocin har en kort halveringstid, hvorfor risikoen for barnet anses at være minimal ved terapeutiske doser. Der savnes dokumentation for, hvor stor en mængde oxytocin der går over i ammemælk, men der er ikke rapporteret negative effekter på >100 ammede børn (36-40).

### **Misoprostol**

Misoprostol er et syntetisk prostaglandin E1 analog, der metaboliseres til fri misoprostolsyre, som passerer over i ammemælk i lav grad. En ikke-gravid uterus relaxeres af prostaglandin E, mens en gravid uterus kontraheres af prostaglandin E. Hvor længe prostaglandin E har uteruskontraherende effekt efter fødslen er ikke beskrevet i litteraturen. Da prostaglandin E1 findes naturligt i ammemælk anses risikoen for negativ påvirkning af barnet minimal. Baseret på et studie med få kvinder, er den relative dosis, der overgår til spædbarnet, på 0,01% sv.t. højst 2 ng/L (hvis moderen tager 0,2 mg x 4 dagligt) (41, 42). Kliniske data på spædbarnet foreligger ikke.

### **Methergin**

**Methylergometrin** er et semisyntetisk derivat af det naturligt forekommende alkaloid ergometrin. Det virker på den glatte muskulatur i uterus og den stimulerende effekt stiger markant i løbet af graviditeten og er mest udtalt ved termin. Negative effekter for barnet vurderes til at være minimale ved kortvarig behandling (i fx 3 dage). Symptomerne hos spædbarnet var forhøjet blodtryk, brady- eller takykardi, opkastning, diarre, rastløshed og krampeanfald. Methylergometrin passerer over i ammemælken. Ved behov for

længerevarende behandling eller behandling flere dage postpartum, hvor ammemælken er løbet til, anbefales ammepause under behandlingen og indtil 12 timer efter sidste dosis.

Baseret på et studie med få kvinder, er den relative dosis, som overgår til spædbarnet, på maks 5% (42, 43). Der har været enkelte isolerede rapporter om forgiftning hos ammede spædbørn, hvor mater har været under behandling i flere dage. Symptomerne svandt ved maters seponering af methergin (44). Methergin hæmmer evt. laktationen (45).

Oxytocin: Janusmed angiver klasse 1	Foreneligt med amning
Misoprostol: Janusmed angiver klasse 1	Forenelig med amning
Methergin: Janusmed angiver klasse 2, dvs. særskilt overvågning med forbehold	Ammepause under behandling og genetablering af amning efter 12 timer efter sidste dosis

## Ashermans syndrom

For en mere fyldestgørende gennemgang af litteraturen samt søgningen bag anbefalingerne i henhold til Ashermans Syndrom og forebyggelse heraf henvises til Hindsgavl Guidelinen: "Evacuatio, sekundær evacuatio og profylakse mod Ashermans syndrom" (46).

### Baggrund

I 1950 beskrev Asherman (47) det symptomkompleks der blev til Ashermans syndrom (AS). Syndromet består af forskellige symptomer på sammenvoksninger i livmoderen bl.a. hypo- eller amenorré, infertilitet eller gentagne aborter. Kvinder med disse symptomer der har fået instrumentering af den gravide eller nyligt gravide uterus må mistænkes for at have AS. Under efterfølgende graviditet kan der også ses abnorm placentar implantation. Der er meget få studier omhandlende intrauterine adhæsioner (IUA) efter postpartum blødning eller retineret væv specifikt. Derfor er litteraturgennemgangen primært lavet på basis af første og anden trimester aborter med de forbehold det giver. Det antages dog, at IUA efter graviditet må være

sammenlignelig uanset om graviditeten fuldbyrdes eller afbrydes i første eller andet trimester.

En række tilstande disponerer til IUA. De fleste forfattere er dog enige om at instrumentering af den gravide uterus er den største enkeltstående risikofaktor. Et systematisk review (11) (n = 1770 kvinder) påviste ved hysteroskopi intrauterine adhæsioner hos 19,1 % efter spontan abort før 20. graviditetsuge. Hos 86 % af de inkluderede kvinder var der foretaget evacuatio og forekomsten var stigende ved gentagne indgreb. I et dansk registerstudie af fandt man 61 cases med AS på en periode på 10 år (48). Der findes ingen opgørelser over intrauterine adhæsioner efter evacuatio i dansk population.

I et studie af Dawood et al. (49) fandt man, at de kvinder der havde IUA efter postpartum instrumentering (n=10) havde statistisk signifikant forøget risiko for svære IUA sammenlignet med kvinder der oplevede instrumentering efter tidlig graviditeten. I modsætning til Westendorf et al (50) der i et lignende studie ikke fandt nogen forskel på om det var tidligt eller sent. Her fulgte forfatterne 50 kvinder der enten skulle have gentaget evacuatio uteri efter missed abortion eller medicinsk abort (n=10) eller skulle have fjernet placentarester digitalt eller med evacuatio mere end 24 timer efter fødslen (n=40). 3 måneder senere blev alle kvinder hysteroskoperet og der fandtes IUA hos 40 % af alle kvinderne (n=20). 30 % af kvinderne i begge grupper havde betydende IUA og der var således i dette studie ingen forskel mellem de som blev instrumenteret i forbindelse med tidlig graviditet og postpartum.

I et studie af Friedler et al. (51) blev incidensen af IUA undersøgt hos 147 kvinder der var blevet evakueret i forbindelse med spontan abort 4-6 uger forinden undersøgelsen. IUA-forekomsten var associeret med antal aborter. Generelt fandtes IUA hos 19 % af kvinderne. Hos de der havde fået 1 abort var incidensen 16,3 %, ved 2 aborter 14 % og ved 3 eller flere signifikant øvet risiko til 32 %. Samtidigt var sværhedsgraden af synekierne større des flere aborter man havde fået. I et tværsnitstudie af Salzani et al (52) fandtes ingen signifikant sammenhæng mellem antal aborter, graviditeter eller endda antal evakuationer af samme abort. Den eneste statistisk signifikante sammenhæng var tiden fra abort til second-look idet risikoen for intrauterine adhæsioner faldt med tiden der var gået siden aborten.

## **Forebyggelse**

### *Instrumentering:*

Der er ingen tvivl om at der skal udvises tilbageholdenhed med instrumentering af den nyligt gravide uterus (46, 53). Dette understøttes af et studie af Lurie et al (54) der i et prospektivt studie undersøgte 2 grupper kvinder efter 2. trimester abort. Den ene



gruppe fik rutine curettage mens den anden gruppe kun fik curettage på indikation. Indenfor 3 mdr fik 13 kvinder i hver gruppe en kontrolhysteroskopi. Hos de der havde fået rutine curettage fandtes IUA hos 38,5 % mens der i gruppen der fik curettage på indikation kun fandtes IUA hos 7,7 %. Forfatterne anbefalede derfor at der kun laves curettage hos de patienter hvor der er bestyrket mistanke om retineret væv. En metaanalyse (11) viste at IUA efter curettage behandling af RPOC fandtes hos 30 %, mens det kun gjorde sig gældende for 15 % efter hysteroskopisk behandling. Ligeledes fandt et metaanalyse af Vitale et al. kun en incidens på 0.8 % af IUA efter hysteroskopisk fjernelse af RPOC (3). Sammenfattet taler litteraturen for at RPOC så vidt muligt behandles ved hysteroskopi og kun ved sikker indikation (11, 55-59).

Resume af evidens	Styrke
Hyppigere forekomst af IUA ved evacuatio sammenlignet med hysteroskopisk behandling (30 % vs 13 - 0.8 %).	2b
Tendens til bedre fertilitets-udkomme ved hysteroskopisk behandling frem for evacuatio uteri.	2b

Kliniske rekommandationer	Styrke
Hysteroskopisk behandling af retineret væv bør overvejes for at nedbringe risikoen for IUA og bedre fremtidig fertilitets og graviditets outcome	C

#### *Hyaloronsyre:*

Brugen af hyaloronsyre i relation til profylakse af IUA efter evacuatio undersøges blandt andet to randomiserede studier af høj kvalitet. I begge studier (60, 61) finder man en signifikant mindre forekomst af IUA hos de kvinder der blev behandlet med hyaloronsyre efter evacuatio (Hooker: 13.0% vs 30.6%,  $p = 0.013$  samt Li: 9.5% vs. 24.1%,  $p = 0.0012$ ). Udover en mindre forekomst, var sværhedsgraden af IUA mindre

hos de behandlede kvinder. I et opfølgende studie (62) var der ingen forskel på fertilitet og graviditets outcome (dog med en note om at en eventuel effekt kunne være udvisket af adhesiolyse, da alle kvinder med IUA fik foretaget dette).

Der er ikke vist nogle bivirkninger ved behandling med hyaluronsyre.

Resume af evidens	Styrke
Ved evacuatio uteri kan hyaluronsyre gel forebygge dannelse af intrauterine adhærencer	1b
Hyaluronsyre gel er ikke vist at have klinisk effekt på fertilitet og graviditets outcome	4

Kliniske rekommandationer	Styrke
Anlæggelse af hyaluronsyre gel kan ikke anbefales som rutine ved evacuatio uteri, da dette ikke er vist at have gunstig effekt på fertilitet og graviditets outcome	D
I særlige tilfælde, hvor der er øget risiko for IUA (f.eks. ved gentagen evac eller tidligere IUA) kan anlæggelse af hyaluronsyre gel overvejes	D

#### Østrogen:

Der foreligger ingen studier der undersøger forekomsten af IUA eller fertilitets outcome ved forebyggende behandling med østrogen efter evacuatio. Et enkelt randomiseret studie (63) viste signifikant effekt af østrogen efter evacuatio på endometrietykkelse og -volumen, men undersøgte ikke reproduktivt outcome. I guidelinen Ashermans Syndrom (46) anbefales østrogen/gestagen i 21/10 dage i kombination med

hyaluronsyre gel kun ved højrisiko patienter (multiple evacuatioer, Müllerske anomalier, o.a.).

Resume af evidens	Styrke
Ingen studier belyser forekomsten af IUA/fertilitets outcome ved behandling med østrogen/gestagen ved evacuatio uteri	NA

Kliniske rekommendationer	Styrke
I særlige tilfælde, hvor der er øget risiko for IUA (f.eks. ved gentagen evac eller tidligere IUA) kan østrogen / gestagen i 21 / 10 dage overvejes evt. sammen med hyaluronsyre gel.	D

*IUD:*

Der foreligger ingen evidens for at IUD eller katetre kan forebygge dannelsen af IUA i relation til evacuatio (46).

## Appendix 1. PICO, sekundær blødning - diagnostiske metoder

PICO-spørgsmål:

Population:	Kvinder mistænkt for retineret væv efter fødslen
Intervention:	UL som diagnostik
Comparison:	Klinisk diagnose
Outcome:	Kirurgisk/medicinsk behandling

## Appendix 2. Søgestreng, sekundær blødning – diagnostiske metoder

Litteratursøgning afsluttet dato: 24.3.2021

Databaser der er søgt i: PubMed

Søgetermer:

- MeSH: placenta, retained
- Filter: Humans, Danish, English, Norwegian, Swedish

Blok 1 (population)	Blok 2 (intervention)
Secondary postpartum haemorrhage Placental retention Retained placenta	Ultrasonic imaging Ultrasound image

Søgestreng:

1. (((secondary postpartum haemorrhage) OR (placental retention)) OR (retained placenta)) AND ((ultrasonic imaging) OR (ultrasound image)), 710 resultater
2. (placenta, retained[MeSH Terms]) AND (((secondary postpartum haemorrhage) OR (placental retention)) OR (retained placenta)) AND ((ultrasonic imaging) OR (ultrasound image)) AND ((humans[Filter]) AND (danish[Filter] OR english[Filter] OR norwegian[Filter] OR swedish[Filter]))

Tidsperiode: 8.3.2021 - 24.3.2021

Sprogområde: dansk, engelsk, norsk, svensk

Antal artikler fundet: 94

Antal artikler fremskaffet og læst: 23

Efter hvilke principper er artikler udelukket: Titel og abstract er gennemgået af minimum to personer i sorteringsprogrammet, Rayyan, hvor abstracts blev inkluderet eller ekskluderet. Case reports og artikler, hvor der kun er abstrakt tilgængelig, er frasorteret.

Ved tvivl om inklusion er der lavet konsensus efter at én eller flere har gennemlæst titel og abstrakt. Efterfølgende er fuldtekstartiklerne fremskaffet og gennemlæst.

## Appendix 3. Søgestreng, sekundær blødning – håndtering

Kirurgisk behandling

Benyttede søgestreng i Pubmed:

(((danish[Language] OR (english[Language])))) AND (((((((((((secondary postpartum hemorrhage[Text Word] OR (spph[Text Word]) OR (residual trophoblastic[Text Word]) OR (retained placenta\*[Text Word]) OR (delayed hemorrhage[Text Word]) OR (late postpartum hemorrhage[Text Word]) OR (delayed haemorrhage[Text Word]) OR (secondary postpartum haemorrhage[Text Word]) OR (placental remnant[Text Word]) OR (uterine atony[Text Word]) OR (subinvolution[Text Word]) OR (secondary post partum[Text Word]) OR (delayed post partum[Text Word]) AND ("surgery" [Subheading] OR "Surgical Procedures, Operative"[Mesh] OR "Surgeons"[Mesh] OR "Perioperative Period"[Mesh] OR "Perioperative Care"[Mesh] OR "Anesthesia"[Mesh] OR surger\*[tw] OR surgical\*[tw] OR surgeon\*[tw] OR operation\*[tw] OR operative\*[tw] OR perioperati\*[tw] OR anesthe\*[tw] OR anaesthe\*[tw] OR

incisi\*[tw] OR extracti\*[tw] OR excisi\*[tw] OR invasive\*[tw] OR restorati\*[tw] OR "obstetric surgical procedures"[Mesh]) AND (2014/1/1:2021/12/31[pdat]))

og

(((((danish[Language] OR (english[Language])))) AND (((((((((((((((secondary postpartum hemorrhage[Text Word] OR (spph[Text Word])) OR (residual trophoblastic[Text Word])) OR (retained placenta\*[Text Word])) OR (delayed hemorrhage[Text Word])) OR (late postpartum hemorrhage[Text Word])) OR (delayed haemorrhage[Text Word])) OR (secondary postpartum haemorrhage[Text Word])) OR (placental remnant[Text Word])) OR (uterine atony[Text Word])) OR (subinvolution[Text Word])) OR (secondary post partum[Text Word])) OR (delayed post partum[Text Word])) AND ("evac" OR "evacuatio" OR "hysteroscopy" OR "curretage") AND (2014/1/1:2021/12/31[pdat]))

Medicinsk behandling

Benyttet søgestreng i Pubmed:

(secondary postpartum hemorrhage OR secondary postpartum haemorrhage OR residual trophoblastic OR retained placental tissue OR retained placenta OR retained product of conception OR RPOC OR delayed hemorrhage OR delayed haemorrhage) AND (misoprostol OR methylergometrine OR methylergonovine OR oxytocin)

Søgestrengen gav 1639 hits, hvoraf 810 er publiceret efter 2013.

---

[SH2]Danske tal?

[SEC4]Da der ikke er identificeret opdateret evidens, skal afsnittet fra den tidligere guideline bare kopieres ind?

## Referencer

1. Mulic-Lutvica A, Axelsson O. Ultrasound finding of an echogenic mass in women with secondary postpartum hemorrhage is associated with retained placental tissue. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(3):312-9.
2. Ben-Ami I, Schneider D, Maymon R, Vaknin Z, Herman A, Halperin R. Sonographic versus clinical evaluation as predictors of residual trophoblastic tissue. *Hum Reprod.* 2005;20(4):1107-11.
3. Vitale SG, Parry JP, Carugno J, Cholkeri-Singh A, Della Corte L, Cianci S, et al. Surgical and Reproductive Outcomes after Hysteroscopic Removal of Retained Products of Conception: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(2):204-17.
4. Ganer Herman H, Kogan Z, Dabas A, Kerner R, Feit H, Ginath S, et al. Clinical and Sonographic Findings in Suspected Retained Trophoblast: Correlation with Histological Findings. *Isr Med Assoc J.* 2018;20(12):761-4.
5. Matijevic R, Knezevic M, Grgic O, Zlodi-Hrsak L. Diagnostic accuracy of sonographic and clinical parameters in the prediction of retained products of conception. *J Ultrasound Med.* 2009;28(3):295-9.
6. Durfee SM, Frates MC, Luong A, Benson CB. The sonographic and color Doppler features of retained products of conception. *J Ultrasound Med.* 2005;24(9):1181-6; quiz 8-9.
7. Smorgick N, Krakov A, Maymon R, Betser M, Tovbin J, Pansky M. Postpartum Retained Products of Conception: A Novel Approach to Follow-Up and Early Diagnosis. *Ultraschall Med.* 2018;39(6):643-9.
8. Kamaya A, Krishnarao PM, Nayak N, Jeffrey RB, Maturen KE. Clinical and imaging predictors of management in retained products of conception. *Abdom Radiol (NY).* 2016;41(12):2429-34.
9. Hoveyda F, MacKenzie IZ. Secondary postpartum haemorrhage: incidence, morbidity and current management. *BJOG.* 2001;108(9):927-30.
10. Dreisler E, Kjer JJ. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Int J Womens Health.* 2019;11:191-8.
11. Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL, Heymans MW, Opmeer BC, Brölmann HA, et al. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. *Hum Reprod Update.* 2014;20(2):262-78.
12. Edwards A, Ellwood DA. Ultrasonographic evaluation of the postpartum uterus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(7):640-3.
13. Mulic-Lutvica A, Bekuretsion M, Bakos O, Axelsson O. Ultrasonic evaluation of the uterus and uterine cavity after normal, vaginal delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(5):491-8.
14. Ucci MA, Di Mascio D, Bellussi F, Berghella V. Ultrasound evaluation of the uterus in the uncomplicated postpartum period: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021;3(3):100318.
15. Levinsohn-Tavor O, Feldman N, Svirsky R, Smorgick N, Nir-Yoffe A, Maymon R. Ultrasound criteria for managing postpartum patients with suspicion of retention of conception products. *Acta Radiol.* 2020;61(2):276-81.
16. Sellmyer MA, Dessler TS, Maturen KE, Jeffrey RB, Kamaya A. Physiologic, histologic, and imaging features of retained products of conception. *Radiographics.* 2013;33(3):781-96.
17. Cosmi E, Saccardi C, Litta P, Nardelli GB, Dessole S. Transvaginal ultrasound and sonohysterography for assessment of postpartum residual trophoblastic tissue. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;110(3):262-4.
18. Wolman I, Altman E, Faith G, Har-Toov J, Amster R, Gull I, et al. Combined clinical and ultrasonographic work-up for the diagnosis of retained products of conception. *Fertil Steril.* 2009;92(3):1162-4.
19. Shen O, Rabinowitz R, Eisenberg VH, Samueloff A. Transabdominal sonography before uterine exploration as a predictor of retained placental fragments. *J Ultrasound Med.* 2003;22(6):561-4.

20. Kamaya A, Petrovitch I, Chen B, Frederick CE, Jeffrey RB. Retained products of conception: spectrum of color Doppler findings. *J Ultrasound Med.* 2009;28(8):1031-41.
21. Neill AC, Nixon RM, Thornton S. A comparison of clinical assessment with ultrasound in the management of secondary postpartum haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;104(2):113-5.
22. Mulic-Lutvica A, Eurenus K, Axelsson O. Uterine artery Doppler ultrasound in postpartum women with retained placental tissue. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(6):724-8.
23. Zalel Y, Gamzu R, Lidor A, Goldenberg M, Achiron R. Color Doppler imaging in the sonohysterographic diagnosis of residual trophoblastic tissue. *J Clin Ultrasound.* 2002;30(4):222-5.
24. Belachew J, Axelsson O, Eurenus K, Mulic-Lutvica A. Three-dimensional ultrasound does not improve diagnosis of retained placental tissue compared to two-dimensional ultrasound. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(1):112-6.
25. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Lu C, De Brabanter J, Van Huffel S, Timmerman D. Color Doppler and gray-scale ultrasound evaluation of the postpartum uterus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(6):586-91.
26. Melcer Y, Smorgick N, Schneider D, Pansky M, Halperin R, Ben-Ami I. Infertility Following Retained Products of Conception: Does the Timing of Surgical Intervention Matter? *Isr Med Assoc J.* 2016;18(10):605-8.
27. Levin I, Almog B, Ata B, Ratan G, Many A. Clinical and sonographic findings in suspected retained trophoblast after pregnancy do not predict the disorder. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17(1):66-9.
28. Alexander J, Thomas P, Sanghera J. Treatments for secondary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(1):CD002867.
29. Hooker AB, Aydin H, Brölmann HA, Huirne JA. Long-term complications and reproductive outcome after the management of retained products of conception: a systematic review. *Fertil Steril.* 2016;105(1):156-64.e1-2.
30. Nir A, Mor M, Yekutieli M, Eisenberg N, Smorgick N. Postpartum retained products of conception: Is it possible to avoid postpartum curettage? *Int J Gynaecol Obstet.* 2021.
31. Smorgick N, Mittler A, Ben-Ami I, Maymon R, Vaknin Z, Pansky M. Retained products of conception: What is the risk for recurrence on subsequent pregnancies? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;224:1-5.
32. Hamerlynck TW, van Vliet HA, Beerens AS, Weyers S, Schoot BC. Hysteroscopic Morcellation Versus Loop Resection for Removal of Placental Remnants: A Randomized Trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(7):1172-80.
33. Chill HH, Safrai M, Karavani G, Cohen A, Alexandroni H, Bahar R, et al. Reproductive and obstetric outcomes following operative hysteroscopy for treatment of retained products of conception. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021;73(4):494-9.
34. Sonnier L, Torre A, Broux P, Fauconnier A, Huchon C. Evaluation of fertility after operative hysteroscopy to remove retained products of conception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;211:98-102.
35. Kobayashi M, Nakagawa S, Kawanishi Y, Masuda T, Maenaka T, Toda A, et al. The RPOC long axis is a simple indicator for predicting the need of invasive strategies for secondary postpartum hemorrhage in either post-abortion or post-partum women: a retrospective case control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):653.
36. LUHMAN LA. The effect of intranasal oxytocin on lactation. *Obstet Gynecol.* 1963;21:713-7.
37. Ruis H, Rolland R, Doesburg W, Broeders G, Corbey R. Oxytocin enhances onset of lactation among mothers delivering prematurely. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;283(6287):340-2.
38. Fewtrell MS, Loh KL, Blake A, Ridout DA, Hawdon J. Randomised, double blind trial of oxytocin nasal spray in mothers expressing breast milk for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(3):F169-74.



39. Cowley KC. Psychogenic and pharmacologic induction of the let-down reflex can facilitate breastfeeding by tetraplegic women: a report of 3 cases. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(6):1261-4.
40. Drugline nr 5780. 1987-09-09.
41. Abdel-Aleem H, Villar J, Gülmezoglu AM, Mostafa SA, Youssef AA, Shokry M, et al. The pharmacokinetics of the prostaglandin E1 analogue misoprostol in plasma and colostrum after postpartum oral administration. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;108(1):25-8.
42. Vogel D, Burkhardt T, Rentsch K, Schweer H, Watzler B, Zimmermann R, et al. Misoprostol versus methylergometrine: pharmacokinetics in human milk. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(6):2168-73.
43. Erkkola R, Kanto J, Allonen H, Kleimola T, Mäntylä R. Excretion of methylergometrine (methylergonovine) into the human breast milk. *Int J Clin Pharmacol Biopharm.* 1978;16(12):579-80.
44. Drugline nr 12180. 1995-01-01.
45. Drugline nr 16972. 2000-11-06.
46. DSOG. Evacuatio , sekundær-evacuatio og profylakse mod Ashermans syndrom 2021 [Available from: <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/61385ceda14559645f9d49cf/1631083759412/Evac2trimAshermanUpdate.pdf>.
47. ASHERMAN JG. Traumatic intra-uterine adhesions. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1950;57(6):892-6.
48. Kjer JJ. Asherman syndrome in a Danish population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(4):425-7.
49. Dawood A, Al-Talib A, Tulandi T. Predisposing factors and treatment outcome of different stages of intrauterine adhesions. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(8):767-70.
50. Westendorp IC, Ankum WM, Mol BW, Vonk J. Prevalence of Asherman's syndrome after secondary removal of placental remnants or a repeat curettage for incomplete abortion. *Hum Reprod.* 1998;13(12):3347-50.
51. Friedler S, Margalioth EJ, Kafka I, Yaffe H. Incidence of post-abortion intra-uterine adhesions evaluated by hysteroscopy--a prospective study. *Hum Reprod.* 1993;8(3):442-4.
52. Salzani A, Yela DA, Gabiatti JR, Bedone AJ, Monteiro IM. Prevalence of uterine synechia after abortion evacuation curettage. *Sao Paulo Med J.* 2007;125(5):261-4.
53. DSOG. Abortus provocatus - 2 trimester Missed abortion - 2 trimester 2011 [Available from: [http://gynobsguideline.dk/hindsgavl/2TA\\_guide\\_050911\\_UDS.pdf](http://gynobsguideline.dk/hindsgavl/2TA_guide_050911_UDS.pdf).
54. Lurie S, Appelman Z, Katz Z. Curettage after midtrimester termination of pregnancy. Is it necessary? *J Reprod Med.* 1991;36(11):786-8.
55. Rein DT, Schmidt T, Hess AP, Volkmer A, Schöndorf T, Breidenbach M. Hysteroscopic management of residual trophoblastic tissue is superior to ultrasound-guided curettage. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(6):774-8.
56. Cohen SB, Kalter-Ferber A, Weisz BS, Zalel Y, Seidman DS, Mashlach S, et al. Hysteroscopy may be the method of choice for management of residual trophoblastic tissue. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2001;8(2):199-202.
57. Ben-Ami I, Melcer Y, Smorgick N, Schneider D, Pansky M, Halperin R. A comparison of reproductive outcomes following hysteroscopic management versus dilatation and curettage of retained products of conception. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;127(1):86-9.
58. Capmas P, Lobersztajn A, Duminil L, Barral T, Pourcelot AG, Fernandez H. Operative hysteroscopy for retained products of conception: Efficacy and subsequent fertility. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48(3):151-4.
59. Golan A, Dishy M, Shalev A, Keidar R, Ginath S, Sagiv R. Operative hysteroscopy to remove retained products of conception: novel treatment of an old problem. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(1):100-3.
60. Hooker AB, de Leeuw R, van de Ven PM, Bakkum EA, Turkow AL, Vogel NEA, et al. Prevalence of intrauterine adhesions after the application of hyaluronic acid gel after dilatation and curettage in women with at least one previous curettage: short-term outcomes

of a multicenter, prospective randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2017;107(5):1223-31.e3.

61. Li X, Wu L, Zhou Y, Fan X, Huang J, Wu J, et al. New Crosslinked Hyaluronan Gel for the Prevention of Intrauterine Adhesions after Dilation and Curettage in Patients with Delayed Miscarriage: A Prospective, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(1):94-9.

62. Hooker AB, de Leeuw RA, van de Ven PM, Brölmann HAM, Huirne JAF. Reproductive performance after the application of hyaluronic acid gel after dilation and curettage in women who have experienced at least one previous curettage: long-term results of a multicenter prospective randomized trial. *Fertil Steril*. 2018;110(7):1231-8.

63. Farhi J, Bar-Hava I, Homburg R, Dicker D, Ben-Rafael Z. Induced regeneration of endometrium following curettage for abortion: a comparative study. *Hum Reprod*. 1993;8(7):1143-4.