

Fertilitet etter embolisering av muskelknuter i livmoren

Jonna Savola



Prosjektoppgave ved det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

5.2.2021

© Jonna Savola

2021

Fertilitet etter embolisering av muskelknuter i livmoren

Jonna Savola

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Myomer i uterus er den vanligste av benigne tumores hos kvinner. Det er estimert at 70-80 % av kvinner utvikler myomer før de blir 50 år. De fleste myomene er asymptomatiske, men cirka 25 % får symptomer som kraftige menstruasjonsblødninger, smerter eller trykkplager i bekkenet.

Embolisering av arteria uterina (uterine artery embolization, UAE) er en av de uterusbevarende metodene som kan brukes i behandlingen av symptomatiske myomer, hvis medikamentell behandling ikke gir tilstrekkelig symptomlindring. Det er fremdeles uklart hvordan UAE påvirker fertiliteten. Derfor er embolisering ikke anbefalt som førstevalg i behandling av kvinner med barneønske.

I denne litteraturstudien har vi kartlagt effekten av UAE på fertiliteten ved å se på hvor mange av kvinner med barneønske eller kvinner som aktivt forsøkte å bli gravide har oppnådd graviditet etter embolisering. I tillegg har vi sett på om kvinnene som ble gravide hadde økt risiko for svangerskapskomplikasjoner og komplikasjoner ved fødsel.

Det ble gjort et litteratursøk i PubMed og Cochrane ved å bruke MeSH-termene «uterine artery embolization», «leiomyoma» eller «uterine neoplasms» og «pregnancy» eller «fertilitet». Vi fant 16 relevante studier med 790 kvinner som hadde barneønske. Blant disse ble det rapportert 373 graviditeter hos 302 kvinner og 91 spontanaborter. Gjennomsnittsalderen blant disse kvinnene var 35,8 år.

Kvinner som har gjennomgått UAE kan ha en grad av subfertilitet og lett økt risiko for spontanabort, men det er uklart om det skyldes embolisering, myomer i seg selv eller andre inngrep på livmoren før graviditetene oppstår. Fødselskomplikasjoner som post partum blødninger og placentamalformasjoner forekommer hyppigere enn i den generelle populasjonen, men kvinnene har ofte flere risikofaktorer som disponerer for disse komplikasjonene og risikoen er fortsatt lav.

Parallelt med denne litteraturstudien har vi laget en protokoll for en studie av kvinner med symptomatiske myomer som fikk UAE på Kvinneklinikken i Oslo 2005-2020. Vi vil kartlegge langtidseffekten av behandlingen samt svangerskapsutfall hos kvinner som hadde barneønske ved emboliseringstidspunkt. Vi vil også gå gjennom MR-bilder av kvinnene for å finne ut om de hadde adenomyoseforandringer i tillegg. Spørreundersøkelsen er klar til å bli utført i 2021.

Abstract

Uterine fibroids are the most common benign tumor in women in reproductive age. It is estimated that 70-80% of women develop fibroids before the age of 50. Most fibroids are asymptomatic, but about 25% experience symptoms such as heavy menstrual bleeding or pelvic pressure and pain.

Uterine artery embolization (UAE) is one of the treatment options for women with symptomatic fibroids wishing to preserve fertility if drug treatment does not provide sufficient symptom relief. It is still unclear how UAE affects fertility. Therefore, embolization is not recommended as the first choice in the treatment of women with unfinished family plans.

In this literature review, we have examined the effect of UAE on fertility by looking at how many women with desire for future pregnancy have conceived after the UAE treatment. In addition, we looked at whether women who became pregnant had an increased risk of complications during pregnancy and delivery.

A literature search was performed in PubMed and Cochrane using the MeSH terms "uterine artery embolization", "leiomyoma" or "uterine neoplasms" and "pregnancy" or "fertility". We found 16 relevant studies with a total of 790 women who desired future pregnancy. There were 373 pregnancies in 302 women and 91 miscarriages. The average age of the women was 35.8 years.

Women who have undergone UAE may have a degree of subfertility and a slightly increased risk of miscarriage, but it is unclear whether this is due to embolization, fibroids themselves or other procedures on the uterus before pregnancies occur. Birth complications such as postpartum hemorrhage and placental malformations occur more frequently than in the general population, but these women have often several predisposing factors for complications and the risk maintains to be low.

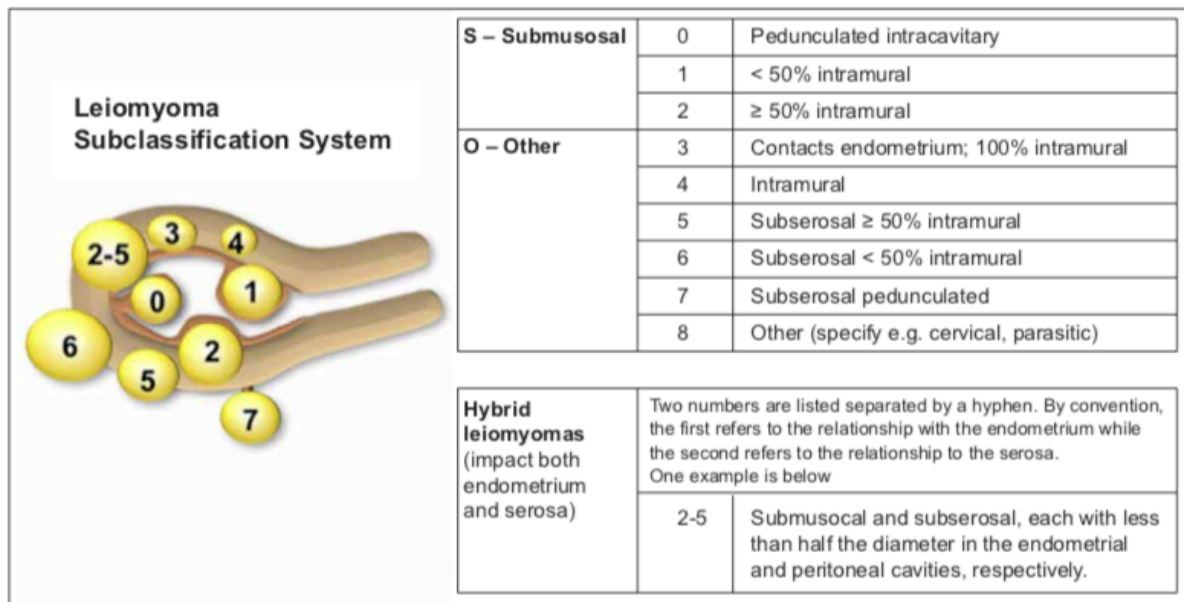
In parallel with this review, we have made a protocol for further study of women with symptomatic fibroids who received UAE at Women's Clinic (Kvinnekliviken) in Oslo University Hospital 2005-2020. The aim of the study is to investigate the long-term effect of the treatment as well as pregnancy outcomes in women who had desire for future pregnancy at the time of embolization. We will also go through MRI images of the women to find out if they had adenomyosis as well. The survey is ready to be conducted in 2021.

Sammendrag	I
Abstract.....	II
Bakgrunn	1
Material og metode	6
Resultater	8
1.1 Randomiserte studier	8
1.2 Prospektive kohortstudier	9
1.3 Oppfølgingsstudier	10
Diskusjon	15
Protokoll for spørreundersøkelse om fertilitet og symptomlindring etter UAE	19
Materiale og metode	19
Rekruttering, inklusjon og eksklusjon av pasienter	20
Dataregistrering og databehandling	20
Statistikk	20
Personer tilknyttet prosjektet og oppgaver	21
Vedlegg.....	22
Litteraturliste	23

Bakgrunn

Muskelknuter (myomer eller leiomyomer) i livmoren (uterus) er den hyppigste form for godartet tumor hos kvinner (1). Angitt forekomst i forskjellige studier varierer fra 4.5 til 68.6% avhengig av aldersgrupper og inklusjonskriterier i studiene (2). I en tverrsnittstudie hadde 15 % av kvinner i aldersgruppe 18-30 år myomer (3). Forekomsten varierer avhengig av blant annet etnisitet og prevalensen øker med alderen. I en ultralydbasert populasjonsstudie har man estimert at opptil 70 % av kaukasiske og over 80 % av afro-amerikanske kvinner utvikler myomer i uterus før 50 års alder (1).

Myomer har sin opprinnelse fra glatte muskelceller i uterusveggen (myometriet), men patogenesen er ukjent (4). Utvikling av myomer påvirkes av genetiske- og miljøfaktorer, kjønnshormoner og vekstfaktorer (4). De fleste myomer gir ikke plager, men noen kan gi symptomer som kraftige menstruasjonsblødninger (menoragi), smerter og/eller trykkplager i bekkenet, hyppig vannlating og smerter ved samleie (dyspareuni) (5). Figur 1 viser en vanlig klassifisering av myomer. De fleste myomer påvirker ikke fertiliteten, men det er holdepunkter for at myomer som har kontakt med livmorhulen (submukøse myomer) kan gjøre det vanskelig å bli gravid og øke risikoen for spontanabort (6, 7). Muskelknuter i livmoren kan også gi økt risiko for andre svangerskaps- og fødselskomplikasjoner slik som for tidlig løsning av morkake, for tidlig fødsel, feilinnstilling av barnet og unormal blødning under og etter forløsningen. (8, 9)



Figur 1. The FIGO leiomyoma subclassification system. (10)

Indikasjoner for behandling er ofte symptomer som kraftige menstruasjonsblødninger (menoragi) og trykkplager, sjeldnere infertilitet eller tidligere svangerskapskomplikasjoner (11). Ved menoragi er første behandlingsvalg medikamentell. Medikamentell behandling som anbefales av Norsk gynekologisk forening for menoragi er traneksamsyre (Cyklokapron®), p-piller og intrauterin spiral

(Mirena®), og NSAIDs. Ulipristal acetat (Esmya®) er en progesteron reseptor antagonist som hos mange kvinner er effektiv både mot menoragi og trykksymptomer, men bruk av medikamentet er pålagt restriksjoner på grunn av sjeldne, men alvorlige tilfeller av leversvikt i forbindelse med bruk. Ved alvorlige trykkplager eller preoperativt kan det brukes GnRH agonister for å redusere størrelsen av myomene, men det er ikke anbefalt som langtidsbehandling på grunn av bivirkninger. GnRH antagonist har gitt gode resultater, men er ennå ikke i bruk på grunn av mangelfull dokumentasjon (12).

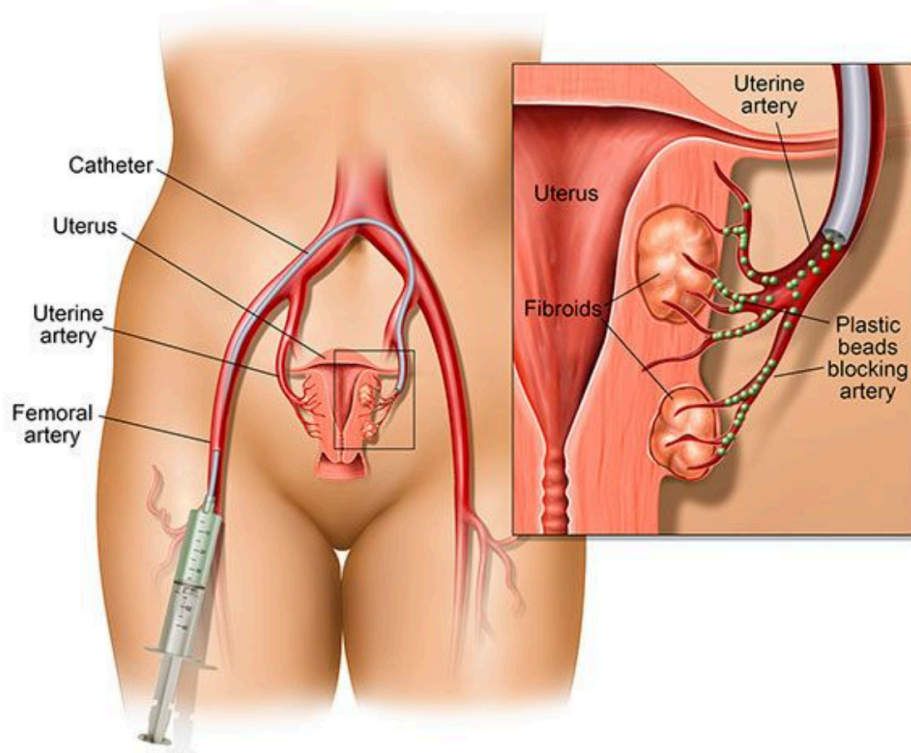
Hvis medikamentell behandling ikke er tilstrekkelig eller det oppstår bivirkninger, er som regel kirurgi alternativet. Dette kan være fjerning av hele livmoren (hysterektomi) eller, hvis man ønsker å bevare fertiliteten, fjerning av selve muskelknutene (myomektomi) (11). Plager fra myomer er blant de vanligste årsaker til hysterektomi og i 2010 ble 45 % av alle hysterektomier i USA utført på grunn av slike plager (11, 13). For kvinner hvor det ikke er aktuelt å bevare fertiliteten er hysterektomi vanligvis anbefalt fremfor myomektomi, da denne har størrekomplikasjonsrisiko (11). I tillegg kan myomvekst forekomme etter myomektomi.

Imidlertid ønsker noen av kvinner ikke kirurgi og spesielt ikke hysterektomi. Hos noen kvinner er det en høy operasjonsrisiko på grunn av komorbiditet og man ønsker derfor å unngå et operativt inngrep. Noen kvinner i fertil alder har en tilstand der det foreligger multiple myomer som ikke er egnet til myomektomi og som ikke responderer på medikamentell behandling. (14).

Disse kvinnene kan få tilbud om forskjellige typer av uterusbevarende myombehandling som tar sikte på å destruere eller redusere muskelknotevevet mens livmoren bevares. Man kan bruke ulike energikilder til å destruere muskelknotevevet (myolyse). Det kan være ved hjelp av radiobølger, elektrisitet, laser, mikrobølger eller frysing (15-18). MR-veiledet eller ultralydveiledet høy intensitet fokusert ultralyd (HIFU) kan også brukes til dette (19). En annen måte å redusere myomvev på, er å stenge blodtilførselen til myomene. Dette kan man gjøre kirurgisk, for eksempel ved laparoskopisk eller bilateral avklemming av hovedarteriene til livmoren (laparoscopic uterine artery occlusion, LUAO) eller radiologisk ved hjelp av embolisering av hovedarteriene (uterine artery embolization, UAE) (20, 21).

UAE er den mest etablerte uterusbevarende behandling utenom myomektomi og har blitt brukt i økende grad etter at metoden ble introdusert i 1995 av Ravina et al (22-24). Arteria uterina springer ut bilateralt fra arteria femoralis og er hovedblodtilførselen til uterus, Ved emboliseringsbehandling legges det et angiografisk veiledet kateter inn i arteria femoralis som gir tilgang til arteria uterina på begge sider. Det injiseres emboliserende agens inn i uterinarteriene. Dette fører til at blodforsyningen til uterus og myomer blokkeres. På grunn av kollateraler mellom de bilaterale uterinarteriene må begge lukkes for at prosedyren skal være effektiv. De vanligste emboliserende agens som brukes er uoppløselige polyvinylalkohol partikler eller tris-acryl gelatin mikrosfærer. Dette er små partikler som trenger langt inn i de små blodkarene. Man kan også bruke større metall coiler som okkluderer blodkarene mere distalt eller oppløselig gelfoam som gir rekanalisering av blodkarene senere. Hvilke

partikler som brukes har ikke vist å ha betydning for emboliseringsresultatene, men størrelsen av partiklene har betydning (25). Uterus blir bevart fordi den har fått tilført blod fra flere andre blodkar enn arteria uterina mens myomene har som regel kun fått tilførsel fra arteria uterina. Når denne tilførselen blir blokkert, fører det til iskemi og nekrose i myomet, som gradvis skrumper etter behandlingen. Maksimal skrumpning oppnås etter 6-12 måneder. Iskemien kan forårsake sterke smerter etter behandling og krever som regel betydelig smertelindring i ett til to døgn (26).



Figur 2. Emboliseringspartikler som blir frigjort fra kateteret og inn i karene som gir blodforsyning til myomet. Hentet fra <https://www.azuravascularcare.com/medical-services/uterine-fibroid-embolization>

Oppfølgingsstudier viser at betydelig reduksjon av menstruasjonsblødninger inntreffer allerede ved første til andre menstruasjin etter behandlingen. Etter fem år hadde 75-97 % fremdeles normale eller små menstruasjonsblødninger og 66-92 % hadde kontroll på trykkplagene (27). 10-20 % fikk tilbakefall eller andre plager innen 5 års oppfølgingstid etter behandlingen og måtte få ny embolisering eller annen behandling (21-23).

UAE gir sjelden alvorlige komplikasjoner. Mindre alvorlige komplikasjoner, ubehag og smerter etter inngrepet er imidlertid vanlige. Postemboliseringsyndrom forekommer hos cirka 15 % av pasienter og innebærer vedvarende smerte, feber, ubehag og kvalme som er så alvorlige at de kan kreve innleggelse. Mer alvorlige komplikasjoner etter embolisering inkluderer kronisk utflod (2-17 %), fødsel av myomer (3-15 %) og sepsis (1-3 %). Dyp venetrombose, lungeemboli eller embolisering av andre organer (nontarget embolization) samt utilstrekkelig embolisering er svært sjeldent (<1%) (27). Noen

av disse komplikasjoner kan en sjelden gang gjøre en hysterektomi nødvendig som sekundær intervensjon, særlig ved blødninger, infeksjoner, økende smerter eller fødsel av myoma etter embolisering (28).

Det er fremdeles uklart hvordan bilateral embolisering av arteria uterina påvirker fertiliteten, men det er holdepunkter at barneønske eller ønske å bevare fertiliteten er ikke en kontraindikasjon for UAE (11, 29, 30).

Nedsatt fertilitet kan oppstå etter inngrepet på grunn av varig amenoré, som er beskrevet hos 20-40 % av kvinner over 45 år og 0-3 % av kvinner under 45 år. Eggstokksvikt og menopause som følge av redusert blodtilførsel til ovariene kan være en årsak. Dette skjer enten ved at emboliseringspartiklene kommer på avveie (nontarget embolisering) og også lukker karforsyningen mellom uterus og ovarier eller grunnet en anatomisk variant, der hovedblodtilførselen til ovariet går via arteria uterina (uteroovariell anastomose) (31). Det er også rapportert at embolisering med påfølgende iskemi kan lede til atrofi av endometriet og manglende menstruasjon uten at det foreligger svikt i ovariene (32).

Embolisering utsetter pasientenes ovarier for stråling og gir en teoretisk risiko for nedsatt ovariefunksjon, hvis ovariene utsettes for høye stråledoser. Ved bruk av forskjellige teknikker har man klart å redusere strålingsdosen ned til 9,5 cGy. Selv ved den gjeldende prosedyren for embolisering er strålingsdosen omtrent 22 cGy som er fortsatt liten sammenlignet med andre standardprosedyrer i radiologiske undersøkelser og gir liten risiko for skade i ovariene. (27, 33)

Andre mulige komplikasjoner etter embolisering som kan påvirke fertiliteten kan være infeksjoner eller inflammasjon som påvirker endometriet og gir kronisk utflod. Infeksjoner i livmor og egglederne kan hindre embryotransport og -implantasjon (34, 35). Mara et al. har vist i sin studie at 41 % av kvinner som ble asymptotiske etter embolisering hadde unormale histologiske funn i endometriet som kunne påvirke fertiliteten (35).

Noen studier har vist høyere forekomst av spontanabort og andre svangerskaps- eller fødselskomplikasjoner etter UAE (36-38). Goldberg et al. fant økt risiko for preterm fødsel og malpresentasjon hos kvinner som har gjennomgått UAE (n=53) sammenlignet med de som har fått myomektomi (n=139). Studien viste ingen signifikant forskjell i risikoen for spontanabort og post partum blødning mellom behandlingsmetodene (36).

I en systematisk oversikt og metaanalyse, som inkluderte 227 graviditeter, fant Homer og Saridogan at spontanaborter var mer enn dobbelt så hyppige hos kvinner med myomer som gjennomgikk embolisering, sammenlignet med dem som ikke hadde fått behandling (35,2 % vs. 16,5 %). Keisersnitt og post partum blødning var mer sannsynlige etter emboliseringen, men ikke andre komplikasjoner som for eksempel vekstretardasjon av fosteret (38). Gruppene var justert for alder og lokalisasjon for myomene, som er sentrale risikofaktorer for spontanabort. En systematisk oversikt av Ghanaati et al. fra 2020 konkluderte at kvinnene har ikke forhøyet risiko for svangerskaps- eller

fødselskomplikasjoner og at alder kan ha betydning for høyere spontanabortrate hos kvinner som har gjennomgått UAE (39).

I tillegg til kraftige menstruasjonsblødninger har pasienter med myomer i noen studier rapportert smerter under menstruasjonen (dysmenoré) som det nest plagsomt av symptomene. Dette mistenker man skyldes adenomyose, som forekommer relativ hyppig samtidig med myomer (40, 41).

Adenomyose er en tilstand der livmorslimhinne har vokst inn i muskelveggen til livmoren.

Symptomene til adenomyose overlapper dels med myomer og det kan noen ganger være vanskelig å skille de to tilstandene ved bildediagnostikk (42). Adenomyose er også assosiert med uheldige svangerskapsutfall og infertilitet (43). Embolisering er i mange tilfeller effektiv mot smerter hos kvinner med både myomer og adenomyose (44-47).

Hensikten med denne litteraturstudien er å få oversikt over fertilitet, svangerskapsutfall og fødselskomplikasjoner etter emboliseringsbehandling av uterusmyomer. Denne studien er del av en retrospektiv studie ved Kvinneklinikken ved Oslo Universitetssykehus, som undersøker fertilitet, svangerskaps- og fødselsutfall etter UAE.

Material og metode

Målet var å finne studier som sammenligner graviditetsutfall etter UAE og myomektomi. Det viste seg å være få studier og derfor ble søket utvidet til å inkludere studier som sammenligner embolisering med myomektomi, annen behandling og ingen behandling.

Et litteratursøk ble gjennomført i PubMed og Cochrane ved å bruke Medical Subject Heading (MeSH) termene «uterine artery embolization», «leiomyoma» eller «uterine neoplasms» og «pregnancy» eller «fertilitet» uten å begrense søket til visse typer studier eller publiseringstidspunkt. Kun studier på engelsk og med full tekst ble inkludert. Disse søkene ga 110 artikler hvorav 85 ble ekskludert basert på tittel og abstrakt. Case reports, studier uten abstrakt og studier uten tilstrekkelig data om graviditetsutfall ble også ekskludert.

Studier og case serier med 15 eller mer pasienter som ønsket å bevare fertiliteten ble inkludert. Det var 3 studier som rapporterte at kvinnene prøvde aktivt å bli gravide eller hadde konkrete planer ved emboliseringstidspunkt. En av studiene skilte kvinner med ønske og bevare fertiliteten ved emboliseringstidspunkt og kvinner med aktivt forsøk i studieperioden og dermed ble denne studien inkludert med kun 9 kvinner som aktivt forsøkte å bli gravide.

Etter dette ble 25 relevante studier igjen hvorav 2 var systematiske oversiktsartikler. Disse ble brukt videre for å finne flere studier ved å gå gjennom referansene og kun originalartikler ble brukt i denne oversikten. Studier der pasienter hadde andre tilstander enn myomer (som for eksempel adenomyose) i tillegg ble ekskludert. Studier fra samme forfattere eller studiegruppe som hadde tidligere publisert rapporter av samme studiepopulasjon ble ekskludert og kun de nyeste resultatene ble brukt. Etter dette ble 16 studier igjen hvorav 2 randomiserte kontrollerte studier (RCT), 2 prospektive kohortstudier, 9 prospektive oppfølgingsstudier, 2 retrospektive oppfølgingsstudier og en retrospektiv kohortstudie. Disse er samlet i tabell 1.

Induserte aborter er ikke tatt med i oversikten, men ble sjekket mot tallene. Abortraten er beregnet basert på spontanaborter uten ektopiske graviditeter og induserte aborter.

Studie, år	Studietype	n	Partikler og partikkelstørrelse (µm)	Gj.snittlig. alder (hele studiepopulasjon /gravide)	Graviditeter	Gravide (antall / %)	Antall fødsler (terminbarn / premature)	Spontanaborter (antall / %)
Manyonda et al, 2020 (48)	RCT	52	Ikke gitt	43,6 / -	10	9 / 17,3 %	6	2 / 20 %
Mara et al., 2008 (49)	RCT	26	TAG >500 (300-900 først)	32,4 / 32,8	17	13 / 50,0 %	5 / 0	9 / 52,9 %
Mara et al., 2012 (50)	prospekt. kohort - LUAO	42	TAG >500	33,1 / 35,4	42	29 / 69,0 %	22 / 1	13 / 34,2 %
Holub et al., 2008 (51)	prospekt. kohort - LUAO	39	TAG >500 (300-900 først)	- / 32,3	28	20 / 51,3 %	10 / 2	14 / 50,0 %
Torre et al., 2017 (52)	prospektiv oppf.	9	TAG >500	34,8 / -	12	8 / 88,9 %	7 / 3	1 / 8,3 %
Torre et al., 2014 (53)	prospektiv oppf.	31	TAG >500	37,3 / -	1	1 / 3,2 %	0 / 0	1 / 100,0 %
Redecha et al., 2013 (54)	prospektiv oppf.	21	PVA 300-500	38,7 / 34,4	7	6 / 28,6 %	6 / 0	1 / 14,3 %
Pisco et al., 2011 (55)	prospektiv oppf.	74	PVA 300-900	- / 36	44	44 / 59,5 %	31 / 2	4 / 10,3 %
Firouznia et al., 2009 (56)	prospektiv oppf.	23	PVA 500-710	31,2 / 33,8	15	14 / 60,9 %	13 / 0	2 / 13,3 %
Kim HS et al., 2008 (57)	prospektiv oppf.	19	PVA / TAG 500-700	36,6 / -	15	12 / 63,2 %	6 / 0	3 / 20,0 %
Pinto Pabón et al., 2008 (58)	prospektiv oppf.	57	TAG >500-1200	39,7 / -	11	10 / 17,5 %	7 / 1	3 / 27,3 %
Pron et al., 2005 (37)	prospektiv oppf.	35	PVA 355-500	43 / 34	24	21 / 60,0 %	14 / 4	4 / 16,7 %
McLucas, 2013 (59)	prospektiv oppf.	44	Ikke gitt	33,4 / -	28	22 / 50,0 %	20 / 3	3 / 10,7 %
Dutton et al., 2007 (60)	retrospektiv kohort - hysterektomi	187	ikke gitt	44 / 38	37	27 / 14,4 %	18 / 1	15 / 40,5 %
Walker et al., 2007 (61)	Retrospektiv oppf.	108	PVA 355-500	- / 37,2	67	51 / 47,2 %	40 / 4	14 / 20,9 %
Bonduki et al., 2011 (62)	retrospektiv oppf.	75	PVA 500-900	34,3 / 34,3	15	15 / 20,0 %	12 (13) / 1	2 / 13,3 %

Tabell 1. Graviditetsutfall og spontanaborter. – SETT INN KILDER RCT = randomised controlled trial, LUAO = laparoscopic uterine artery occlusion, TAG = tris-acryl gelatin microspheres, PVA=polyvinynyl acryl microspheres

Resultater

Vi fant til sammen 790 kvinner med barneønske eller aktivt forsøk å bli gravid, 302 kvinner som ble gravide, 373 graviditeter, 237 fødsel med levende barn og 91 spontanaborter. Gjennomsnittsalderen blant disse kvinnene var 35,8 år.

1.1 Randomiserte studier

Vi identifisert kun to randomiserte studier, der kvinner ble randomisert til enten UAE eller myomektomi og rapporterer graviditetsutfall (48, 49).

Manyonda et al. randomiserte 254 kvinner til enten myomektomi eller UAE. Av disse gjennomgikk 105 kvinner myomektomi og 98 embolisering. Det var 52 kvinner med barneønske i UAE og 48 i myomektomigruppe. 9 kvinner ble gravide etter UAE (17,3%) og det var 10 graviditeter, 6 levende fødte barn, 2 spontanaborter (20 %) og en indusert abort. I myomektomigruppen var det 48 kvinner med barneønske og 5 graviditeter hos 5 kvinner, 4 levende fødte barn og en indusert abort. Gjennomsnittsalderen i hele studiepopulasjon var 43,6 år (38 – 49 år), men det er ikke gitt alder til kvinnene som ble gravide. Selvrapporterte data ble samlet 2 år etter UAE og svarprosent var 81 %. Det var for få graviditeter for å sammenligne UAE og myomektomi (48).

I Mara et al. sin studie 121 kvinner ble randomisert og 26 av 58 kvinner i UAE gruppen hadde barneønske. Det var 17 graviditeter hos 13 kvinner, 9 spontanaborter og 5 fødsler med levende barn. Kvinner var i gjennomsnitt 32,8 år gamle ved graviditet (32,4 år i hele studiepopulasjon) (49).

Studien viste imidlertid at signifikant flere kvinner ble gravide etter myomektomi enn etter UAE (40/78% vs. 26/50 %, $p < 0,05$). Kvinner som ble inkludert hadde ikke fått myomektomi eller embolisering tidligere. Fem av kvinner som ble gravide hadde fått både UAE og deretter myomektomi før de ble gravide, men ble analysert i UAE gruppen.

Det var også signifikant forskjell mellom UAE- og myomektomigruppene i spontanabortrate, henholdsvis 6 av 32 graviditeter (18,6 %) i myomektomigruppen og 9 av 17 graviditeter (52,9%) i UAE gruppen. I hele studiepopulasjonen av 121 pasienter hadde 14,9 % rapportert tidligere spontanaborter og 51 (42,1 %) hadde andre kjente faktorer som årsak til subfertilitet, men det er ikke nevnt hvilke faktorer de var. Ifølge forfattere var disse fordelt likt mellom grupper og hadde ikke betydning for randomisering (49).

Svakhetene i denne studien var at det få kvinner som ønsket å beholde fertiliteten. I tillegg var inklusjonskriteriet for å delta at kvinnene ikke var ferdige med familieplaner, men det er uklart om kvinnene hadde konkrete planer om eller forsøk for å bli gravide i oppfølgingsperioden. Kvinnene var imidlertid ikke randomisert med tanke på graviditetsønske og det var få deltakere som ble gravide. Grunnet liten studiepopulasjon kan en sekundær myomektomi hos 5 kvinner som fikk embolisering ha

betydning. I tillegg hadde kvinner andre årsaker til subfertilitet som påvirker svangerskapsutfall sammenlignet med normalbefolkning.

1.2 Prospektive kohortstudier

Vi identifiserte to prospektive kohortstudier, som begge sammenlignet UAE og laparoskopisk okklusjon av arterier (LUAO) (50, 51).

Mara et al. fulgte opp 100 kvinner derav 42 kvinner i emboliseringsgruppen hadde barneønske. I denne studien fant man 42 graviditeter hos 29 kvinner. Disse graviditetene resulterte i 13 spontanaborter og 23 fødsler med levende barn (50). Gjennomsnittsalderen hos disse kvinnene var 35,4 år da de ble gravide og 33,1 år i hele studiepopulasjon. I LUAO gruppen var det 32 kvinner med 40 graviditeter som førte til 12 spontanaborter og 22 fødsler med levende barn. Gravide kvinner i LUAO gruppen var 34,1 år i gjennomsnitt. De fant ingen signifikant forskjell mellom UAE og LUAO med hensyn til graviditetsutfall (69 % vs. 67 %), fødsler (50 % vs. 46 %) eller spontanabortrate (34 % vs. 33 %).

Kvinnene som ble inkludert hadde gjennomgått tidligere myomektomi eller hadde myomer som ikke var egnet til myomektomi. Tidligere myomektomi kan ha hatt betydning for graviditetsutfall og derfor er det vanskelig å vurdere hva eventuelt en lav graviditetsrate eller høy spontanabortrate skyldes av.

Holub et al. fant imidlertid en signifikant forskjell i spontanabortraten med 56 % i UAE gruppen og 11 % i LUAO gruppen ($p < 0,001$) (51). Graviditetsraten var ikke signifikant forskjellig (51 % vs. 47 %). 39 kvinner med barneønske fikk UAE og det var 28 graviditeter hos 20 kvinner, 14 spontanaborter og 10 fødsler med levende barn. I LUAO gruppen var det 89 kvinner med barneønske hvorav 38 kvinner ble gravide. Det var til sammen 40 graviditeter. Disse førte til 4 spontanaborter og 26 fødsler med levende barn. Gjennomsnittsalderen var ikke signifikant forskjellig, 32,3 år i UAE gruppen og 34,1 år LUAO gruppen. Kvinnene som ble inkludert hadde planer å bli gravide innen 1-3 år etter UAE og graviditetene oppsto innen ett år fra behandlingstidspunkt. I motsetning til Mara et al. sin studie hadde denne forskningsgruppen inkludert kvinner med ubehandlede symptomatiske myomer som ikke hadde fått tidligere kirurgi (51).

Man forventer at kvinner med tidligere behandling og vanskelig behandlingsbare myomer i Mara et al. sin studie skulle ha hatt dårligere svangerskapsutfall enn i studien av Holub et al. Bortsett fra inklusjonskriteriene (tidligere behandling eller ikke) er studiepopulasjonene ganske like i forhold til alder og antall kvinner som forsøkte å bli gravide. Den største forskjellen er oppfølgingstid som er kortere i Holub et al. sin studie enn i studien av Mara et al. (12 måneder vs. 4,2 år i gjennomsnitt). Det blir uklart om det kunne ha vært flere kvinner som ble gravide, hvis oppfølgingstid var lengre.

I Mara og Holub sine studier er spontanabortraten hos kvinner som fikk UAE høyere enn alder av deltagere skulle si (34,2-52,9 %, alder 32,3-35,4 år). Forventet spontanabortrate i aldersgruppen 30-

34 år er 15 % og 25 % ved 35-39 års alder. Andre studier støtter ikke disse funnene og det vekker mistanke om disse studiene fra samme forskningsgrupper kan ha noe skjevhet i utvalget.

1.3 Oppfølgingsstudier

Vi identifiserte 8 prospektive oppfølgingsstudier og 3 retrospektive oppfølgingsstudier i tillegg til en case serie (37, 52-62). Oppfølgingsstudiene etter embolisering viste varierende resultater med hensyn til graviditetsutfall. Det er store variasjoner i graviditets- og spontanabortraten både i de prospektive og retrospektive studier.

Prospektive oppfølgingsstudier

Vi identifiserte 8 prospektive oppfølgingsstudier og en case serie, med totalt 319 kvinner (37, 52-59).

Torre et al. sin studie fra 2017 inkluderte 15 pasienter som var ikke ferdige med familieplaner og som fikk behandling med UAE på grunn av symptomatiske myomer. Innen en 3,5 års oppfølgingstid 8 av 9 (89 %) kvinner med aktivt barneønske oppnådde graviditet i studieperioden (52). Det var til sammen 12 graviditeter hos 8 kvinner, 10 fødsler med levende barn, en spontanabort (8,3%) og en kvinne var fortsatt gravid ved publiseringstidspunkt. Kvinnene var 34,8 år i gjennomsnitt. Inklusjonskriteriene i denne studien var multiple myomer som også var egnet til myomektomi.

Fordelen med denne studien er at de har prøvd å utelukke andre årsaker til subfertilitet, men samtidig var tidligere kirurgi eller behandling for myomer ikke et eksklusjonskriterie. To av kvinnene som fødte hadde tidligere fått hysteroskopisk myomektomi (52). Svakheten med studien er at det var få kvinner og disse funnene derfor ikke kan generaliseres. Denne studien er en av de få som skiller kvinner med ønske om å bevare fertiliteten og kvinner som hadde prøvd aktivt å bli gravide. Graviditetsraten er betydelig lavere, hvis man tar med alle kvinner som ønsket å bevare fertiliteten (9/15, 53 %).

Derimot viser en studie fra 2014 av samme forfattere andre resultater (53). I denne studien med 66 deltagere, hvorav 31 kvinner prøvde aktivt å bli gravide, var det kun en graviditet som førte til spontanabort. Disse kvinnene var noe eldre, 37,3 år i gjennomsnitt. Studien var gjort hos kvinner som hadde tilbakefall av symptomer etter tidligere myomektomi (53).

Den høye gjennomsnittsalderen kan delvis forklare de lave graviditets- og høy spontanabortratene. I tillegg kan inklusjonskriteriene tyder på at disse kvinnene hadde plagsomme myomer som var vanskelige å behandle og dette kan ha hatt virkning på graviditetsutfall.

I en case serie av **Redecha et al.** ble 21 kvinner med barneønske fulgt opp (54). Det var 7 graviditeter hos 6 kvinner (28,6 %), en spontanabort (14,3 %) og 6 fødsler med levende barn. Kvinnene som ble gravide var gjennomsnittlig 34,4 år, mens gjennomsnittsalderen i hele studiepopulasjon var 38,7 år.

I den opprinnelige studiepopulasjonen av 98 kvinner var embolisering i utgangspunktet tiltenkt for kvinner som hadde avsluttet familieplanlegging. Kvinnene med barneønske som likevel ble inkludert var ikke egnet for myomektomi grunnet lokalisasjon av myomer og fikk UAE som alternativ til hysterektomi (54).

Pisco et al. inkluderte 74 kvinner med graviditetsønske (55). Det var 44 graviditeter hos 44 kvinner (59,5 %), 33 fødsler med levende barn og 4 (10,3 %) spontanaborter. 5 graviditeter var fortsatt i gang ved publiseringstidspunkt. Kvinnene var 36 år i gjennomsnitt ved graviditet. Kvinnene ble fulgt opp 4,5 år og alle graviditetene oppsto mellom 4-22 måneder etter embolisering. 6 av kvinnene som fødte hadde tidligere fått myomektomi. 5 kvinner i studiepopulasjonen hadde rapportert tidligere spontanaborter. Gjennomsnittsalderen hos disse kvinnene var 37,8 år. Inklusjons- og eksklusjonskriteriene er ikke nevnt i studien (55).

Firouznia et al. inkluderte 23 kvinner med barneønske fra en større gruppe av kvinner som fikk embolisering for symptomatiske myomer (n=102) (56). Det var 15 graviditeter hos 14 kvinner (60,9 %), 13 fødsler med levende barn og 2 spontanaborter (13,3 %). Kvinnene var 33,8 år i gjennomsnitt når de ble gravide og begge spontanaborter var hos kvinner som var 41 år. Kvinnene ble anbefalt å vente 12 måneder før de prøver å bli gravide og gjennomsnittlig oppfølgingstid var 2 år. Kvinnene ble gravide mellom 2 måneder til 4,5 år etter emboliseringen (56).

Kvinnene hadde gjennomgått MR-undersøkelsen for å finne ut om de hadde adenomyose eller andre tilstander i tillegg til myomer, men det er ikke nevnt funnene av disse undersøkelsene. Studien hadde med få kvinner, men har forholdsvis like resultater med andre studier hos kvinner med lik gjennomsnittsalder.

Kim et al. gjorde en prospektiv studie etter UAE hos kvinner mellom 20 og 39 år med og uten uteroovariale anastomoser (57). Hensikten med studien var å kunne skille om disse anatomiske forskjeller hadde noe å si med tanke på fertiliteten etter behandlingen. Det var 12 av 19 kvinner som lyktes å bli gravide (63 %), totalt 15 graviditeter, 6 fødsler med levende barn og 3 spontanaborter (20 %). I tillegg til spontanaborter var det 5 induserte aborter og en ektopisk graviditet. Gjennomsnittlig alder hos disse kvinnene var 36,6 år. Av alle graviditetene var 8 hos 11 kvinner uten anastomoser (72,7%) og 4 graviditeter hos 8 kvinner med anastomoser (50%) (57).

Svakheten med studien er at den hadde en liten studiepopulasjon og forholdsvis stor andel kvinner hadde en anatomisk variant som kan ha betydning for resultatene.

I en prospektiv oppfølgingsstudie av **Pinto Pabón et al.** med 100 kvinner, ønsket 57 kvinner å beholde fertiliteten etter UAE (58). Det var 11 graviditeter hos 10 kvinner (17,2 %), 8 fødsler med levende barn og 3 spontanaborter (27,3%). Gjennomsnittlig alder ved emboliseringstidspunkt hos de kvinnene som ble gravide var 35 år. Gjennomsnittlig alder i hele studiepopulasjonen var 39,7år. Anbefaling var å vente 6 måneder før graviditetsforsøk (58).

Studien har klart å finne mange kvinner som ønsket fertilitetsbevarende behandling, men det er uklart om disse kvinnene hadde aktivt prøvd aktivt å bli gravide i løpet av oppfølgingstiden. Det er heller ikke gitt gjennomsnittsalderen til hele gruppen kvinner som hadde forsøkt å bli gravide, kun de som oppnådde graviditet. Oppfølgingstid er også noe usikker i denne gruppen fordi den er gitt for hele studiepopulasjonen av 100 kvinner. Pasientene hadde planlagt oppfølging inntil et år etter embolisering, men 8 ble fulgt opp inntil tre år (58). Høy gjennomsnittsalder hos kvinner kan ha betydning for den lave graviditetsraten. Spontanabortraten er litt forhøyet, men det var få graviditeter.

Pron et al. fulgte i en prospektiv multisenterstudie opp 555 kvinner etter embolisering (37). Derav prøvde 35 aktivt å bli gravide. Det resulterte i 24 graviditeter hos 21 kvinner (60 %), 18 levende fødte barn og 4 spontanaborter (16,7 %). Kvinner som forsøkte å bli gravide var i gjennomsnittet 34 år gamle og gjennomsnittsalderen i hele studiepopulasjonen var 43 år (37).

Svakheten med denne studien er et lite antall kvinner til tross for en stor populasjon av kvinner som fikk UAE. Data var tilgjengelig fra 91 % av kvinner etter ett år og 84 % av kvinner etter to år.

McLucas inkluderte 44 kvinner med barneønske og alder under 40 år ved emboliseringstidspunkt (1996-2010) (59). Man fant 28 graviditeter hos 22 kvinner (50 %), 23 levende fødte barn og tre spontanaborter (10,7 %). En kvinne var fortsatt gravid ved publiseringstidspunkt (og det er uklart hvordan det gikk med en av graviditetene.) Kvinnene som ble gravide var i gjennomsnitt 33,4 år (26-40 år). Tiden fra embolisering til graviditet varierte mye og var mellom 13 måneder og 9 år ved første graviditet (59).

Denne studien har rapportert de lengste tidene fra embolisering til graviditet og viser at det er fordelene med å følge opp kvinner over lengre perioder.

Retrospektive oppfølgingsstudier

Vi identifiserte 3 retrospektive oppfølgingsstudier, med totalt 210 kvinner (60-62).

Walker et al. fulgte en gruppe pasienter over flere år og publiserte flere rapporter om graviditet hos kvinner som har fått embolisering for symptomatiske myomer (61, 63-65). I den siste studien har de vurdert MR-bilder av kvinner som hadde blitt gravide (61). Av en studiepopulasjon på cirka 1200 pasienter ble 108 kvinner med barneønske inkludert i en studie (61). Det var 67 graviditeter hos 51 kvinner (47,2 %), 44 fødsler med levende barn og 14 spontanaborter (20,9 %). Gjennomsnittlig alder ved graviditet var 36,2 år og 37,2 år i hele studiepopulasjonen. (61) Indikasjoner og inklusjonskriteriene for embolisering ble presentert i en tidligere studie fra samme forfattere og var symptomatiske myomer som ikke var egnet til myomektomi eller krevde hysterektomi (63).

Denne studien har den aller største antall graviditeter og fødsler av studier som ble inkludert. Fordelen med denne studien er at de har klart å finne så mange kvinner som hadde barneønske, men det er klart at noen kan ha blitt mistet i oppfølging. Dette kan ha betydning for den lave graviditetsraten.

Dutton et al. har rapportert i en retrospektiv multisenterkohortstudie at kun 27 av 187 (14,4%) kvinner med aktivt eller uavklart barneønske ble gravide etter UAE (60). Indikasjon for behandling med UAE er ikke angitt. Det ble rapportert totalt 37 graviditeter, 19 levende fødte barn og 15 spontanaborter (40,5 %). Kvinnene som ble gravide var i gjennomsnitt 38 år og gjennomsnittlig alder i hele studiepopulasjonen var 44 år. Gjennomsnittlig tid fra embolisering til kvinnene ble gravide var 3 år (60).

Det er usikkert om alle kvinnene prøvde aktivt å bli gravide siden det også var kvinner med uavklart barneønske som ble inkludert. Dette sammen med høy alder i studiepopulasjonen kan forklare at få kvinner ble gravide. Alderen til de gravide kvinnene kan ha hatt stor betydning for den høye spontanabortraten.

Bonduki et al. publiserte en studie der 75 kvinner med barneønske hadde prøvd å bli gravide i et eller annet tidspunkt i løpet av en 3,5 års oppfølgingstid (62). Det var 15 graviditeter hos 15 kvinner (20,0 %), 13 levende fødte barn og 2 spontanaborter (13,3 %). Gjennomsnittsalderen hos gravide og i hele studiepopulasjonen av 187 kvinner var 34,3 år. Kvinner med symptomatiske myomer ble inkludert og adenomyose var et eksklusjonskriterie (62).

Andre svangerskaps- og fødselskomplikasjoner i tillegg til spontanaborter

Svangerskapskomplikasjoner og komplikasjoner ved fødsel er samlet i tabell 2. Definisjon for prematur fødsel i alle studiene var fødsel før uke 37.

Flere av studiene rapporterer om placentamalformasjoner, placentaretensjon og post partum blødninger uten kjent årsak (Tabell 2) (49-51, 54-56, 62, 65).

I studien fra Pron et al. ble det i 3 av de 24 graviditetene oppdaget placentamalformasjoner (en placenta accreta og to placentae previae) som førte til post partum blødning (37). Bonduki et al. dokumenterte at av 13 fødsler hadde 2 kvinner placenta accreta som begge førte til post partum blødninger (62). Redecha et al. fant også en fastsittende placenta som hadde festet seg ved et intramuralt myom (54).

I Holub et al. og Torre et al. sine studier var andelen av premature fødsler stor i henhold til alle fødslene i disse studiene (51, 52).

Walker et al. (2007) har rapportert det en kvinne som fikk livmorsruptur, men dette var lokalisert til tidligere arr fra keisersnitt (61). Studiegruppen har publisert komplikasjoner tidligere i en annen studie med den samme gruppen av kvinner. I denne studien hadde de med 27 terminfødsler og seks premature fødsler (65). Disse er inkludert i tabell 2.

	Terminfødsler	Premature	Komplikasjoner	Annet
Manyonda et al., 2020 (48)	6	?	Ikke gitt	
Mara et al., 2008 (49)	5	-	1 PPH 1 ektopisk graviditet	
Mara et al., 2012 (50)	22	1	1 placenta accreta	1 PE, prematur var tvillingsfødsel 18 keisersnitt
Holub et al., 2008 (51)	8	2	1 PPH 1 placenta previa 2 feilinnstillinger 1 barn med lav fødselsvekt 1 ektopisk graviditet	1 PE 8 keisersnitt
Torre et al., 2017 (52)	7	3	1 PPROM 1 feilinnstilling 1 barn med lav fødselsvekt	1 HELLP-syndrom 4 keisersnitt
Torre et al., 2014 (53)	0	-	-	-
Redecha et al., 2013 (54)	6	0	1 faststittende placenta 1 feilinnstilling	1 keisersnitt
Pisco et al., 2011 (55)	31	2	2 placentae previae 1 dødfødsel 5 barn med lav fødselsvekt	22 keisersnitt
Bonduki et al., 2011 (62)	12 (13)	1	2 placentae accreta (og PPH) 1 barn med lav fødselsvekt 1 PPROM	1 PE 1 tvillingfødsel 13 keisersnitt
Firouznia et al., 2009 (56)	13	0	1 PPH (fastsittende placenta) 1 barn med lav fødselsvekt	13 keisersnitt
Kim et al., 2008 (57)	6	-	1 ektopisk graviditet	5 keisersnitt
Pinto Pabón et al., 2008 (58)	7	1	-	1 PE (samme som prematur) 4 keisersnitt
Walker et al., 2007 * (61, 65)	40	4	2 dødfødsler 6 PPH* 2 placentae previae* 1 barn med lav fødselsvekt* 3 PPROM (2 sammen med annen patologi) * 1 livmorrupstur	1 HELLP-syndrom 27 keisersnitt
Dutton et al., 2007 (60)	18	1	2 ektopiske graviditeter	15 keisersnitt
Pron et al., 2005 (37)	14	4	1 placenta accreta (+PPH) 2 placentae previae 1 feilinnstilling 1 barn med lav fødselsvekt	5 keisersnitt
McLucas, 2013 (59)	20	3	-	1 PE 17 keisersnitt

Tabell 2. Svangerskaps- og fødselskomplikasjoner. PPH=post partum hemorrhage, PE=preeklampsi, PPROM=preterm premature rupture of membranes, PROM=prelabor rupture of membranes.

*samme forskningsgruppe har rapportert komplikasjoner i en studie fra 2006

Diskusjon

I lys av disse studiene ser det ut som det kan være vanskeligere å bli gravid etter gjennomgått UAE sammenlignet med den generelle populasjonen uten myomer. Det som er uklart er om det skyldes av alder, selve myomer, embolisering eller annen behandling noen av disse kvinnene har gjennomgått, eller en kombinasjon av disse faktorene. Den randomiserte studien av Mara et al. tyder på at myomektomi kan være bedre enn embolisering som behandling av symptomatiske myomer hos kvinner med barneønske, men svakhetene i studien gjør funnene usikre og det trengs flere randomiserte studier for å klargjøre dette.

Cirka 90 % av kvinnene (parene) i normalbefolkningen som aktivt forsøker å bli gravide blir gravide i løpet av tolv måneder. Sannsynligheten for å bli gravid i løpet av en menstruasjonssyklus eller med andre ord evnen til å oppnå graviditet (fekundabilitet) er størst den første måneden etter begynt forsøk og minker deretter jevnt til cirka 5 % i slutten av det første året med forsøk (66). I følge Dunson et al. er sannsynligheten å bli gravid hos kvinner på gitt dag i en menstruasjonssyklus 55 % ved 19-26 års alder, 40 % ved 27-34 års alder og 30 % hos kvinner i aldersgruppen 35-39 år (67). Også ifølge Taylor er sannsynligheten for å bli gravid i 35-39 års alder omtrent halvparten av det som det er hos kvinner i 19-26 års alder. Naturlig kumulativ rate for graviditet hos kvinner 35-39 år er rundt 60 % etter det første året og 85 % etter to år med forsøk (66)

Gjennomsnittlig graviditetsrate i studiene som ble inkludert i denne oversikten er 45,6 % for gjennomsnittsalderen 35,2 år hos kvinner som hadde barneønske ved emboliseringstidspunkt. Alle studier bortsett fra en har rapportert lavere graviditetsrate enn forventet i denne aldersgruppen (0-69 %). Den eneste studien som nådde samme ratene som normalbefolkningen etter to år med forsøk i aldersgruppen 35-39 år var Torre et al. sin studie fra 2017 (52). I studien av Bonduki et al. er graviditetsraten en av de laveste rapporterte og den eneste som ikke kan forklares av alderen til kvinnene som forsøkte (62).

Kvinner som får UAE er ofte i slutten av sin fertile alder på grunn av at myomer er en tilstand som utvikles med årene. Dette leder til en naturlig reduksjon i antall kvinner som lykkes i å bli gravid etter embolisering. De studiene som rapporterte laveste graviditetsrater var de som hadde kvinner med høyere alder.

Som nevnt tidligere er naturlig kumulativ rate for graviditet i denne aldersgruppen (gjennomsnittsalder 35,2 år) hos normalbefolkningen 85 % etter to år med forsøk og sannsynligheten å bli gravid er størst de første månedene med forsøk. Dermed forventer man høyere graviditetsrater enn det som var rapportert i disse studiene. De fleste studiene som ble inkludert i denne oversikten har oppfølgingstid på to år eller mer. Det var anbefalt å vente 3 til 12 måneder etter emboliseringen før man prøver å bli gravid. Den generelle anbefalingen er å vente seks måneder for å oppnå full effekt av embolisering og tilheling av vevskader i livmoren (51). Det er usikkert om de studiene som hadde oppfølgingstid på 12-24 måneder kunne ha hatt flere graviditeter, hvis kvinnene hadde blitt fulgt opp lengre.

Ulempen med en relativt kort oppfølgingstid er at de yngste av kvinnene kan bli gravide flere år etter gjennomgått behandling. Kvinner som ønsker å bevare fertiliteten har ikke nødvendigvis konkrete planer og det kan være flere faktorer som påvirker tidspunktet de blir gravide. I denne oversikten oppstår graviditetene mellom 2 måneder og 9 år etter UAE.

UAE er blitt brukt lenge ved blødninger etter forløsning. Studiene viser høyere fertilitetsrater hos kvinner som har fått embolisering for behandling av post partum blødninger enn de som har blitt behandlet for myomer. En forklaring kan være at kvinnene var yngre enn de som fikk embolisering på grunn av symptomatiske myomer. Mohan et al. har skrevet en systematisk oversikt som samler resultatene fra flere studier på fertilitet og graviditet etter UAE for myomer og post partum blødning. I gruppen som fikk embolisering post partum har de funnet en kumulativ graviditetsrate på 87,2 % og kvinnene var noe yngre (27-35 år) (68). En annen forklaring for høyere graviditetsrate ved embolisering for post partum blødning kan være at det brukes andre emboliseringsagens (Gelfoam) som gir rekanalisering av arteria uterina etter relativt kort tid (69).

Det er ikke alltid klart hvor aktivt kvinnene prøvde å bli gravide. Det er har betydning om kvinnene ønsker å bevare fertiliteten eller om de konkret forsøker å bli gravide som Torre et al. sin studie viste (52). To av de prospektive studier har prøvd å inkludere kun kvinner som aktivt forsøkte å bli gravide, men dette har gitt varierende resultater (51, 52).

Disse studiene har behandlet studiepopulasjonene som en stor gruppe av kvinner i fertil alder og har ikke tatt hensyn til forskjellige aldersgrupper. Det hadde vært interessant å finne ut om svangerskapsutfall og spontanabortrate er ulike i aldersgruppene over og under 35 år.

Spontanabortraten i normalbefolkningen er estimert å være 12 % hos kvinner under 30 år, 15 % ved 30-34 års alder, 25 % ved 35-39 års alder, 51 % hos kvinner i aldersgruppen 40-44 år og 93 % hos kvinner i alderen 45 år og over (70). I denne oversikten er gjennomsnittlig spontanabortrate 28,7 % og kvinnene som ble gravide var 35,8 år i gjennomsnitt. Spontanabortraten blant disse studiene varierer mye, men variasjonen kan delvis forklares med forskjellig gjennomsnittsalder av inkluderte kvinner. Det er tre studier som har relativt høye spontanabortrater i forhold til alder. Alle disse studier er fra samme gruppe av forfattere (Holub og Mara), men vi har ikke klart å finne mulige forskjeller i inklusjonskriterier mellom disse og andre studier.

Myomer i seg selv kan ha betydning for implantasjon, festning av placenta og graviditet (6, 7). Spesielt kvinner med flere myomer er mer utsatt for spontanabort (71). Ofte har disse kvinnene i utgangspunktet høyere risiko for spontanabort også før embolisering.

Prevalensen for placenta previa er rapportert å være 4 per 1000 graviditeter, men forekomsten varierer mellom regioner (72, 73). Prevalensen for placenta accreta er rundt 0,17 % (74). Forekomsten av både placenta previa og accreta har økt i takt med økende antall keisersnitt som er det viktigste av risikofaktorene. I tillegg faktorer som økt maternell alder, tidligere abort, tidligere kirurgi og etnisitet

(ikke hvit) har betydning (72-75). Disse er også risikofaktorer for å utvikle myomer (alder, etnisitet) eller faktorer som noen av kvinnene som fikk embolisering har fra før.

I denne studien var forekomsten av placenta previa 3 % (7 av 237 fødsler) og placenta accreta 1,7 % (4 av 237 fødsler). Dette betyr cirka 10 ganger høyere risiko for disse placentamalformasjoner, men kvinnene hadde også andre risikofaktorer og risikoen blir fortsatt lav.

Holub et al. og Torre et al. fant en høy andel premature fødsler, men andre studier med større populasjoner i denne oversikten støtter ikke disse funnene. Begge studier var med få kvinner og funnene kan ikke generaliseres (51, 52).

I denne oversikten har vi bestemt å ikke konsentrere på keisersnitt. Det kan være store regionale variasjoner i forekomsten. I tillegg kan andre faktorer som for eksempel behandlerens anbefalinger, pasientens ønske eller sykehusets kultur når det gjelder indikasjoner for keisersnitt ha betydning.

Styrker og svakheter med denne studien

Utfordringen i denne oversikten var at de fleste studiene har få pasienter. Når resultatene er presentert som gjennomsnitt av det som ble rapportert i inkluderte studiene, får små studier med avvikende resultater mye betydning. Også de største studiene med mange emboliseringspasienter har ikke klart å rekruttere så mange kvinner på grunn av at UAE ofte ikke er anbefalt behandling for kvinner med barneønske.

Mange kvinner har fått myomektomi eller annen behandling før UAE og det er vanskelig å vurdere hva en mulig subfertilitet eller graviditetskomplikasjoner skyldes. Fjerning av myomer som egner seg til hysteroskopisk myomektomi har vist seg å ha positiv effekt i å oppnå graviditet, men det er uklart om myomektomi påvirker forekomsten av spontanabort (76). Noen kvinner fikk annen behandling for myomer etter UAE før de ble gravide. Alle studier har inkludert kvinner med barneønske, men i en del av studier er det som det eneste alternativet til hysterektomi på grunn av myomer som ikke egner seg til myomektomi. Dette kan være enten etter anbefaling fra henvisende lege eller pasienten selv kan ha ønsket behandlingen fremfor hysterektomi. I denne oversikten har vi inkludert både studier som inkluderte kvinner med myomer som egner seg til myomektomi og studier der UAE er alternativet til hysterektomi. En nærmere analyse om myomenes lokasjon, mengde eller alvorlighetsgrad kan være nyttig, men ble ikke tatt hensyn til i denne oversikten.

Forsøket på å utelukke andre årsaker til nedsatt fertilitet eller svangerskapskomplikasjoner var ikke helt vellykket. De fleste studiene har ikke dokumentert bakgrunnsdata om kvinner som fikk UAE.

I denne oversikten har vi gått nøye gjennom studiene for å unngå overlapp av inkluderte studier og dermed dobbelt rapportering og skjevheter i svangerskapsutfall. Vi har funnet studier som både rapporterer svangerskapsutfall og komplikasjoner.

Fordelen med å inkludere retrospektive studier i denne sammenhengen er at de inkluderer data over flere år da tiden fra UAE til graviditet kan ta tid. De retrospektive studiene som ble inkludert har relativt høye svarprosjenter (70-91 %).

Som konklusjon kan man si at kvinnene som har fått embolisering har noe nedsatt fertilitet, men det er holdepunkter for at gjennomgått UAE ikke er den eneste faktoren. Kvinner som har blitt gravide etter embolisering kan ha lett økt risiko for spontanabort enn andre kvinner i samme aldersgruppe (27,8 % vs. 25 %). Det er usikkert om man er mer utsatt for andre svangerskaps- og fødselskomplikasjoner etter embolisering, men disse kvinnene har ofte andre risikofaktorer for placentamalformasjoner i tillegg og må derfor få ekstra oppfølging i graviditet.

Protokoll for spørreundersøkelse om fertilitet og symptomlindring etter UAE

Denne litteraturstudien og oversikten er lagt som en del av en større retrospektiv studie av resultatene etter emboliseringsbehandling av myomer ved Kvinneklinikken ved Oslo Universitetssykehus. Parallelt med det foreliggende arbeidet er det planlagt en kvalitetsstudie basert på data fra pasientjournaler og spørreskjema. 226 kvinner som ble behandlet ved Oslo universitetssykehus med embolisering av arteria uterina på indikasjonen symptomatiske myoma uteri i perioden fra 2005 til 2020 skal kontaktes med spørreskjema.

Hovedendepunkt for studien er antall fødsler med levende barn etter uke 24 hos kvinner som har gjennomgått embolisering.

Sekundærendepunkter for studien er:

- Svangerskapsutfall: Antall graviditeter, spontanaborter, dødfødsler og svangerskapskomplikasjoner,
- Symptom-endringer: Behandlingens effekt på blødninger og smerter
- Behov for ytterligere behandling senere
- Komplikasjoner til behandlingen inklusive lav alder ved menopause (dvs før forventet gjennomsnittlig menopause 52-53 år).

I tillegg vil man gjennomføre re-gransking av MR-bilder med tanke på forekomst av adenomyose, samt sammenhengen av smerter med adenomyose, Studien er meldt til Personvernombudet ved OUS. Vurderingsfremlegging hos Regional Etisk Komite (REK) resulterte i at studien ikke er søknadspliktig.

Materiale og metode

Retrospektiv studie basert på data fra pasientjournaler og spørreskjema. Kvinner som ble behandlet ved OUS med embolisering av arteria uterina på indikasjonen myoma uteri fra desember 2000 til og med desember 2018 kontaktes på telefon og blir spurt om tillatelse til å sende e-post om samtykkeskjema og spørreskjema via Nettskjema. Hvis ønskelig kan samtykkeskjema og spørreskjema sendes som papirversjoner i post. Pasientene gir sitt samtykke ved å signere samtykkeskjemaet i Nettskjema eller ved å sende inn samtykkeskjemaet i posten.

Rekruttering, inklusjon og eksklusjon av pasienter

Alle kvinner som ble behandlet ved OUS med embolisering av arteria uterina på indikasjonen myoma uteri fra 2005 til 2020 blir inkludert. Kvinner som ikke leser eller skriver norsk eller kvinner som ikke ønsker å delta blir ekskludert.

Dataregistrering og databehandling

Helseopplysningene som blir registrert i denne oppfølgingsstudien med selvrapporterte symptomdata 1-16 år etter behandling er alder, høyde og vekt (BMI), menstruasjonsforhold (inkludert menopause, dvs dato for siste menstruasjon), bruk av hormoner, tidligere behandling for muskelknuter, grunn til behandling (symptomer) og når pasienten ble behandlet. I tillegg registreres opplysninger om komplikasjoner, graviditeter og ønske om å bli gravid. Opplysninger om etnisitet vil bli registrert i form av hvilken verdensdel kvinnen selv angir at hun kommer fra. I tillegg vil det bli registrert data fra ultralyd og MR-undersøkelsen som ble utført før og etter myom-emboliseringen, hva slags plager pasienten har hatt før og etter emboliseringen.

Alt innsamlet data skal aidentifiseres og bli lagt inn en database i TSD (Tjenester for Sensitive Data). Kodene som knytter navn og personnummer til pasientnummer i databasen skal oppbevares i en egen forsknings fil (Medinsight). Selve resultatene vil bli presentert på gruppenivå gjennom publikasjoner, dvs de vil fremstå som anonyme for leser av artiklene og pasientene vil ikke kunne kjenne seg igjen.

Statistikk

Bearbeidet data skal bli presentert som gjennomsnitt for normalfordelt data og som median for ikke normalfordelt data. Det skal brukes en to-sidet t-test for normalfordelt kontinuerlig data for å teste om det er statistisk signifikant forskjell mellom grupper. Hvis dataene ikke er normalfordelte, skal det brukes Wilcoxon-Mann-Whitney test. For parete data, skal det brukes Wilcoxon signed rank test eller to-sidet t-test. For kategoriske data skal det brukes Chi square-test. Det brukes 95 % konfidensintervall eller 0.05 signifikansnivå ($p < 0.05$) for alle tester.

Sannsynligheten for å bli gravid eller føde barn skal angis for hele populasjonen og i populasjonen som ønsket barn. Sannsynligheten for komplikasjoner i graviditeten/fødsel skal presenteres i populasjonen som ble gravid eller fødte. Sannsynligheten for lindring av dysmenoré, dyspareuni eller menoragi skal presenteres for hele populasjonen. Alder ved menopause etter emboliseringen skal presenteres i gjennomsnitt i den gruppen som ikke lenger har menstruasjon og det ikke finns en annen grunn til opphørt menstruasjon.

Forankring av studien:

Studiedeltakelse baseres på pasientsamtykke enten via Nettskjema eller i form av tilbakesending av spørreskjema. Studien er en klinisk kvalitetssikring av gjennomført behandling og REK har vurdert at

prosjektet er ikke fremleggingspliktig. Studien er meldt til Personvernombudet ved Oslo Universitetssykehus.

Studien er internt forankret ved avdelingsleder Gynekologisk avdeling Miriam Nyberg OUS; etter bistand og råd fra forskningsleder Annetine Staff i tillegg til Avdelingsleder Gunnar Sandbæk ved Avdeling for radiologi og nukleærmedisin, OUS.

Personer tilknyttet prosjektet og oppgaver

- Prosjektleder Kirsten Hald (PhD, overlege) er ansvarlig for registeret og av indentifisering/kodeliste for pasientopplysninger, hovedveileder i medisinstudentens prosjektoppgave
- Studielege 1 Tina Tellum (lege, stipendiat) veileder medisinstudent med prosjektoppgaven, kvalitetssikring av data
- Studielege 2 Nils Einar Kløw (professor UiO) er kontaktperson/biveileder tilknyttet UiO iht. prosjektoppgaven
- Studiemedarbeider Jonna Savola (stud.med. UiO) skal samle og bearbeide data til bruk

Vedlegg

Vedlegg 1. Samtykke, Fertilitet og symptomlindring etter embolisering av muskelknuter i livmoren

Vedlegg 2. Spørreskjema, Fertilitet og symptomlindring etter embolisering av muskelknuter i livmoren

Litteraturliste

1. 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):100-7.
2. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG.* 2017;124(10):1501-12.
3. Marsh EE, Ekpo GE, Cardozo ER, Brocks M, Dune T, Cohen LS. Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18-30 years old): a pilot study. *Fertil Steril.* 2013;99(7):1951-7.
4. Elizabeth A Stewart M, Shannon K Laughlin-Tommaso, MD. Histology and pathogenesis of uterine leiomyomas (fibroids): UpToDate; 2017 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/histology-and-pathogenesis-of-uterine-leiomyomas-fibroids?topicRef=5486&source=see_link].
5. Buttram VC, Jr., Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril.* 1981;36(4):433-45.
6. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1215-23.
7. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2010;25(2):418-29.
8. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(4):357-66.
9. Exacoustòs C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1993;82(1):97-101.
10. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(1):3-13.
11. Stewart EA. Overview of treatment of uterine leiomyomas (fibroids) UpToDate; 2017 [updated 30.11.2017; cited 2018 30.05]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-of-uterine-leiomyomas-fibroids?csi=8629da55-de95-4cd2-b655-6d9f48250993&source=contentShare>.
12. Hald K, Engelsen, I. B., Majak, G. Norsk gynekologisk forening: Veileder i gynekologi (2015) 2015 [Available from: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/a5d7370e547a4198900ada248f77a6cb/myoma-uteri.pdf>].
13. Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, Ananth CV, Lewin SN, Lu YS, et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1):233-41.
14. Koh J, Kim MD, Jung DC, Lee M, Lee MS, Won JY, et al. Uterine artery embolization (UAE) for diffuse leiomyomatosis of the uterus: clinical and imaging results. *Eur J Radiol.* 2012;81(10):2726-9.
15. Goldfarb HA. Myoma coagulation (myolysis). *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2000;27(2):421-30.
16. Visvanathan D, Connell R, Hall-Craggs MA, Cutner AS, Bown SG. Interstitial laser photocoagulation for uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(2):382-4.

17. Zupi E, Piredda A, Marconi D, Townsend D, Exacoustos C, Arduini D, et al. Directed laparoscopic cryomyolysis: a possible alternative to myomectomy and/or hysterectomy for symptomatic leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(3):639-43.
18. Brucker SY, Hahn M, Kraemer D, Taran FA, Isaacson KB, Kramer B. Laparoscopic radiofrequency volumetric thermal ablation of fibroids versus laparoscopic myomectomy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;125(3):261-5.
19. Cheung VYT. High-intensity focused ultrasound therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;46:74-83.
20. Faustino F, Martinho M, Reis J, Aguas F. Update on medical treatment of uterine fibroids. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;216:61-8.
21. Hald K, Noreng HJ, Istre O, Klow NE. Uterine artery embolization versus laparoscopic occlusion of uterine arteries for leiomyomas: long-term results of a randomized comparative trial. *J Vasc Interv Radiol.* 2009;20(10):1303-10; quiz 11.
22. Scheurig-Muenkler C, Koesters C, Powerski MJ, Grieser C, Froeling V, Kroencke TJ. Clinical long-term outcome after uterine artery embolization: sustained symptom control and improvement of quality of life. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24(6):765-71.
23. Moss JG, Cooper KG, Khaund A, Murray LS, Murray GD, Wu O, et al. Randomised comparison of uterine artery embolisation (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5-year results. *BJOG.* 2011;118(8):936-44.
24. Ravina JH, Herbretreau D, Ciraru-Vigneron N, Bouret JM, Houdart E, Aymard A, et al. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet.* 1995;346(8976):671-2.
25. Das R, Champaneria R, Daniels JP, Belli AM. Comparison of embolic agents used in uterine artery embolisation: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(5):1179-90.
26. Goodwin SC, Spies JB. Uterine fibroid embolization. *N Engl J Med.* 2009;361(7):690-7.
27. Dariushnia SR, Nikolic B, Stokes LS, Spies JB. Quality Improvement Guidelines for Uterine Artery Embolization for Symptomatic Leiomyomata. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(11):1737-47.
28. Goodwin SC, Spies JB, Worthington-Kirsch R, Peterson E, Pron G, Li S, et al. Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the FIBROID Registry. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):22-33.
29. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(12).
30. Karlsten K, Hrobjartsson A, Korsholm M, Mogensen O, Humaidan P, Ravn P. Fertility after uterine artery embolization of fibroids: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(1):13-25.
31. Razavi MK, Wolanske KA, Hwang GL, Sze DY, Kee ST, Dake MD. Angiographic classification of ovarian artery-to-uterine artery anastomoses: initial observations in uterine fibroid embolization. *Radiology.* 2002;224(3):707-12.
32. Tropeano G, Litwicka K, Di Stasi C, Romano D, Mancuso S. Permanent amenorrhea associated with endometrial atrophy after uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2003;79(1):132-5.
33. Tse G, Spies JB. Radiation exposure and uterine artery embolization: current risks and risk reduction. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2010;13(3):148-53.
34. Agdi M, Valenti D, Tulandi T. Intraabdominal adhesions after uterine artery embolization. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(5):482.e1-3.
35. Mara M, Horak P, Kubinova K, Dundr P, Belsan T, Kuzel D. Hysteroscopy after uterine fibroid embolization: evaluation of intrauterine findings in 127 patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38(5):823-31.

36. Goldberg J, Pereira L, Berghella V, Diamond J, Daraï E, Seiner P, et al. Pregnancy outcomes after treatment for fibromyomata: uterine artery embolization versus laparoscopic myomectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):18-21.
37. Pron G, Mocarski E, Bennett J, Vilos G, Common A, Vanderburgh L. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicenter trial. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):67-76.
38. Homer H, Saridogan E. Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage. *Fertil Steril.* 2010;94(1):324-30.
39. Ghanaati H, Sanaati M, Shakiba M, Bakhshandeh H, Ghavami N, Aro S, et al. Pregnancy and its Outcomes in Patients After Uterine Fibroid Embolization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(8):1122-33.
40. Boer B, Wallwiener M, Rom J, Schoenfisch B, Brucker SY, Taran FA. Differences in the clinical phenotype of adenomyosis and leiomyomas: a retrospective, questionnaire-based study. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(6):1235-9.
41. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrellos D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Hum Reprod.* 2012;27(12):3432-9.
42. Shrestha A, Shrestha R, Sedhai LB, Pandit U. Adenomyosis at hysterectomy: prevalence, patient characteristics, clinical profile and histopathological findings. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2012;10(37):53-6.
43. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li TC, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(5):592-632.
44. Volkers NA, Hehenkamp WJ, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 2 years' outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):519.e1-11.
45. Di Stasi C, Cina A, Rosella F, Paladini A, Amoroso S, Romualdi D, et al. Uterine fibroid embolization efficacy and safety: 15 years experience in an elevated turnout rate center. *Radiol Med.* 2018;123(5):385-97.
46. Salehi M, Jalilian N, Salehi A, Ayazi M. Clinical Efficacy and Complications of Uterine Artery Embolization in Symptomatic Uterine Fibroids. *Glob J Health Sci.* 2015;8(7):245-50.
47. de Bruijn AM, Smink M, Hehenkamp WJK, Nijenhuis RJ, Smeets AJ, Boekkooi F, et al. Uterine Artery Embolization for Symptomatic Adenomyosis: 7-Year Clinical Follow-up Using UFS-Qol Questionnaire. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(9):1344-50.
48. Manyonda I, Belli AM, Lumsden MA, Moss J, McKinnon W, Middleton LJ, et al. Uterine-Artery Embolization or Myomectomy for Uterine Fibroids. *N Engl J Med.* 2020;383(5):440-51.
49. Mara M, Maskova J, Fucikova Z, Kuzel D, Belsan T, Sosna O. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31(1):73-85.
50. Mara M, Kubinova K, Maskova J, Horak P, Belsan T, Kuzel D. Uterine artery embolization versus laparoscopic uterine artery occlusion: the outcomes of a prospective, nonrandomized clinical trial. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(5):1041-52.
51. Holub Z, Mara M, Kuzel D, Jabor A, Maskova J, Eim J. Pregnancy outcomes after uterine artery occlusion: prospective multicentric study. *Fertil Steril.* 2008;90(5):1886-91.
52. Torre A, Fauconnier A, Kahn V, Limot O, Bussières L, Pelage JP. Fertility after uterine artery embolization for symptomatic multiple fibroids with no other infertility factors. *Eur Radiol.* 2017;27(7):2850-9.

53. Torre A, Paillusson B, Fain V, Labauge P, Pelage JP, Fauconnier A. Uterine artery embolization for severe symptomatic fibroids: effects on fertility and symptoms. *Hum Reprod.* 2014;29(3):490-501.
54. Redecha M, Jr., Mizickova M, Javorka V, Redecha M, Sr., Kurimska S, Holoman K. Pregnancy after uterine artery embolization for the treatment of myomas: a case series. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(1):71-6.
55. Pisco JM, Duarte M, Bilhim T, Cirurgiao F, Oliveira AG. Pregnancy after uterine fibroid embolization. *Fertil Steril.* 2011;95(3):1121.e5-8.
56. Firouznia K, Ghanaati H, Sanaati M, Jalali AH, Shakiba M. Pregnancy after uterine artery embolization for symptomatic fibroids: a series of 15 pregnancies. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(6):1588-92.
57. Kim HS, Paxton BE, Lee JM. Long-term efficacy and safety of uterine artery embolization in young patients with and without uteroovarian anastomoses. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(2 Pt 1):195-200.
58. Pinto Pabon I, Magret JP, Unzurrunzaga EA, Garcia IM, Catalan IB, Cano Vieco ML. Pregnancy after uterine fibroid embolization: follow-up of 100 patients embolized using tris-acryl gelatin microspheres. *Fertil Steril.* 2008;90(6):2356-60.
59. McLucas B. Pregnancy following uterine artery embolization: an update. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2013;22(1):39-44.
60. Dutton S, Hirst A, McPherson K, Nicholson T, Maresh M. A UK multicentre retrospective cohort study comparing hysterectomy and uterine artery embolisation for the treatment of symptomatic uterine fibroids (HOPEFUL study): main results on medium-term safety and efficacy. *BJOG.* 2007;114(11):1340-51.
61. Walker WJ, Bratby MJ. Magnetic resonance imaging (MRI) analysis of fibroid location in women achieving pregnancy after uterine artery embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30(5):876-81.
62. Bonduki CE, Feldner PC, Jr., Silva J, Castro RA, Sartori MG, Girao MJ. Pregnancy after uterine arterial embolization. *Clinics (Sao Paulo, Brazil).* 2011;66(5):807-10.
63. Walker WJ, Pelage JP. Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up. *BJOG.* 2002;109(11):1262-72.
64. Carpenter TT, Walker WJ. Pregnancy following uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: a series of 26 completed pregnancies. *BJOG.* 2005;112(3):321-5.
65. Walker WJ, McDowell SJ. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: a series of 56 completed pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(5):1266-71.
66. Taylor A. ABC of subfertility: extent of the problem. *BMJ.* 2003;327(7412):434-6.
67. Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2002;17(5):1399-403.
68. Mohan PP, Hamblin MH, Vogelzang RL. Uterine artery embolization and its effect on fertility. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24(7):925-30.
69. Badawy SZ, Etman A, Singh M, Murphy K, Mayelli T, Philadelphia M. Uterine artery embolization: the role in obstetrics and gynecology. *Clin Imaging.* 2001;25(4):288-95.
70. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000;320(7251):1708-12.
71. Benson CB, Chow JS, Chang-Lee W, Hill JA, 3rd, Doubilet PM. Outcome of pregnancies in women with uterine leiomyomas identified by sonography in the first trimester. *J Clin Ultrasound.* 2001;29(5):261-4.
72. Faiz AS, Ananth CV. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;13(3):175-90.

73. Cresswell JA, Ronsmans C, Calvert C, Filippi V. Prevalence of placenta praevia by world region: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2013;18(6):712-24.
74. Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study. *PLoS One*. 2012;7(12):e52893.
75. Baldwin HJ, Patterson JA, Nippita TA, Torvaldsen S, Ibiebele I, Simpson JM, et al. Antecedents of Abnormally Invasive Placenta in Primiparous Women: Risk Associated With Gynecologic Procedures. *Obstet Gynecol*. 2018;131(2):227-33.
76. Hartmann KE, Velez Edwards DR, Savitz DA, Jonsson-Funk ML, Wu P, Sundermann AC, et al. Prospective Cohort Study of Uterine Fibroids and Miscarriage Risk. *Am J Epidemiol*. 2017;186(10):1140-8.