

Titel

Fibromer – kontrol, forbehandling og kirurgi

Forfattere:

Arbejdsgruppens medlemmer anføres alfabetisk efter efternavn.

Navn:	Stilling og arbejdssted:
Birgitte Aggerholm	kursist, Viborg
Janne Kainsbak Andersen	overlæge, Randers
Kristi Bøgh Anderson	prækursist, Thisted
Attila Botházi	kursist, Viborg
Katrine Friberg	afd.læge, Holbæk
Kristine Juul Hare	overlæge, Hvidovre
Charlotte Møller	overlæge, AUH (tovholder)
Mads Nielsen-Breining	overlæge, Hvidovre
Miranda Ocklind	prækursist, Thisted
Bente Bækholm Poulsen	overlæge, OUH
Hrefna Boel Sigurdardottir	prækursist, Hvidovre
Maria Stentebjerg Skøtt	afd.læge, Randers
Sigurd Beier Sloth	kursist, AUH

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Korrespondance:

Charlotte Møller, E-mailadresse: charmoel@rm.dk

Status

Første udkast: Juli 2018

Diskuteret af Hindsgavl dato: sept 2018

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato: marts 2019

Guideline skal revideres seneste dato: 2022

Eksternt review:

Guideline gennemgået af Margit Dueholm, AUH og Anette Settnes, NOH, forud for plenargennemgang på guidelinemødet september 2018.

Indholdsfortegnelse:

Resumé af kliniske rekommandationer.	side 2
Indledning og baggrund	side 3
PIRO 1. Ultralyd og MR til udelukkelse af sarkomdiagnose	side 5
PICO 2. Kontrol af asymptomatiske fibrompatienter?	side 8
PICO 3. Medicinsk forbehandling forud for laparoskopisk myomektomi	side 9
PICO 4. Medicinsk forbehandling forud for laparoskopisk hysterektomi	side 12
PICO 5. Medicinsk forbehandling forud for transcervikal myomresektion	side 14
PICO 6. Laparoskopisk eller åben myomektomi	side 17
Appendiks 1. Søgeprofiler	side 21
Appendiks 2: Evidenstabeller, summary of findingstabeller	side 24

Resume af kliniske rekommandationer:

↑ Overvej at bruge MR som supplement til transvaginal ULskanning ved suspekterede fund dvs. solitære tumorer med diameter > 8 cm med øget centralt colour doppler flow og cystisk degeneration	□□□□ LAV
↑ Asymptomatiske kvinder med tilfældigt fundne fibromer kan afsluttes efter grundig information om gener, som bør føre til fornyet henvendelse	√
↓ Anvend kun forbehandling med GnRH-agonister inden laparoskopisk myomektomi efter nøje overvejelse, da der er dokumenteret øget forekomst af medicinske bivirkninger og ingen relevant gavnlige effekt på de øvrige outcomes.	□□○○ LAV
↓ Anvend kun forbehandling med ulipristalacetat inden laparoskopisk myomektomi efter nøje overvejelse, da der ikke er fundet væsentlig gavnlige effekt på de postoperative outcomes, og da risiko for medicinbivirkninger er uafklaret.	□○○○ MEGET LAV
↓ Anvend kun forbehandling med GnRH-agonister inden laparoskopisk hysterektomi efter nøje overvejelse, da der er dokumenteret øget forekomst af medicinske bivirkninger.	□□○○ LAV
↓ Anvend kun forbehandling med ulipristalacetat inden laparoskopisk hysterektomi efter nøje overvejelse, da der mangler væsentlig dokumentation for effekten på de postoperative outcomes, og da risiko for medicinbivirkninger er uafklaret.	□○○○ MEGET LAV
↓ Anvend kun GnRH-agonister som forbehandling af fibromer forud for transcervikal resektion efter nøje overvejelse, da der er dokumenteret øget forekomst af medicinske bivirkninger og ingen relevant gavnlige effekt på de øvrige outcomes	□□○○ LAV
↓ Anvend kun ulipristalacetat som forbehandling af fibromer forud for transcervikal resektion efter nøje overvejelse, da der ikke er fundet væsentlig gavnlige effekt på de postoperative outcomes, og da risiko for medicinbivirkninger er uafklaret.	□○○○ MEGET LAV
↑ Overvej laparoskopisk myomektomi fremfor åben myomektomi pga. færre komplikationer og mindre postoperativ smerte.	□○○○ MEGET LAV

Forkortelser:

MR = magnetisk resonans skanning

UL = ultralydsskanning

FIGO = Federation af Internationale Gynækologer og Obstetrikere

EMA = Europæisk Medicin Agentur

GnRH-agonist eller GnRHa = Gonadotropin Releasing Hormon-agonist

SPRM = Selektiv progesteron receptor modulator

Indledning:

Baggrund:

Fibromer er benigne tumorer, som findes hos op til 70-80 % af fertile kvinder (ref. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(1):100.). Ikke alle fibromer er symptomgivende og derfor behandlingskrævende. Denne guideline beskæftiger sig med udredning, kontrol og behandling af disse kvinder.

Definitioner af fibromtyper: (Her anvendes FIGO-klassifikationen)

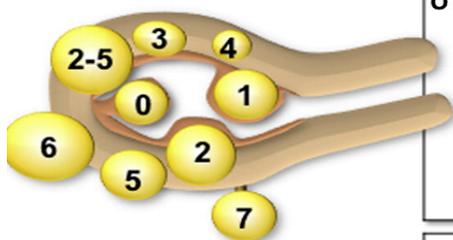
Fibromer betegnes også leiomyomer, myomer og muskelknuder.

Submukøse fibromer: Nær uterinkaviteten. Type 0 er beliggende i kaviteten, type 1 har mere end 50% af sit volumen i kaviteten, og type 2 har 50 % eller mere i uterinæggen.

Intramurale fibromer: i uterinæggen (kan være transmurale, dvs. strækkende sig fra mukosa til serosa)

Subserøse fibromer: Opstået serosanært, kan være bredbaserede eller stilkede (evt. intraligamentære).

Leiomyoma Subclassification System



SM- Submucosal	0	Pedunculated Intracavitary
	1	<50% Intramural
	2	≥50% Intramural
O - Other	3	Contacts endometrium; 100% Intramural
	4	Intramural
	5	Subserosal ≥50% Intramural
	6	Subserosal <50% Intramural
	7	Subserosal Pedunculated
	8	Other (specify e.g. cervical, parasitic)
Hybrid Leiomyomas (impact both endometrium and serosa)	Two numbers are listed separated by a hyphen. By convention, the first refers to the relationship with the endometrium while the second refers to the relationship to the serosa. One example is below	
	2-5	Submucosal and subserosal, each with less than half the diameter in the endometrial and peritoneal cavities, respectively.

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline er en opdatering af nogle af de emner, som findes i tidligere guideline (dsog.dk/gynækologiske guidelines/behandling af fibromyoma uteri).

De emner der er opdateret er:

- 1) Mulighed for at skelne mellem leiomyosarkom og fibrom
- 2) Behov for kontrol af asymptomatiske patienter
- 3) Effekten af medicinsk forbehandling forud for operation.

For uterine årsager til infertilitet og behandling af disse henvises til den relevante guideline.

Problemstilling:

Tanken bag medicinsk forbehandling før operation er, at man kan bedre de intra- og postoperative outcomes ved at mindske uterine fibromers størrelse samt muligvis ved at ændre fibromernes strukturelle opbygning og konsistens inden det kirurgiske indgreb.

Mange forskellige undergrupper af farmaka er vist at påvirke uterine fibromers størrelse, vækst, blodtilførsel og konsistens samt at mindske fibromrelaterede symptomer og øge hæmoglobinniveauet. Fælles for mange af disse farmaka er, at de virker ved at påvirke hypothalamus-hypofyse-gonadeaksen.

I denne guideline fokuseres der udelukkende på de to farmaka som er godkendt af EMA (forkortelse Det Europæiske Lægemiddelagentur) til præoperativ behandling af fibromer: GnRH-agonister og ulipristalacetat. Det er ikke hensigten at sammenligne effekten de to præparater, men derimod at fremlægge evidensen for om medicinsk forbehandling kan anbefales til kvinder, der skal have foretaget operation pga. symptomgivende fibromer. GnRH-agonister medfører en hypøstrogen tilstand, hvilket fører til en reversibel skrumpning af fibromerne, men typisk også medfører uønskede bivirkninger. Ulipristalacetat indvirker på progesteronreceptorer i fibromerne og medfører derigennem skrumpning og strukturelle ændringer i fibromerne. En nærmere gennemgang af farmakodynamik og -kinetik for de forskellige farmaka ligger uden for rammerne af denne guideline.

NB!

Det Europæiske medicinagentur har d. 1. juni 2018 udsendt en erklæring vedr. brug af ulipristalacetat og anbefalet opmærksomhed ved brugen af dette. Der er registreret alvorlig leverskade hos 8 ud af i alt 765.000 behandlede kvinder, hvor ulipristalacetat potentielt kan have haft indflydelse på leverskaden – uden at den endelige kausalitet dog er fastslået. Heraf har 4 kvinder fået foretaget levertransplantation. Man anbefaler derfor følgende

- Ulipristalacetat bør ikke anvendes ved kendt leversygdom
- Ulipristalacetat kan anvendes til præoperativ behandling (3 mdr.)
- Ulipristalacetat kan anvendes som langtidsbehandling ved moderate til svære symptomer på fibromer hos voksne, fertile kvinder, som ikke kan eller vil opereres.

Leverfunktion bør undersøges forud for behandlingsstart, månedligt under behandlingen og ved behandlingsophør. Behandling bør ikke initieres, hvis alanintransaminase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er mere end 2 gange øvre grænse af normalområdet. Behandling bør ophøre, hvis ALAT eller ASAT under behandling stiger til mere end 3 gange øvre grænse af normalområdet.

Patienter bør informeres om tegn på leverpåvirkning før behandlingsstart (træthed, asteni, kvalme, opkastning, smerter i højre hypokondrium, anoreksi og gulsot).

EMA-udtalelser:

(ref.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Esmya/human_referral_prac_000070.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

Produktresumé:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161114136258/anx_136258_da.pdf

Evidensgradering:

GRADE

Emneopdelt gennemgang

PIRO 1. Skal ultralydsskanning suppleres med MRskanning for at udelukke sarkom forud for operation hos kvinder med symptomgivende fibromer?

<i>Population:</i>	Kvinder med symptomgivende fibromer	
<i>Index test:</i>	MRskanning	
<i>Reference standard:</i>	Patologi svar	
<i>Outcomes:</i>		
Diagnostiske:	Specificitet	<i>Kritisk</i>
	Sensitivitet	<i>Kritisk</i>
	Positiv prædiktiv værdi	<i>Kritisk</i>
	Negativ prædiktiv værdi	<i>Kritisk</i>

Problemstilling:

I vores kliniske hverdag udredes kvinder med symptomgivende fibromer med transvaginal ultralydsskanning. Dette er en let tilgængelig, hurtig, billig undersøgelse uden særlige gener for kvinden.

Studier fra Norge viser, at 54% af alle leiomyosarkomer identificeres postoperativt ved den patologiske undersøgelse (Skorstad, 2016). I takt med ønsket om mindre invasiv kirurgi og deraf kortere sygemeldinger ønskes denne frekvens nedbragt.

Sikker præoperativ diagnostik er derfor ønskelig, og litteraturen er gennemgået mhp. om MRskanning kan øge den diagnostiske sikkerhed præoperativt, evt. blot til en subgruppe af kvinder.

Evidens:

Ved gennemgang af evidensen findes udelukkende observationelle studier, heraf et case-kontrol studie, et prospektivt studie og de øvrige er retrospektive studier.

Mange studier analyserer MR-billederne på flere måder, og vi har udvalgt den metode der giver højest sikkerhed i vores opsummering.

Der er foretaget en separat vurdering af evidensen for hvert studie. Alle studier referer kun fund af få sarkomer, og det review med flest sarkomer har ikke tydelige referencer til hvor data stammer fra (Susuki, 2018). Den endelige evidensgradering for studierne er fundet lav, hvilket betyder, at vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt.

Summary of findings:

Et større norsk studie fra 2016 har gennemgået alle sarkomer diagnosticeret i Norge fra 2000-2012 (n = 212) (Skorstad, 2016). De præoperative diagnostiske modaliteter gennemgås retrospektivt, og det opgøres hvor mange der præoperativt var malignitetssuspekter. Ved transvaginal ultralydsskanning mistænkes malignitet hos 21,6% (n = 45/208), ved MRskanning mistænkes malignitet hos 81,8% (n = 45/55). 54% af sarkomerne diagnosticeres imidlertid først postoperativt ved den patologiske undersøgelse. Det konkluderes, at MRskanning har størst sensitivitet, men beskeden positiv prædiktiv værdi.

I et amerikansk case-kontrol studie fra 2016 undersøger 6 radiologer billedmateriale gemt på hhv. 28 kvinder med sarkom og med fibrom (Gaetke-Udager, 2016). Undersøgelsesmateriale var for 10 kvinder ultralyd, for 11 kvinder var det CT og for 7 MR. De blinde radiologer kunne ikke skelne fibromer fra leiomyosarkomer med nogen af modaliteterne.

MR

Effektmål	Forventet absolut effekt for sarkomgruppen	Antal deltagere (n) Antal sarkomer (n-sark)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)
Specificitet	91,3% - 100%	n = 24-313 n(sark) = 4-27	□□○○ LAV
Sensitivitet	60% - 100%		□□○○ LAV
Positiv prædiktiv værdi	47,9% - 100%		□□○○ LAV
Negativ prædiktiv værdi	80% - 100%		□□○○ LAV

MRskanningerne er udført med forskellige typer scannere, og analyserne af billederne varierer fra traditionel MR, til diffusionsvægtet MR til MR med kontrast. Flere studier opstiller kriterier for identifikation af leiomyosarkomer, eventuelt i kombination med flere kriterier.

Hvis MR udelukker sarkommistanke, er der dog op mod 20% som alligevel har sarkom. Sensitiviteten er vekslende mellem studierne, og alle syge kan derfor ikke med sikkerhed identificeres med denne metode.

UL

Effektmål	Forventet absolut effekt for sarkomgruppen	Antal deltagere (n) Antal sarkomer (n-sark)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)
Specificitet	99%	n = 257 n(sark) = 8	□□○○ LAV
Sensitivitet	50%		□□○○ LAV
Positiv prædiktiv værdi	57%		□□○○ LAV
Negativ prædiktiv værdi	98%		□□○○ LAV

Desværre er der kun identificeret 1 studie med data for UL. I det studie kombineres 2D-ultralyd med color doppler flow (Exacoustos, 2007). Det konkluderer, at ved en kombination af alle fundene (størrelse > 8 cm, antal, cystisk degeneration, øget centralt color doppler flow) kan man identificere suspekterede tumores, der kræver yderligere diagnostisk udredning.

Resume af evidens

Evidensgrad

MR har i alle studierne en høj specificitet for diagnose af leiomyosarkom og kan anvendes som supplement til ultralydsskanning til diagnosticering af sarkom præoperativt. Sensitiviteten ligger mellem 60-100%, hvilket antyder at ikke alle syge vil blive fundet ved MR-skanning.	□□○○ LAV
--	-------------

Kliniske rekommandationer

Styrke

↑ Overvej at bruge MR som supplement til transvaginal UL skanning ved suspekterede fund dvs. solitære tumores med diameter > 8 cm med øget centralt colour doppler flow og cystisk degeneration	□□○○ LAV
---	-------------

Referenceliste PIRO 1:

Exacoustos C, Romanini ME, Amadio A, Amoroso C, Szabolcs B, Zupi E, Arduini D. Can gray-scale and color Doppler sonography differentiate between uterine leiomyosarcoma and leiomyoma? *J Clin Ultrasound*. 2007 Oct;35(8):449-57.

Gaetke-Udager K, McLean K, Sciallis AP, Alves T, Maturen KE, Mervak BM, Moore AG, Wasnik AP, Erba J, Davenport MS. Diagnostic Accuracy of Ultrasound, Contrast-enhanced CT, and Conventional MRI for Differentiating Leiomyoma From Leiomyosarcoma. *Acad Radiol*. 2016 Oct;23(10):1290-7.

Lakhman Y, Veeraraghavan H, Chaim J, Feier D, Goldman DA, Moskowitz CS, Nougaret S, Sosa RE, Vargas HA, Soslow RA, Abu-Rustum NR, Hricak H, Sala E. Differentiation of Uterine Leiomyosarcoma from Atypical Leiomyoma: Diagnostic Accuracy of Qualitative MR Imaging Features and Feasibility of Texture Analysis. *Eur Radiol*. 2017 Jul;27(7):2903-2915.

Li HM, Liu J, Qiang JW, Zhang H, Zhang GF, Ma F. Diffusion-Weighted Imaging for Differentiating Uterine Leiomyosarcoma From Degenerated Leiomyoma. *J Comput Assist Tomogr*. 2017 Jul/Aug;41(4):599-606.

Lin G, Yang LY, Huang YT, Ng KK, Ng SH, Ueng SH, Chao A, Yen TC, Chang TC, Lai CH. Comparison of the diagnostic accuracy of contrast-enhanced MRI and diffusion-weighted MRI in the differentiation between uterine leiomyosarcoma / smooth muscle tumor with uncertain malignant potential and benign leiomyoma. *J Magn Reson Imaging*. 2016 Feb;43(2):333-42.

Schwartz LB, Zawin M, Carcangiu ML, Lange R, McCarthy S. Does pelvic magnetic resonance imaging differentiate among the histologic subtypes of uterine leiomyomata? *Fertil Steril*. 1998 Sep;70(3):580-7.
Skorstad M, Kent A, Lieng M. Preoperative evaluation in women with uterine leiomyosarcoma. A nationwide cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016 Nov;95(11):1228-1234.

Stamatopoulos CP, Mikos T, Grimbizis GF, Dimitriadis AS, Efstratiou I, Stamatopoulos P, Tarlatzis BC. Value of magnetic resonance imaging in diagnosis of adenomyosis and myomas of the uterus. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012 Sep-Oct;19(5):620-6.

Suzuki Y, Wada S, Nakajima A, Fukushi Y, Hayashi M, Matsuda T, Asano R, Sakurai Y, Noguchi H, Shinohara T, Sato C, Fujino T. Magnetic Resonance Imaging Grading System for Preoperative Diagnosis of Leiomyomas and Uterine Smooth Muscle Tumors. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018 Mar - Apr;25(3):507-513.

Tanaka YO, Nishida M, Tsunoda H, Okamoto Y, Yoshikawa H. Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential and leiomyosarcomas of the uterus: MR findings. *J Magn Reson Imaging*. 2004 Dec;20(6):998-1007.

Woźniak A, Woźniak S. Ultrasonography of uterine leiomyomas. *Prz Menopauzalny*. 2017 Dec;16(4):113-117.

PICO 2. Skal asymptomatiske kvinder med fibromer kontrolleres?

Population: Asymptomatiske kvinder med fibromer

Intervention: Kontrol

Comparison: Ingen kontrol

Outcome: 1: morbiditet

2: mortalitet

Problemstilling:

Da fibromer i uterus hyppigt er asymptomatiske, kendes den præcise prævalens ikke. I et amerikansk studie var prævalensen ved 50-års-alderen 70 % blandt kaukasiske kvinder og over 80 % blandt afroamerikanske kvinder (Baird, 2003). Der henvises og ses hyppigt asymptomatiske kvinder med fibromer. Dette kan både være tilfældet, hvor fibromerne opdages tilfældigt i forbindelse med gynækologisk undersøgelse af anden årsag eller hvis patienterne får foretaget CT- eller MR-scanning som udredning af anden lidelse.

Resume af evidens:

Der blev ikke fundet litteratur, der besvarer det fokuserede spørgsmål.

I litteraturen (SOGC, 2015 og Marret et al, 2012) er der bred enighed om, at kun symptomatiske fibromer skal behandles. I nogle artikler anføres, at asymptomatiske patienter bør følges, men ikke med hvilken frekvens eller med hvilket formål. Der kan ikke findes studier som belyser evidensen for disse udsagn.

Anbefalingen er derfor baseret på indirekte evidens samt konsensus blandt arbejdsgruppens medlemmer om, hvad der er god praksis.

Anbefaling:

↑ Asymptomatiske kvinder med tilfældigt fundne fibromer kan afsluttes efter grundig information om gener, som bør føre til fornyet henvendelse	√
--	---

Referenceliste PICO 2:

Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(1):100.

Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun JL, De Jesus I, Derrien J, Giraudet G, Kahn V, Koskas M, Legendre G, Lucot JP, Niro J, Panel P, Pelage JP, Fernandez H; CNGOF (French College of Gynecology and Obstetrics). Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 Dec;165(2):156-64.

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada clinical practice guideline: The Management of Uterine Leiomyomas. J Obstet Gynaecol Can 2015;37(2):157-178

PICO 3. Skal kvinder, der skal have foretaget laparoskopisk myomektomi pga. symptomgivende fibromer, tilbydes medicinsk forbehandling mhp. at bedre det operative outcome?

Population: Kvinder, der skal have foretaget laparoskopisk myomektomi pga. symptomgivende fibromer.

Intervention: Præoperativ behandling med GnRH-agonister eller Ulipristalacetat

Comparison: Ingen præoperativ behandling

Outcomes:

1. Medicinbivirkninger (kritisk)
2. Postoperative komplikationer (kritisk)
3. Konverteringsrate (vigtig)
4. Livskvalitet (vigtig)
5. Operationstid (vigtig)
6. Blodtransfusion (vigtig)
7. Indlæggelsestid (vigtig)
8. Sværhedsgrad af kirurgi (vigtig)

Evidens:

GnRH-agonister

I gennemgangen af evidensen fokuseres der på resultaterne i 2 nyere systematiske reviews (Lethaby, 2017, De Miliano, 2017).

Det nyeste Cochrane review (Lethaby, 2017) rapporterer overordnet en signifikant øget forekomst af *medicinbivirkninger* ved forbehandling med GnRH-agonister sammenlignet med placebo/ingen forbehandling (OR 2.78, 95% CI [1.77, 4.36]). Kvaliteten af evidensen er lav (se SoF-tabel). For de bivirkninger som er undersøgt, findes signifikant øget forekomst af hedeture, svimmelhed, vaginitis, ændringer i bryststørrelse og øget svedtendens ved forbehandling med GnRH-agonister.

For *postoperative komplikationer, konvertering til laparotomi, operationstid, samt blodtransfusion* fandtes ingen signifikante eller kliniske relevante forskelle ved forbehandling med GnRH-agonister sammenlignet med placebo/ingen forbehandling (se SoF-tabel).

Vedrørende *indlæggelsestid* kan det ud fra de 2 RCTs, som har opgjort dette (Campo, 1999, Hudecek, 2012), se ud som om forbehandling med GnRH-agonister forlænger indlæggelsestiden. Mens et kohortestudie (Chang, 2015) finder det modsatte, og det skal bemærkes at kvaliteten af evidensen er meget lav, hvorfor vi har ringe tiltro til resultaterne og deres kliniske relevans.

Der fandtes ingen data som sammenlignede *livskvalitet* efter laparoskopisk myomektomi forudgået af forbehandling med GnRH-agonister sammenlignet med placebo/ingen forbehandling. Den indirekte evidens for hvordan forbehandling med GnRH-agonister påvirker den præoperative livskvalitet peger i begge retninger: På den ene side kan forbehandling med GnRH-agonister nedbringe blødningsmængden og øge det præoperative hæmoglobinniveau, men på den anden side er der øget risiko for medicinbivirkninger (Lethaby, 2017).

Der fandtes ingen data for *sværhedsgraden af kirurgi* for den specifikke population og intervention. Hvis man kigger på den indirekte evidens (GnRH-agonister før hysterektomi og hysteroskopisk resektion) er resultaterne ikke entydige og vi kan derfor ikke udtale os sikkert om dette outcome.

Ulipristalacetat (UPA)

To systematiske reviews fra 2017 viser, at evidensen på området er sparsom. Et Cochrane review (Lethaby, 2017) inkluderer 4 RCTs om præoperativ behandling med SPRM. Kun et af studierne undersøger UPA versus placebo og under halvdelen af de inkluderede patienterne får efterfølgende foretaget operation og data er samlet for myomektomi, hysterektomi og embolisering. Det andet systematiske review (De Milliano, 2017) inkluderer ingen RCTs men 2 retrospektive kohorte studier. Desuden har vi valgt at inkludere endnu et observationelt studie, som undersøger sværhedsgraden af myomektomi efter behandling med UPA versus ingen medicinsk forbehandling (Murji, 2017).

Lethaby et al (2017) rapporterer overordnet set ikke om nogen signifikant forskel i hyppigheden af alvorlige eller mindre alvorlige *medicinbivirkninger* mellem interventions- og placebogruppen. Dette bygger dog på data fra blot ét studie (Donnez, 2012) og evidensen er lav. De hyppigste rapporterede bivirkninger er hovedpine og ømhed af brysterne, men dette forekommer ikke hyppigere sammenlignet med placebogruppen. Der findes ingen forskel i alvorlige bivirkninger som brystkræft eller endometriehyperplasi. Der foreligger ikke data om påvirkning af leverfunktion i dette studie.

For *postoperative komplikationer, indlæggelsestid og konvertering til laparotomi*, fandtes ingen signifikante forskelle ved præoperativ behandling med UPA sammenlignet med placebo/ingen forbehandling.

De Milliano I. et al. (2017) rapporterer om statistisk signifikant kortere *operationstid* (137.6 ± 26.8 min. vs. 159.7 ± 26.8 min; $p < 0.001$) og færre post-operative *blodtransfusioner* (0/34 vs. 6/43; $p = 0.031$) hos patienter behandlet med UPA præoperativt, sammenlignet med ingen forbehandling. Kvaliteten af evidensen er dog meget lav, da det bygger på et mindre observationelt studie (Ferrero, 2016). Det fremgår desuden ikke om det var en selekteret gruppe af patienter, der fik forbehandling med UPA.

Der fandtes ingen data om *livkvalitet* efter laparoskopisk myomektomi forudgået af behandling med UPA sammenlignet med placebo/ingen forbehandling. Et RCT fandt at UPA øger livskvaliteten inden operation sammenlignet med placebo (Donnez, 2012).

Et mindre retrospektivt kohortestudie (Luketic, 2017) undersøger, ved gennemgang af 50 operationsvideoer, om præoperativ behandling med UPA påvirker *Sværhedsgraden af kirurgi*. De finder ingen forskel i den samlede sværhedsgrad af myomektomi mellem patienter der modtog præoperativ behandling med UPA versus ingen forbehandling. Ligesom der ikke var forskel i identifikationen af clivagen mellem de to grupper. Kvaliteten af evidensen vurderes meget lav. Et andet observationelt studie, Murji A et al. 2017 finder heller ingen forskel i den samlede sværhedsgrad af operationen mellem kontrol- og UPA-gruppen (12.9 ± 4.1 og 12.1 ± 4.2 , $p = .30$). De rapporterer dog om flere tilfælde af scoren svær eller meget svær identifikation af clivagen (47,8% vs. 22,1% $p = .002$) samt i adskillelsen af fibrom fra myometriet (43,5% vs. 20,2% $p = .003$) i UPA-gruppen. Kvaliteten af evidensen vurderes meget lav. Der er ingen blinding af kirurgen, hvilket kan have påvirket deres efterfølgende vurdering af sværhedsgraden.

Herover beskrives forhåndenværende evidens vedrørende generel forbehandling af alle forud for operation. Manglende evidens for forbehandling ændrer ikke ved det faktum at udvalgt kvinder kan have gavn af forbehandling.

Kliniske rekommandationer

↓ Anvend kun forbehandling med GnRH-agonister inden laparoskopisk myomektomi efter nøje overvejelse, da der er dokumenteret øget forekomst af medicinske bivirkninger og ingen relevant gavnlige effekt på de øvrige outcomes.	□□○○ LAV
↓ Anvend kun forbehandling med ulipristalacetat inden laparoskopisk myomektomi efter nøje overvejelse, da der ikke er fundet væsentlig gavnlige effekt på de postoperative outcomes, og da risiko for medicinbivirkninger er uafklaret.	□○○○ MEGET LAV

Referenceliste PICO 3:

Campo S, Garcea N. Laparoscopic myomectomy in premenopausal women with and without preoperative treatment using gonadotrophin-releasing hormone analogues. *Hum Reprod.* 1999; 14(1):44-8.

Chang WC, Chu LH, Huang PS, Huang SC, Sheu BC. Comparison of Laparoscopic Myomectomy in Large Myomas With and Without Leuprolide Acetate. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22(6):992-6.

De Milliano I, Twisk M, Ket JC et al. Pre-treatment with GnRHa or ulipristal acetate prior to laparoscopic and laparotomic myomectomy: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One.* 2017 Oct 16;12(10):e0186158

Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med.* 2012a; 366(5):409-20

Ferrero S, Alessandri F, Vellone VG, Venturini PL, Leone Roberti Maggiore U. Three-month treatment with ulipristal acetate prior to laparoscopic myomectomy of large uterine myomas: a retrospective study. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology.* 2016; 205:43-7.

Hudecek R, Ivanova Z, Smerdova M, Pankova S, Krajcovicova R. [Effect of GnRH analogues pre-treatment on myomectomy outcomes in reproductive age women]. *Ceska Gynekol.* 2012; 77(2):109-17.

Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 15;11:CD000547.

Luketic L, Shirreff L, Kives S, Liu G, El Sugy R, Leyland N, et al. Does Ulipristal Acetate Affect Surgical Experience at Laparoscopic Myomectomy? *J Minim Invasive Gynecol.* 2017 Jul - Aug;24(5):797-802.

Murji A, Wais M, Lee S et al. A Multicenter Study Evaluating the Effect of Ulipristal Acetate during Myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018 Mar - Apr;25(3):514-521

PICO 4. Skal kvinder der skal have foretaget laparoskopisk hysterektomi pga. symptomgivende fibromer tilbydes medicinsk forbehandling mhp. at bedre det operative outcome?

Population: Kvinder der skal have foretaget laparoskopisk hysterektomi pga. symptomgivende fibromer

Intervention: Præoperativ behandling med GnRH-agonister eller Ulipristalacetat

Comparison: Ingen præoperativ behandling

Outcomes:

1. Medicinbivirkninger (kritisk)
2. Postoperative komplikationer (kritisk)
3. Konverteringsrate (vigtig)
4. Livskvalitet (vigtig)
5. Operationstid (vigtig)
6. Blodtransfusion (vigtig)
7. Indlæggelsestid (vigtig)
8. Sværhedsgrad af kirurgi (vigtig)

Der er primært kigget på konklusioner fra Lethaby, 2017 (Cochrane review). Der er ikke fundet yderligere RCT's end dem der allerede indgår i reviewet. Generelt kan det siges, at der i stor grad er tale om lav kvalitet af studier enten pga. lille patientantal, heterogenecitet i outcomes eller få events. De fleste RCT's lavet om SPRM's er finansieret af medicinalindustrien.

Evidens:

GnRHa vs. placebo/ingen behandling

Præoperativt:

Generelt set er forbehandling med GnRHa forbundet med øget risiko for bivirkninger især hvedeture (OR 7.68, 95% CI 4.6 to 13.0), men også hovedpine, svimmelhed, vaginit, ændringer i bryststørrelse og øget svedtendens.

Forbehandling med GnRHa er associeret med reduktion i fibromvolumen (MD 5.7 mL to 155.4 mL) og stigning i præoperativt hæmoglobinniveau (MD 0.88 g/dL, 95% CI 0.7 to 1.1).

Per- og postoperativt:

Varigheden af hysterektomi reduceres efter forbehandling med GnRHa (-9.59 minutes, 95% CI 15.9 to -3.28), men man kan diskutere om 9 minutters reduceret operationstid er klinisk relevant. Desuden tyder det på, at forbehandling med GnRH giver mindre peroperativt blodtab (MD 25 mL to 148 mL, evidens meget lav), færre blodtransfusioner (OR 0.54, 95% CI 0.3 to 1.0; lav evidens), og færre postoperative komplikationer (OR 0.54, 95% CI 0.3 to 0.9). Der fandtes ikke entydige resultater angående indlæggelsestid efter forbehandling med GnRHa.

GnRHa vs SPRM's

Præoperativt:

Forbehandling med GnRHa er associeret med en større reduktion i uterinvolumen end forbehandling med ulipristalacetat (-47% efter GnRH-analog sammenlignet med -20% og -22% with 5 mg og 10 mg ulipristalacetat), men gav større risiko for hedeture (OR 12.3, 95% CI 4.04-37.48) sammenlignet med ulipristalacetat. Der er ikke fundet forskel i præoperativ blødningsreduktion eller hæmoglobinniveau i de to grupper (GnRHa vs. ulipristalacetat).

De inkluderede studier havde ikke data på peroperative eller postoperative outcomes.

SPRMs versus placebo

Præoperativt:

SPRMs er associeret med signifikant reduktion af fibromvolumen og øgning i præoperativt hæmoglobinniveau (MD 0.93 g/dL, 0.5 to 1.4). ulipristalacetat er også associeret med blødningsreduktion før operation (ulipristalacetat 5 mg: OR 41.41, 95% CI 15.3 to 112.4; ulipristalacetat 10 mg: OR 78.83, 95% CI 24.0 to 258.7). Kvaliteten af evidensen er lav. Der var ingen forskel i præoperative komplikationer.

Ingen studier har undersøgt peroperative/postoperative outcomes.

Resume af evidens

Spørgsmålet er om præoperativ behandling gør hysterektomi nemmere/forbundet med færre komplikationer. GnRHa kan reducere fibromvolumen og bedre hæmoglobinniveau, men det er på bekostning af stor risiko for bivirkninger.

Nyere RCT's tyder på, at SPRM kan reducere fibrom størrelse og øge hæmoglobinniveauet præoperativt. Der findes ingen data på peroperative og postoperative outcomes og vi kan derfor ikke udtale os om brugen af SPRM's inden hysterektomi pga. symptomgivende fibromer.

Kliniske rekommandationer

Styrke

↓ Anvend kun forbehandling med GnRH-agonister inden laparoskopisk hysterektomi efter nøje overvejelse, da der er dokumenteret øget forekomst af medicinske bivirkninger.	□□□□ LAV
↓ Anvend kun forbehandling med ulipristalacetat inden laparoskopisk hysterektomi efter nøje overvejelse, da der mangler væsentlig dokumentation for effekten på de postoperative outcomes, og da risiko for medicinbivirkninger er uafklaret.	□□□□ MEGET LAV

Referencer PICO 4

Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2017;(11)

PICO 5.

Skal kvinder, der skal have foretaget hysteroskopisk fjernelse af symptomgivende fibromer, tilbydes medicinsk forbehandling mhp. at bedre det operative outcome?

Population: Kvinder, der skal have foretaget hysteroskopisk fjernelse af symptomgivende fibromer

Intervention: Præoperativ behandling med GnRH-agonister eller Ulipristalacetat

Comparison: Ingen præoperativ behandling

Outcomes:

- Medicinbivirkninger (alle) (kritisk)
- Per- og postoperative komplikationer (alvorlige) (kritisk)
- To-trinsoperation nødvendig pga myomstørrelse (alle) (vigtig)
- Livskvalitet (vigtig)
- Operationstid (difference på mere end 10 min) (vigtig)
- Blodtransfusion (+/-)(vigtig)
- Indlæggelsestid (+/-) (vigtig)
- Sværhedsgrad af kirurgi (vigtig)

Efter søgning er 87 abstracts gennemlæst, heraf 12 muligt relevante artikler gennemlæst, 6 udvalgt efter relevans ifht formuleret PICO. Adskillige reviewartikler sorteret fra pga alder eller bias, Cochrane er dog inkluderet.

Problemstilling:

Kan per- eller postoperativ outcome forbedres ved forbehandling med medicin forud for hysteroskopisk resektion af symptomgivende fibromer?

Evidens:

Forbehandling forud for transcervikal resektion af fibrom (TCRF) med GnRH-analoger er i de seneste 10 år undersøgt i 2 randomiserede studier, hvor det mest velgennemførte var et randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret forsøg med forbehandling med GnRH-analog vs. ingen forbehandling (N=47) (Mavrelou et al, 2010). Desværre var frafaldet af patienterne i studiet ret stort, hvorfor evidensniveauet nedgraderes. Man fandt ingen forskel i antallet af komplette resektioner, og ingen forskelle i antallet af komplikationer, behov for fornyet operation eller patienttilfredshed. Bivirkninger til medicinen og kirurg-præferencer er ikke angivet. (Evidensniveau lavt)

Muzii et al. (2010) undersøgte i et randomiseret, multicenterstudie 2 mdrs. forbehandling med GnRH-analoger på type 0 og type 1 fibromer forud for TCRF mod ingen forbehandling (N=39). Man fandt skrumpning i myomstørrelse, men kun en reduktion i operationstid på 5 min. efter GnRH; dog var kirurgens tilfredshed større og operationen vurderedes som lettere. Patienttilfredshed, komplikationer og postoperativ smerte var ens i de to grupper, mens 80% af de GnRH-behandlede havde milde hede-svedeture og 20% havde moderate gener i form af hede-svedeture. Ingen patienter havde behov for genbehandling; patienttilfredsheden var ens i de to grupper. (Evidensniveau lav pga. fravær af blinding af både patient og behandler).

Der findes ingen randomiserede studier vedrørende forbehandling med ulipristalacetat forud for TCRF, og evidensniveauet i det følgende er meget lavt.

Ferrero et al (2016) har i en retrospektiv opgørelse af prospektivt indsamlede data opgjort forskelle ved TCRF efter ulipristalacetat eller ingen forbehandling (N=50). I ulipristalacetatgruppen ophørte 16% (N=4) med behandling pga bivirkninger, mens 24% fortsatte på trods af bivirkninger. Komplet resektion blev opnået hos 92% i ulipristalacetatgruppen og kun 68% i gruppen uden forbehandling. Antallet af kirurgiske komplikationer var ens, kirurgitid var gennemsnitligt 9 min kortere kortere efter forbehandling ulipristalacetat. Patienttilfredsheden var større i ulipristalacetatgruppen (81%) mod 50% i gruppen uden forbehandling.

I et ikke-randomiseret, prospektivt studie blev ingen forbehandling sammenlignet med 3 mdr.s forbehandling med hhv. ulipristalacetat, GnRH-analog eller aromatasehæmmer forud for TCRF af type 0-2 fibromer med diameter mellem 20 og 35 mm (Bizarri, 2015). Studiets størrelse og design tillader ikke anden konklusion end at anvendelse mhp. præoperativ skrumpning af fibromer er

mulig med de tre behandlingstyper, og at anvendelse af GnRH-analog og aromatasehæmmer medfører bivirkninger for patienterne.

Sancho et al har retrospektivt opgjort TCRF hos 50 patienter efter forbehandling med hhv. GnRH-analog eller ulipristalacetat. Medicinbivirkninger er ikke analyseret. Der fandtes ingen forskel i operationstid eller i mængden af efterladt væv, men væskedeficit blev skønnet til gennemsnitligt 200 ml højere i GnRH-analog gruppen. Sværhedsgrad af operationen skønnedes ensartet i de to grupper, men kirurgen var ikke blindet.

Murji et al (2017) har i en ikke-randomiseret prospektiv opgørelse af 140 hysteroskopiske operationer fundet sammenlignelige forhold kirurgisk set efter forbehandling med ulipristalacetat og ingen forbehandling. Der er ikke undersøgt for skrumpning af fibrom under behandling og ingen beskrivelse af bivirkninger til forbehandling, ligesom der ingen beskrivelser er af andelen af primært færdigbehandlede eller af patienttilfredshed.

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
↓ Anvend kun GnRH-agonister som forbehandling af fibromer forud for transcervikal resektion efter nøje overvejelse, da der er dokumenteret øget forekomst af medicinske bivirkninger og ingen relevant gavnlige effekt på de øvrige outcomes	 LAV
↓ Anvend kun ulipristalacetat som forbehandling af fibromer forud for transcervikal resektion efter nøje overvejelse, da der ikke er fundet væsentlig gavnlige effekt på de postoperative outcomes, og da risiko for medicinbivirkninger er uafklaret.	 MEGET LAV

Referenceliste PICO 5:

Bizzarri N, Ghirardi V, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Three-month treatment with triptorelin, letrozole and ulipristal acetate before hysteroscopic resection of uterine myomas: prospective comparative pilot study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 Sep;192:22-6.

Ferrero S, Racca A, Tafi E, Alessandri F, Venturini PL, Leone Roberti Maggiore U. Ulipristal Acetate Before High Complexity Hysteroscopic Myomectomy: A Retrospective Comparative Study. J Minim Invasive Gynecol. 2016 Mar-Apr;23(3):390-5.

Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2017;(11).

Mavrellos D, Ben-Nagi J, Davies A, Lee C, Salim R, Jurkovic D. The value of pre-operative treatment with GnRH analogues in women with submucous fibroids: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Hum Reprod. 2010 Sep;25(9):2264-9.

Murji A, Wais M, Lee S, Pham A, Tai M, Liu G. A Multicenter Study Evaluating the Effect of Ulipristal Acetate during Myomectomy. J Minim Invasive Gynecol. 2018 Mar - Apr;25(3):514-521.

Muzii L, Boni T, Bellati F, Marana R, Ruggiero A, Zullo MA, Angioli R, Panici PB. GnRH analogue treatment before hysteroscopic resection of submucous myomas: a prospective, randomized, multicenter study. Fertil Steril. 2010 Sep;94(4):1496-9.

Sancho JM, Delgado VS, Valero MJ, Soteras MG, Amate VP, Carrascosa AA. Hysteroscopic myomectomy outcomes after 3-month treatment with either Ulipristal Acetate or GnRH analogues: a retrospective comparative study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Mar;198:127-30.

PICO 6. Bør kvinder med symptomatiske uterusfibromer behandles med laparoskopisk eller åben myomektomi?

Population: Kvinder med symptomatiske uterusfibromer

Intervention: Laparoskopisk myomektomi

Comparison: Åben myomektomi

Outcomes:

1. Uterusruptur (kritisk)
2. Graviditetsrate (kritisk)
3. Større komplikationer (kritisk)
4. Alle komplikationer (vigtig)
5. Operationstid (vigtig)
6. Hæmoglobinfall (vigtig)
7. Post-operativ smerte (vigtig)

Problemstilling:

Uterusfibromer er den mest udbredte kvindesygdom (Marret, 2012, Siristatidis, 2016). Hyppigste symptomer på fibromer er menometrorrhagia, pelvis ubehag eller smerte (Rakotomahenina, 2017). Hysterektomi er den mest effektive behandling af symptomatiske fibromer, behandlingen er associeret med høj patienttilfredshed (Marret, 2012). Blandt kvinder med meget lav risiko for leiomyosarkom, der ønsker at bevare deres fertilitet, eller ønsker at bevare deres livmoder, er myomektomi første valg, trods højere blødningsrisiko og længere operationstid end med hysterektomi (Rakotomahenina, 2017, Bullard, 1905, Bonney, 1918, Rosetti, 2001, Lefebvre, 2003).

Åben myomektomi er den traditionelle uterusbevarende kirurgiske behandling for uterusfibromer. Siden 1979, hvor laparoskopi første gang blev foreslået af Semm til myomektomi, er andelen af myomektomier foretaget laparoskopisk steget gradvist og laparoskopisk myomektomi er i dag bredt accepteret som en sikker procedure for patienterne (Semm, 1979, Jin, 2009, Cezar, 2017). Flere medicinske, sociale og økonomiske fordele ved laparoskopisk frem for åben myomektomi bliver foreslået i litteraturen, så som lavere komplikationsrater, mindre postoperativ smerte, reduceret blodtab, vigtige kosmetiske fordele og hurtigere postoperativ bedring (Cezar, 2017 Perez-Lopez, 2014, Lethaby, 2011).

Åben myomektomi er associeret med signifikante perioperative komplikationer så som transfusionskrævende blødning, skade på tarm eller blære (Perez-Lopez, 2014).

Den primære bekymring efter myomektomi hos fertile kvinder omhandler styrken af arret efter operationen i forbindelse med efterfølgende graviditeter og højere risiko for uterusruptur (Hermann, 2014, Milazzo, 2017).

Selvom uterusruptur lader til at forekomme sjældent, findes der i litteraturen eksempler efter både laparoskopisk og åben myomektomi (Hermann, 2014). Dog har graviditeter efter laparoskopisk myomektomi været årsag til bekymring, fordi laparoskopisk suturering er anset for at være en krævende opgave. Flere faktorer kan bidrage til udviklingen af et svagt ar. Den større brug af elektrokoagulation ved laparoskopi i stedet for sutur for at opnå hæmostase kan føre til vævsnekrose efterfulgt af forringet heling af såret (Nezhat, 1996, Dubuisson, 2000).

Evidens:

Summary of Findings tabellen opsummerer resultaterne af metaanalyser med evidensvurdering for outcomes.

Der ses tendens til øget operationstid, øget hæmoglobinfall, øget postoperativ smerte og flere komplikationer ved åben myomektomi sammenlignet med laparoskopisk myomektomi.

Der findes kun observationelle studier med retrospektive data om forekomst af uterusruptur.

Begrænset datamængde viser muligt højere risiko for uterusruptur i forbindelse med graviditet efter

laparoskopisk myomektomi, men størrelsen af effekten er uafklaret. Der er mulig bias, da der mangler beskrivelse af årsag for udført sectio i mange af de publicerede rapporter og mulig underrapportering af iatrogene komplikationer. Risikoen for uterusruptur ved fødsel efter laparoskopisk myomektomi kan være undervurderet, fordi obstetrikere oftere vælger elektivt sectio efter tidligere laparoskopisk myomektomi pga. frygt for uterusruptur (Claeys et al, 2014).

Kvaliteten af evidensen

Evidensen for de kritiske outcomes var af lav til meget lav kvalitet. Evidensgrundlaget blev derfor samlet set vurderet meget lavt. Kvaliteten blev i alle studierne nedgraderet på grund af risiko for bias, da operatører og patienter ikke kunne blindes i forhold til interventionen.

Værdier og præferencer

Arbejdsgruppen vurderer, at nogle få kvinder fortsat vil ønske myomektomi selvom der ikke er graviditetsønske, da uterus for nogle kvinder spiller en vigtig rolle for deres kvindelighed.

Det er desuden arbejdsgruppens vurdering, at nogle patienter ville foretrække laparoskopisk operation for at mindske postoperativ smerte, sår dannelse og for at opnå mindre ar.

Det må forventes, at en del kvinder har præferencer i forhold til valg af operationsmetode, og det er derfor vigtig med grundig præoperativ information omkring de forskellige typer af indgreb.

Kliniske rekommandationer

Styrke

↑ Overvej laparoskopisk myomektomi fremfor åben myomektomi pga. færre komplikationer og mindre postoperativ smerte.

□○○○
MEGET LAV

Referenceliste PICO 6

Alessandri F, Lijoi D, Mistrangelo E, Ferrero S, Ragni N. Randomized study of laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy for uterine myomas. *J Min Invasive Gynecol* 2006;13:92-7.

Andersen J K, Andersen L F, Dueholm M, Houmann I, Iversen H, Iversen M L, Ljungström B, Lysdal V K, Munk T, Møller C, Nielsen T F, Rasmussen A L, Secher P, Warner T. Behandling af fibromyoma uteri. *DSOG, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi*. Aug 2013.

Bonney V. Myomectomy or hysterectomy. *Br Med J*. 1918 Mar 9;1(2984):278-80.

Bullard RT. When to Operate Upon Uterine Fibromyomata: Myomectomy. *Cal State J Med*. 1905 Nov;3(11):361-3.

Cezar C, Becker S, di Spiezio Sardo A, Herrmann A, Larbig A, Tanos V, de la Roche LAT, Verhoeven HC, Wallwiener M, De Wilde RL. Laparoscopy or laparotomy as the way of entrance in myoma enucleation. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Oct;296(4):709-720.

Claeys J, Hellendoorn I, Hamerlynck T, Bosteels J, Weyers S. The risk of uterine rupture after myomectomy: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Gynecological Surgery*. August 2014, Volume 11, Issue 3, pp 197–206.

Dubuisson JB, Fauconnier A, Deffarges JV, Norgaard C, Kreiker G, Chapron C. Pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod*. 2000 Apr;15(4):869-73.

Herrmann A, De Wilde R L. Laparoscopic myomectomy—The gold standard. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*. Volume 3, Issue 2, May 2014.

Holzer A, Jirecek ST, Illievich UM, Huber J, Wenzl RJ. Laparoscopic versus open myomectomy: a double-blind study to evaluate postoperative pain. *Anesth Analg* 2006; 102:1480-4.

Jin C, Hu Y, Chen XC, Zheng FY, Lin F, Zhou K, Chen FD, Gu HZ, Eur J. Laparoscopic versus open myomectomy—a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Jul;145(1):14-21.

Lefebvre G, Vilos G, Allaire C, Jeffrey J, Arneja J, Birch C, Fortier M, Wagner MS. SOGC Clinical Practice Guideline. The Management of Uterine Leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can*. 2003 May; 25(5):396-418.

Lethaby A, Vollenhoven B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *BMJ Clin. Evid*. 2011 Jan 11;2011.

Mais V, Ajossa S, Guerriero S, Mascia M, Solla E, Melis GB. Laparoscopic versus abdominal myomectomy: a prospective, randomized trial to evaluate benefits in early outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:654-8.

Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun JL, De Jesus I, Derrien J, Giraudet G, Kahn V, Koskas M, Legendre G, Lucot JP, Niro J, Panel P, Pelage JP, Fernandez H; . Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 Dec;165(2):156-64.

Milazzo GN, Catalano A, Badia V, Mallozzi M, Caserta D. Myoma and myomectomy: Poor evidence concern in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Dec; 43(12):1789-1804.

Nezhat C. The "cons" of laparoscopic myomectomy in women who may reproduce in the future. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1996 May-Jun;41(3):280-3.

Palomba S, Zupi E, Fabio A, et al. A multicenter randomised, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: reproductive outcomes. *Fertil Steril* 2007.

Pérez-López FR, Ornat L, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, Lambrinouadaki I, Schenck-Gustafsson K, Simoncini T, Tremollieres F, Rees M. EMAS position statement: management of uterine fibroids. *EMAS. Maturitas.* 2014 Sep; 79(1).

Rakotomahenina H, Rajaonarison J, Wong L, Brun JL. Myomectomy: technique and current indications. *Minerva Ginecol.* 2017 Aug;69(4):357-369.

Rosetti A, Sizzi O, Soranna L, Cucinelli F, Mancuso S, Lanzone A. Long-term results of laparoscopic myomectomy: recurrence rate in comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2001;16:770-4.

Semm K. New methods of pelviscopy (gynecologic laparoscopy) for myomectomy, ovariectomy, tubectomy and adnectomy. *Endoscopy.* 1979 May;11(2):85-93.

Seracchioli R¹, Rossi S, Govoni F, Rossi E, Venturoli S, Bulletti C, Flamigni C. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod.* 2000 Dec;15(12):2663-8.

Siristatidis C, Vaidakis D, Rigos I, Chrelias G, Papantoniou N. Leiomyomas and infertility. *Minerva Ginecol.* 2016 Jun;68(3):283-96. Epub 2016 Jan 29.

Appendikser:

Appendiks 1: Søgeprofiler

Litteratursøgning vedr. PIRO 1:

(("leiomyoma"[MeSH Terms] OR "leiomyoma"[All Fields]) AND ("leiomyosarcoma"[MeSH Terms] OR "leiomyosarcoma"[All Fields])) AND ("magnetic resonance imaging"[MeSH Terms] OR ("magnetic"[All Fields] AND "resonance"[All Fields] AND "imaging"[All Fields]) OR "magnetic resonance imaging"[All Fields] OR "mri"[All Fields])	74
"leiomyoma"[All Fields] AND ("leiomyosarcoma"[MeSH Terms] OR "leiomyosarcoma"[All Fields])) AND ("ultrasonography"[All Fields] OR "ultrasonography"[MeSH Terms])	76

Søgning på pubmed, afsluttet d.26.5.18.

Limitations: Engelsk, humans

35 artikler udvalgt efter læsning af abstract, ikke muligt at skaffe 6 i fuld version. Efter gennemlæsning indeholder 11 artikler data til vores PIRO spørgsmål.

Ingen relevante systematiske oversigtsartikler eller RCT.

Litteratursøgning PICO 2

Forespørgsel	Resultater
Search (((uterine leiomyoma AND asymptomatic)) AND (systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR meta analys* OR metaanalys* OR systematic review*)) AND postmenopausal	1
Search (((uterine leiomyoma AND asymptomatic)) AND (systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR meta analys* OR metaanalys* OR systematic review*)) AND premenopausal Schema: all	0
Search (((uterine leiomyoma AND asymptomatic)) AND (systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR meta analys* OR metaanalys* OR systematic review*)) AND premenopausal	0
Search (((uterine leiomyoma AND asymptomatic)) AND (systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR meta analys* OR metaanalys* OR systematic review*)) AND follow up	4
Search (((uterine leiomyoma AND asymptomatic)) AND (systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR meta analys* OR metaanalys* OR systematic review*)) AND controlprogram Schema: all	0
Search (((uterine leiomyoma AND asymptomatic)) AND (systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR meta analys* OR metaanalys* OR systematic review*)) AND controlprogram	0
Search (uterine leiomyoma AND asymptomatic) AND (systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR meta analys* OR metaanalys* OR systematic review*)	15
Search uterine leiomyoma AND asymptomatic	535

Litteratursøgningsmetode PICO 3:

Vi har i vores litteraturudvælgelse valgt at følge SST's anbefalingerne til NKR. Således har vi søgt efter

1. Veludførte guidelines, men fandt ingen der matchede vores PICO (der er søgt i pubmed, nice.org.uk, guideline.gov, socialstyrelsen.se/riktlinjer, helsedirektoratet.no/retningslinjer, g-i-n.net).
2. Systematiske oversigtsartikler. (søgt i pubmed). Vi fandt 2 veludførte fra 2017.
3. Søgning på primær litteratur. Vi fandt ingen supplerende RCTs, men har inkluderet et studie fra 2017.
 - Databaser: pubmed
 - Søgning afsluttet: d. 15.06.2018
 - Søgeord:

Search (((((((gnrh agonist) OR "gnrh agonist") OR gnrha) OR "gnrh analogue") OR "gonadotropin releasing hormone analogue")) OR (((((((ulipristal) OR "ulipristal acetate") OR esmya) OR SPRM*)) OR "selective progesterone receptor modulators") OR "selective progesterone receptor modulator")) AND myomectomy Filters: published in the last 10 years; Danish; English; Norwegian; Swedish	88
---	----

Inkluderede artikler

De Milliano I., Twisk M., Ket JC et al. Pre-treatment with GnRHa or ulipristal acetate prior to laparoscopic and laparotomic myomectomy: A systematic review and metaanalysis, 2017
Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2017
Murji A, Wais M, Lee S et al. A Multicenter Study Evaluating the Effect of Ulipristal Acetate during Myomectomy. 2017.

Litteratursøgningsmetode PICO 4:

- Databaser: pubmed
- Søgning afsluttet: d. 25.06.2018
- Søgeord:

Search (((((((gnrh agonist) OR "gnrh agonist") OR gnrha) OR "gnrh analogue") OR "gonadotropin releasing hormone analogue")) OR (((((((ulipristal) OR "ulipristal acetate") OR esmya) OR SPRM*)) OR "selective progesterone receptor modulators") OR "selective progesterone receptor modulator")) AND hysterectomy Filters: published in the last 10 years; Humans; English	Items found 75
---	-------------------

Litteratursøgningsmetode PICO 5:

Vi har i vores litteraturudvælgelse valgt at følge SST's anbefalingerne til NKR. Således har vi søgt efter

- Veludførte guidelines (der er søgt i pubmed, nice.org.uk, guideline.gov, socialstyrelsen.se/riktlinjer, helsedirektoratet.no/retningslinjer, g-i-n.net).
- Veludførte systematiske oversigtsartikler (søgt i pubmed). Vi fandt ingen med tilstrækkelig evidensgradering af inkluderet litteratur.
- Primær litteratur på www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, søgning afsluttet d. 25.06.2018 med følgende søgeord:

((((((((("gonadotropin releasing hormone/agonists") AND "gnrh")) OR (((medical treatment) OR ulipristal) OR sprm) OR selective progesterone receptor modulator))) AND ((hysteroscopy) OR transcervical resection)) AND (((myoma) OR leiomyoma) OR fibroma) OR fibroid)) AND ("2008"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND "english"[Language]

Efter søgning er 87 abstracts gennemlæst, heraf 12 muligt relevante artikler gennemlæst, 6 udvalgt efter relevans ifht formuleret PICO. Adskillige reviewartikler sorteret fra pga alder eller bias, Cochrane er dog inkluderet.

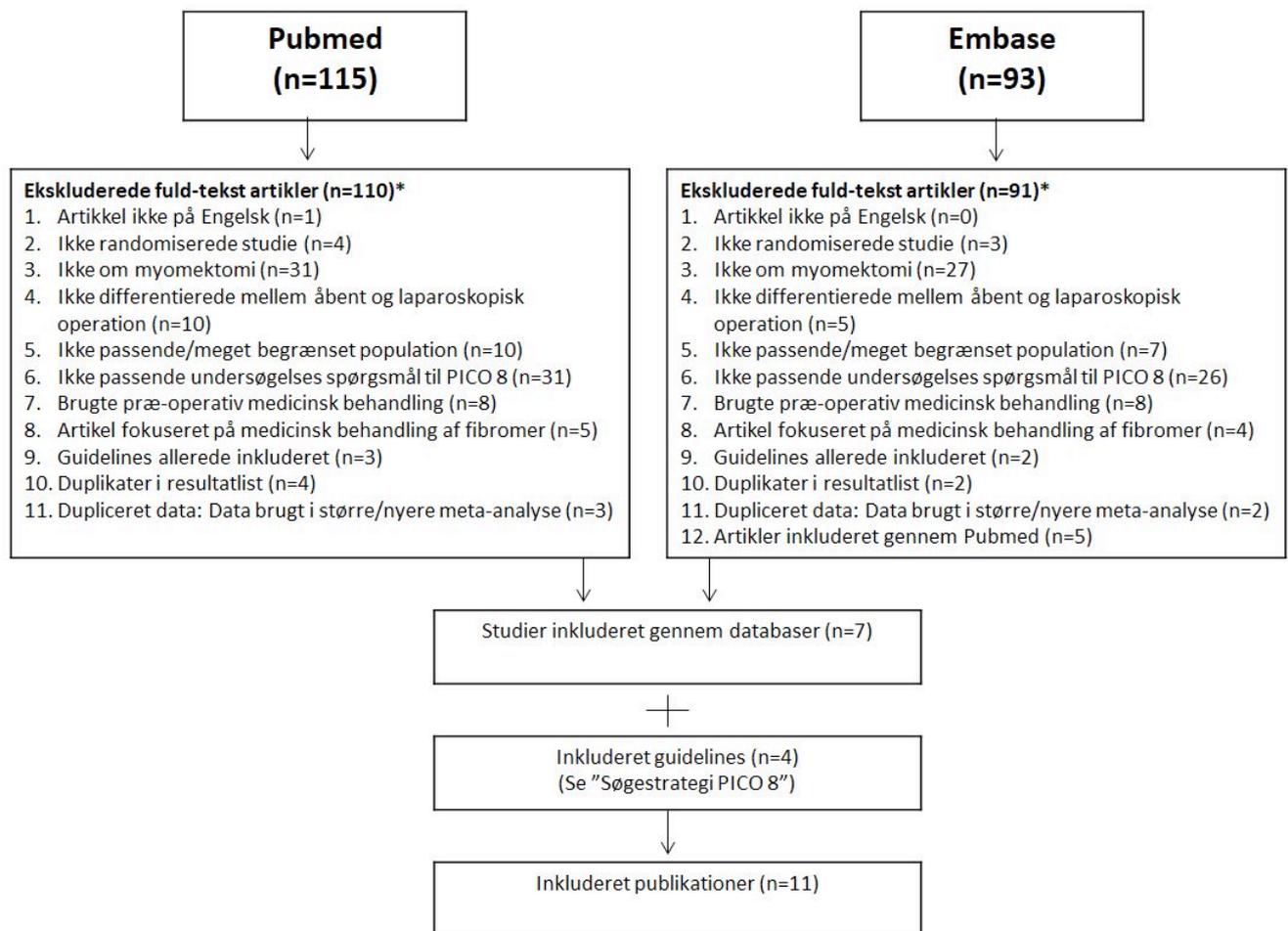
Litteratursøgningsmetode PICO 6:

1. Guidelines
2. Systematiske oversigtsartikler
3. Primær litteratur
 - Databaser: Medline/Pubmed+ Embase
 - Søgning 01.01.2000 -21.03.2018
 - Spørg: Engelsk

Søgestrategi er præsenteret i detaljeret i bilag "Søgestrategi PICO 6" og desuden blev referencelister i inkluderede artikler gennemgået. Evaluering og eksklusion af litteratur kan ses i bilag "Eksklusions diagram PICO 6".

Forespørgsel Pubmed og Embase	Resultater
Search ((((((((((myoma) OR myomas) OR fibroid) OR fibroids) OR leiomyoma) OR leiomyomas) OR fibromyoma) OR fibromyomas)) AND ((myomectomy) AND (((((((((((((((systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR meta analys* OR metaanalys* OR systematic review*)))))))))) Filters: Publication date from 2000/01/01; English	115 i Pubmed
('meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR 'meta analys*' OR metaanalys* OR 'systematic review*') AND ('myomectomy'/exp OR myomectomy) AND (fibroid OR 'fibroids'/exp OR fibroids OR 'myoma'/exp OR myoma OR myomas OR leiomyomas OR 'leiomyoma'/exp OR leiomyoma OR 'fibromyoma'/exp OR fibromyoma OR fibromyomas) OG år 2000-2018	93 i Embase

Eksklusions diagram PICO 6



* Hvis der var flere årsager til eksklusion af en artikel blev kun hovedårsagen talt med.

Appendiks 2: Evidenstabeller

Summary of findings PICO 3:

Medicinsk forbehandling forud for laparoskopisk myomektomi: GnRH-agonister

Outcomes	Forventede absolutte effekt* (95% CI)		Relative effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe Ingen forbehandling	Interventionsgruppe Forbehandling med GnRH-agonister				
Medicinbivirkninger	579 per 1.000	793 per 1.000 (709 til 857)	OR 2.78 (1.77 to 4.36)	755 (4 RCTs)	⊕⊕□□ LAV ^{a,b}	Pooled præoperative data for GnRH _a vs. placebo til patienter der efterfølgende fik foretaget myomektomi eller hysterektomi ved laparoskopi eller laparotomi <i>Ref. Lethaby et al. 2017</i>
Postoperative komplikationer	Se kommentar		OR 5.35 (0.25 to 116.31)	191 (3 RCTs)	⊕⊕□□ LAV ^{b,c}	Der var 0 tilfælde blandt 99 patienter i kontrolgruppen. Der var 2 tilfælde blandt 92 patienter i interventionsgruppen. <i>Ref. de Milliano et al 2017</i>
Konvertering til laparotomi	I studier hvor dette outcome blev opgjort, var der ingen tilfælde af konvertering til laparotomi i nogle af grupperne.			(4 RCTs)	⊕⊕□□ LAV ^{b,c}	<i>Ref. de Milano et al 2017</i>
Livskvalitet	Ingen data på livskvalitet opgjort postoperativt					
Operationstid	Den gennemsnitlige operationstid i interventionsgruppen var 1,71 min kortere (7,9 min. kortere til 4,49 min. længere)			258 (4 RCTs)	⊕⊕□□ LAV ^{b,d}	<i>Ref. de Milano et al 2017</i>
Blodtransfusion	20 per 1.000	7 per 1.000 (0 to 148)	OR 0.33 (0.01 to 8.67)	101 (2 RCTs)	⊕□□□ MEGET LAV ^{b,c}	
Indlæggelsestid	Den gennemsnitlige indlæggelsestid i interventionsgruppen var 0,88 dage længere (0,46 til 1,29 dage længere)			150 (2 RCTs)	⊕□□□ MEGET LAV ^{b,c,d}	
Sværhedsgrad af kirurgi	Ingen data					

***Risikoen i interventionsgruppen** (og dens 95% konfidensinterval) er baseret på den formodede risiko i sammenligningsgruppen og den relative effekt af interventionen (og dens 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group gradering af evidensens kvalitet:

Høj kvalitet: Yderligere forskning vil med stor sandsynlighed ikke ændre vores tiltro til estimatet af effektens størrelse.

Moderat kvalitet: Yderligere forskning kan have vigtig betydning for vores tiltro til estimatet af effektens størrelse og kan måske ændre estimatet.

Lav kvalitet: Yderligere forskning vil med sandsynlighed have vigtig betydning for vores tiltro til estimatet af effektens størrelse, og vil kunne ændre estimatet.

Meget lav kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

a. Kvaliteten af evidensen er nedgraderet pga. pooled data for laparoskopisk og åben myomektomi og hysterektomi.

b. Kvaliteten af evidensen er nedgraderet pga. alvorlige begrænsninger i studiedesigns.

c. Kvaliteten af evidensen er nedgraderet pga. unøjagtighed (meget små studier – bredt konfidensinterval).

d. Kvaliteten af evidensen er nedgraderet pga. høj heterogenitet

Medicinsk forbehandling forud for laparoskopisk myomektomi: Ulipristalacetat

Outcomes	Forventede absolutte effekt* (95% CI)	Relative effekt	Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen	Kommentarer
----------	---------------------------------------	-----------------	---------------------------	-------------------------	-------------

	Kontrolgruppe Ingen forbehandling	Interventionsgruppe Forbehandling med ulipristal acetat (UPA)	(95% CI)	(GRADE)	
Medicinbivirkninger	Ingen signifikant forskel mellem interventionsgruppen og placebogruppen		241 (1 RCT)	□□□□ LOW ^a	Ref. Lethaby et al. 2017
Postoperative komplikationer	Ingen signifikant forskel		77 (1 observationelt studie)	□□□□ VERY LOW ^b	Der var 4 tilfælde (hæmatomer) ud af 34 i interventionsgruppen og 4 tilfælde (1 hæmatom, 1 feber ≥ 38, 2 UVI) ud af 43 i kontrolgruppen. Ref. de Milliano et al 2017
Konvertering til laparotomi	I studiet hvor dette outcome blev opgjort, var der ingen tilfælde af konvertering til laparotomi i nogle af grupperne		77 (1 observationelt studie)	□□□□ VERY LOW ^b	Ref. de Milliano et al 2017
Livskvalitet	Ingen data på livskvalitet opgjort postoperativt				
Operationstid	Et studie finder signifikant kortere operationstid i interventionsgruppen (137.6±26.8 min vs. 159.7±26.8 min; p<0.001)		77 (1 observationelt studie)	□□□□ VERY LOW ^b	Ref. de Milliano et al 2017
Blodtransfusion	140 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	77 (1 observationelt studie)	□□□□ VERY LOW ^b	Ref. de Milliano et al 2017
Indlæggelsestid	Der var ikke signifikant forskel i indlæggelsestid		77 (1 observationelt studie)	□□□□ VERY LOW ^b	Ref. de Milliano et al 2017
Sværhedsgrad af kirurgi	Ingen forskel i ved myomektomi hos patienter behandlet med ulipristal acetat sammenlignet med kontrolgruppen, som ikke modtog nogen præoperativ behandling (global rating score 12.4 vs. 13.4; p = 0.23). Ingen forskel i identifikation of the clivagen (p = 0.68).		50 (1 observationelt studie)	□□□□ VERY LOW ^b	Ref. de Milliano et al 2017

****Risikoen i interventionsgruppen** (og dens 95% konfidensinterval) er baseret på den formodede risiko i sammenligningsgruppen og den relative effekt af interventionen (og dens 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group gradering af evidensens kvalitet:

Høj kvalitet: Yderligere forskning vil med stor sandsynlighed ikke ændre vores tiltro til estimatet af effektens størrelse.

Moderat kvalitet: Yderligere forskning kan have vigtig betydning for vores tiltro til estimatet af effektens størrelse og kan måske ændre estimatet.

Lav kvalitet: Yderligere forskning vil med sandsynlighed have vigtig betydning for vores tiltro til estimatet af effektens størrelse, og vil kunne ændre estimatet.

Meget lav kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet

a. Kvaliteten af evidensen er nedgraderet pga. pooled data for embolisering, laparoskopisk og åben myomektomi, hysterektomi og ingen operation

b. Kvaliteten af evidensen er nedgraderet pga. unøjagtighed (meget små studier – bredt konfidensinterval)

Summary of findings PICO 4:

Medicinsk forbehandling forud for laparoskopisk hysterektomi: GnRH-agonister

Outcomes	Forventede absolutte effekt [†] (95% CI)	Relative effekt	Antal	Kvaliteten	Kommentarer
----------	---	-----------------	-------	------------	-------------

	Kontrolgruppe Ingen forbehandling	Interventionsgruppe Forbehandling med GnRH- agonister	(95% CI)	deltagere (studier)	af evidensen (GRADE)	
Medicinvirkninger	579 per 1.000	793 per 1.000 (709 til 857)	OR 2.78 (1.77 to 4.36)	755 (4 RCTs)	□□□□ LAV ^{a,b}	Pooled præoperative data for GnRHa vs. placebo til patienter der efterfølgende fik foretaget myomektomi eller hysterektomi ved laparoskopi eller laparotomi <i>Ref. Lethaby et al. 2017</i>
Postoperativ morbiditet	Se kommentar		OR 0.54 (0.3 to 0.9)	772 (7 RCTs)	□□□□ LAV ^{b,d}	<i>Syv studier har set samlet på alle postoperative komplikationer. To har set på GnRH vs. Placebo. Ref. Lethaby et al. 2017</i>
Livskvalitet	Ingen data på livskvalitet opgjort postoperativt					
Operationstid	Den gennemsnitlige operationstid i interventionsgruppen var 9,59 min kortere (15,9 min. til 3,28 min. kortere)		-	617 (4 RCTs)	□□□□ LAV ^{b,c}	<i>Ref. Lethaby et al. 2017</i>
Blodtransfusion	115 per 1.000	66 per 1.000 (36 to 116)	OR 0.54 (0.29 to 1.01)	601 (6 RCTs)	□□□□ MODERAT ^{b,c}	Fixed-effects model: OR 0.54 (95% CI 0.3 to 0.95) <i>Ref. Lethaby et al. 2017</i>
Indlæggelsestid	Ikke muligt at poole data pga. Heterogenicitet.		-			<i>Ref. Lethaby et al. 2017</i>
Sværhedsgrad af kirurgi	Se kommentar		OR 0.72 (0.5 to 1.0)	712 (5 RCTs)	□□□□ LAV ^d	<i>Vurderet subjektivt af kirurg. 2 studier uden kontrol gruppe, 3 med placebo kontrol gruppe. Ref. Lethaby et al. 2017</i>

***Risikoen i interventionsgruppen** (og dens 95% konfidensinterval) er baseret på den formodede risiko i sammenligningsgruppen og den relative effekt af interventionen (og dens 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group gradering af evidensens kvalitet:

Høj kvalitet: Yderligere forskning vil med stor sandsynlighed ikke ændre vores tiltro til estimatet af effektens størrelse.

Moderat kvalitet: Yderligere forskning kan have vigtig betydning for vores tiltro til estimatet af effektens størrelse og kan måske ændre estimatet.

Lav kvalitet: Yderligere forskning vil med sandsynlighed have vigtig betydning for vores tiltro til estimatet af effektens størrelse, og vil kunne ændre estimatet.

Meget lav kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

a. Kvaliteten af evidensen er nedgraderet pga. pooled data for laparoskopisk og åben myomektomi og hysterektomi.

b. Kvaliteten af evidensen er nedgraderet pga. alvorlige begrænsninger i studiedesigns.

c. Kvaliteten af evidensen er nedgraderet pga. unøjagtighed (meget små studier – bredt konfidensinterval).

d. Kvaliteten af evidensen er nedgraderet pga. høj heterogenitet

Summary of findings:

Medicinsk forbehandling forud for laparoskopisk hysterektomi: Ulipristalacetat

Effekt mål	Forventede absolutte effekt ^a (95% CI)	Relative	Antal	Kvaliteten	Kommentarer
------------	---	----------	-------	------------	-------------

	Kontrolgruppe Ingen forbehandling	Interventionsgruppe Forbehandling med Ulipristal acetat (UPA)	effekt (95% CI)	deltager e (studier)	af evidensen (GRADE)	
Medicinbivirkning er	Ingen signifikant forskel på nogen af de målte parametre. Hyppigste rapporterede bivirkning er hovedpine (10% ved 10 mg UPA dagligt vs. 4% ved placebo) og brystspænding (6 % ved 10 mg UPA dagligt vs. 0% ved placebo). NS			241 (1 RCT)	□□□□ LAV ^a	Randomiseret i 3 grupper; 5 mg UPA dagligt (n=95), 10 mg UPA dagligt (n=98) og placebo (n=48). Ref: Lethaby et al 2017
Postoperativ morbiditet						Der foreligger ingen studier der har opgjort postop. morbiditet
Livskvalitet	Der foreligger ingen studier der har opgjort postop. livskvalitet.			239 (1 RCT)	□□□□ LAV ^a	Efter 13 ugers præop. medicinsk behandling findes signifikant reduktion i ubehag målt i Fibroid Symptoms and QoL-score i 5 og 10 mg UPA-grupperne vs. placebo. Ref: Lethaby et al 2017
Operationstid						Der foreligger ingen studier der har opgjort operationstid
Blodtransfusion						Der foreligger ingen studier der har opgjort behov for blodtransfusion
Indlæggelsestid						Der foreligger ingen studier der har opgjort indlæggelsestid
Sværhedsgrad af kirurgi						Der foreligger ingen studier der har opgjort sværhedsgrad af kirurgi

***Risikoen i interventionsgruppen** (og dens 95% konfidensinterval) er baseret på den formodede risiko i sammenligningsgruppen og den relative effekt af interventionen (og dens 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group gradering af evidensens kvalitet:

Høj kvalitet: Yderligere forskning vil med stor sandsynlighed ikke ændre vores tiltro til estimatet af effektens størrelse.

Moderat kvalitet: Yderligere forskning kan have vigtig betydning for vores tiltro til estimatet af effektens størrelse og kan måske ændre estimatet.

Lav kvalitet: Yderligere forskning vil med sandsynlighed have vigtig betydning for vores tiltro til estimatet af effektens størrelse, og vil kunne ændre estimatet.

Meget lav kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

a: kvaliteten af evidensen er nedgraderet 1 trin pga. industrisponsoreret studie

Summary of Findings PICO 5

Medicinsk forbehandling forud for hysteroskopisk myomfjernelse: GnRH-analog

Effekt mål	Forventede absolutte effekt* (95% CI)	Relative effekt	Antal deltagere	Kvaliteten af evidensen	Kommentarer
------------	---------------------------------------	-----------------	-----------------	-------------------------	-------------

	Kontrolgruppe Ingen forbehandlin g	Interventionsgrupp e Forbehandling med GnRH- analog	(95% CI)	e (studier)	(GRADE)	
Medicinvirkninge r		100% af GnRH-behandlede havde hede-svede-ture (80% minimalt, 20% moderat)		39 RCT)	(1 □□□□ LAV ^a	Ref. Muzii et al., 2010.
Per- eller postoperative komplikationer	Ingen signifikant forskel, hvor bivirkninger er rapporteret			40 (1 RCT)	□□□□ LAV ^b	Ref. Mavrellos, 2010.
To-trinsoperation nødvendig pga myomstørrelse	Ingen signifikant forskel i andelen af færdigresecerede			79 RCT)	(2 □□□□ LAV ^{ab}	Ref. Mavrellos, 2010, Muzii et al., 2010.
Livskvalitet	Ingen signifikant forskel i patienttilfredshed			39 RCT)	(1 □□□□ LAV ^a	Ref. Muzii et al., 2010.
Operationstid (forsk. > 10 min)	Ingen betydende forskel i operationstid, men dog sås i studiet uden blinding af operatør signifikant forskel, idet operationstid i kontrolgruppen var gennemsnitlig 21 min, mens den efter GnRH var 5,4 min kortere (7,15 - 3,65 kortere).			39 RCT)	(1 □□□□ LAV ^a	Ref. Muzii et al., 2010.
Blodtransfusion	Ingen af studierne har opgjort blodtransfusionsrate					
Indlæggelsestid	Ingen af studierne har refereret indlæggelsestid					
Sværhedsgrad af kirurgi	6,8 +/- 3,1 (VAS-score)	5,4 +/- 2,0 (VAS-score)		39 RCT)	(1 □□□□ LAV ^a	Ref. Muzii et al., 2010. Her var ingen blinding af operatør, hvorfor dette resultat er usikkert.

***Risikoen i interventionsgruppen** (og dens 95% konfidensinterval) er baseret på den formodede risiko i sammenligningsgruppen og den relative effekt af interventionen (og dens 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group gradering af evidensens kvalitet:

Høj kvalitet: Yderligere forskning vil med stor sandsynlighed ikke ændre vores tiltro til estimatet af effektens størrelse.

Moderat kvalitet: Yderligere forskning kan have vigtig betydning for vores tiltro til estimatet af effektens størrelse og kan måske ændre estimatet.

Lav kvalitet: Yderligere forskning vil med sandsynlighed have vigtig betydning for vores tiltro til estimatet af effektens størrelse, og vil kunne ændre estimatet.

Meget lav kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

a: kvaliteten af evidensen er nedgraderet 1 trin pga. manglende blinding (patient og behandler)

b: kvaliteten af evidensen er nedgraderet 1 trin pga. attrition bias (hhv. 17 og 13% placebo og GnRH-grupper)

Medicinsk forbehandling forud for hysteroskopisk myomfjernelse: Ulipristalacetat

Effekt mål	Forventede absolutte effekt* (95% CI)	Relative effekt	Antal deltagere	Kvaliteten af evidensen	Kommentarer
------------	---------------------------------------	-----------------	-----------------	-------------------------	-------------

	Kontrolgruppe Ingen forbehandling	Interventionsgruppe Forbehandling med ulipristal acetat (UPA)	(95% CI)	(studier)	(GRADE)	
Medicinvirkninger	Ingen signifikant forskel mellem interventionsgruppen og placebogruppen for enkeltstående bivirkninger, men efter UPA havde 24% bivirkninger, som hos 16% førte til ophør med behandling			50 (1 observationelt studium)	□□□□ MEGET LAV ^a	Ref. Ferrero, 2016
Per- eller postoperative komplikationer	Ingen signifikant forskel			50 (1 observationelt studium)	□□□□ MEGET LAV ^a	Ref. Ferrero, 2016
To-trins operation nødvendig	I studiet hvor dette outcome er opgjort var der ingen tilfælde hverken i interventions- eller kontrolgruppen			50 (1 observationelt studium)	□□□□ MEGET LAV ^a	Ref. Ferrero, 2016
Livskvalitet	Et studie fandt signifikant større patienttilfredshed i interventionsgruppen (81% i interventionsgruppen, mod 50% i kontrolgruppen, p= 0,041)			50 (1 observationelt studium)	□□□□ MEGET LAV ^a	Ref. Ferrero, 2016
Operationstid	Et studie finder signifikant kortere operationstid i interventionsgruppen (28,6±13 min vs. 37±17 min; p=0.048)			50 (1 observationelt studium)	□□□□ MEGET LAV ^a	Ref. Ferrero, 2016
Blodtransfusion						Der foreligger ingen studier der har opgjort behov for blodtransfusion
Indlæggelsestid						Der foreligger ingen studier der har opgjort indlæggelsestid
Sværhedsgrad af kirurgi						Der foreligger ingen studier der har opgjort sværhedsgrad af kirurgi i blindet opgørelse.

****Risikoen i interventionsgruppen** (og dens 95% konfidensinterval) er baseret på den formodede risiko i sammenligningsgruppen og den relative effekt af interventionen (og dens 95% CI).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio; **MD:** Mean difference

GRADE Working Group gradering af evidensens kvalitet:

Høj kvalitet: Yderligere forskning vil med stor sandsynlighed ikke ændre vores tiltro til estimatet af effektens størrelse.

Moderat kvalitet: Yderligere forskning kan have vigtig betydning for vores tiltro til estimatet af effektens størrelse og kan måske ændre estimatet.

Lav kvalitet: Yderligere forskning vil med sandsynlighed have vigtig betydning for vores tiltro til estimatet af effektens størrelse, og vil kunne ændre estimatet.

Meget lav kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet

a. Kvaliteten af evidensen er nedgraderet, idet der ikke fandtes randomiserede studier.

Summary of findings PICO 6 :

Laparoskopisk eller åben myomektomi

Outcomes	Forventede absolutte effekt* (95% CI)	Relative	Antal	Kvaliteten af	Kommentarer
----------	---------------------------------------	----------	-------	---------------	-------------

	Risiko ved åben myomektomi	Risiko ved laparoskopisk myomektomi	effekt (95% CI)	deltagere (studier)	evidensen (GRADE)	
Uterus ruptur	Findes kun retrospektive data. Ingen data fra RCT. I metaanalysen findes ikke signifikant forkel i uterusruptur incidens.			2722 (56 observationelle studier)	□□□□ MEGET LAV a,b,c,d,e,f	Ref. Claeys J et al. 2014
Graviditetsrate indenfor 12 til 18 mdr. postoperativt	417 per 1,000	443 per 1,000 (227 to 682)	OR 1.11 (0.41 to 2.99)	251 (2 RCTs)	□□□□ LAV c,g,h	Ref. Jin c et al. 2009, Cezar C et al. 2017, Seracchioli R et al. 2000, Palomba S et al. 2007
Operationstid (mean, minutter)	99,16 min	13.28 WMD min. mindre (9.38 to 17.18 mindre)	-	357 (4 RCTs)	□□□○ MODERAT b,c	Ref. Jin c et al. 2009, Cezar C et al. 2017, Seracchioli R et al. 2000, Holzer A et al 2006, Mais V et al. 1996, Alessandri F et al. 2006
Alle komplikationer indenfor 6-52 mdr. postoperativt	114 per 1,000	57 per 1,000 (32 to 98)	OR 0.47 (0.26 to 0.85)	439 (5 RCTs)	□□□□ LAV b,c,i	Ref. Jin c et al. 2009, Cezar C et al. 2017, Seracchioli R et al. 2000, Palomba S et al. 2007, Mais V et al. 1996, Alessandri F et al. 2006, Rosetti A et al. 2001
Større komplikationer ¹ (3 mdr)	45 per 1,000	6 per 1,000 (0 to 112)	OR 0.13 (0.01 to 2.65)	131 (1 RCT)	□□□□ MEGET LAV b,c,h,j,k	Ref. Jin c et al. 2009, Cezar C et al. 2017, Seracchioli R et al. 2000.
Hæmoglobinfall (mean)	1,55 mmol/l	0.66 WMD mmol/l mindre (0.76 - 0.57 mindre)	-	319 (3 RCTs)	□□□□ MODERAT b,c	Ref. Jin c et al. 2009, Cezar C et al. 2017, Seracchioli R et al. 2000, Holzer A et al 2006, Alessandri F et al. 2006
Postoperativ smerte intensitet, Indenfor 6-72 timer postoperativt (mean, VAS score)	5,95	2.26 WMD mindre (2.69 -1.83 mindre)	-	9.68 (2 RCTs)	□□□□ MODERAT b,c	Ref. Jin c et al. 2009, Cezar C et al. 2017, Holzer A et al 2006, Alessandri F et al. 2006

****Risikoen i interventionsgruppen** (og dens 95% konfidensinterval) er baseret på den formodede risiko i sammenligningsgruppen og den relative effekt af interventionen (og dens 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

WMD: Weighted mean difference

GRADE Working Group gradering af evidensens kvalitet:

Høj kvalitet: Yderligere forskning vil med stor sandsynlighed ikke ændre vores tiltro til estimatet af effektens størrelse.

Moderat kvalitet: Yderligere forskning kan have vigtig betydning for vores tiltro til estimatet af effektens størrelse og kan måske ændre estimatet.

Lav kvalitet: Yderligere forskning vil med sandsynlighed have vigtig betydning for vores tiltro til estimatet af effektens størrelse, og vil kunne ændre estimatet.

Meget lav kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet

¹ En eller flere af følgende: Livstruende perioperativ tilstand; risiko for alvorlig funktionel sequelae eller hændelser, der hindrer returnering til arbejdsmarkedet indenfor 3 måneder; større tillægsoperation under den samme eller en anden anæstesi

a. Metaanalyse baseret kun på små observationale studier.

b. Ufuldstændig information om hvordan patienter var valgt til laparotomisk/laparoskopisk indgreb.

c. Manglende blinding kan have ført til bias. Ikke muligt at blinde deltagere eller personale ifht. operativt indgreb.

d. Risiko for uterusruptur ved vaginal fødsel efter laparoskopisk myomektomi muligt underestimeret pga. højere incidens af elektivt sectio efter laparoskopisk myomektomy.

- e. Flere studier manglede detaljeret information om komplikationer under graviditet eller fødsel. Hvor "ingen større obstetriske komplikationer" var noteret, antoges at ingen uterusruptur fandt sted.
- f. Ikke præsenteret kalkuleret heterogenitet.
- g. Der er betydelig heterogenitet ($I^2 > 50\%$).
- h. Bredt konfidensinterval.
- i. Heterogenitet moderat ($I^2 = 44,3\%$), men bred varians af punktestimater over studier og minimal overlap af konfidensintervaller.
- j. Baseret på kun 1 RCT.
- k. Forskel i population: kun infertile patienter i RCT.