



Pieter Willaert

Myomen en subfertiliteit: een casus en een overzicht van de literatuur

Pieter Willaert, Luc De Baene

Dienst Gynaecologie-Verloskunde, AZ St-Jan Brugge

KEYWORDS: UTERINE LEIOMYOMATA – FERTILITY – MYOMECTOMY –
UTERINE ARTERY EMBOLIZATION

Uteriene leiomyomen (UL) komen voor bij 5-10% van de subfertiele vrouwen. Goede diagnostiek (SIS (*saline infusion sonography*), hysteroscopie of MRI (*magnetic resonance imaging*)) is essentieel.

Er is weinig bekend over de invloed van myomen op de fertiliteit. Er zijn geen goed uitgevoerde RCT's (*randomised controlled trials*) beschikbaar. De verschenen reviews laten enkel hypothesen toe: vermoedelijk hebben enkel submucosale UL een negatieve invloed op de fertiliteit.

Hysteroscopische resectie lijkt zinvol.

Aanwezigheid van cyclusstoornissen of pijn/drukklachten, een groot UL dat de pelviene anatomie verstoort, het uitblijven van een zwangerschap ondanks adequate fertiliteitbehandeling, een gevorderde leeftijd of wanneer er nog slechts een beperkte fertiliteitbehandeling mogelijk is, kunnen de keuze voor een myomectomie deels rechtvaardigen.

De modus van myomectomie lijkt geen grote invloed te hebben op de obstetrische toekomst. Bij aanwezigheid van UL lijkt het, indien er een sectio wordt verricht, zinvol om de *Aa. Uterinae* te onderbinden.

UAE (*uterine artery embolization*) heeft volgens sommige auteurs een plaats wanneer myomectomie niet mogelijk of niet gewenst is. Prematuur ovarieel falen is een mogelijke complicatie. UAE lijkt een grotere negatieve invloed te hebben op de obstetrische toekomst dan een status na myomectomie.

De gegevens over medicamenteuze behandeling zijn anekdotisch. Goed uitgevoerde RCT's zijn nodig.

infusion sonography) en hysteroscopie zijn accurater dan TVE in de bepaling van de graad van intracavitare uitbreiding.

Intramurale UL bevinden zich in de uteriene wand. Subserosale UL verstoren de

buitenste uteriene aflijning. Submucosale UL verstoren de binnenste uteriene aflijning en worden getypeerd volgens de graad van uitbreiding in het *cavum uteri*. Een type 0 is gepedunculeerd in het *cavum uteri*, een type I heeft minder dan 50% intramurale uitbreiding en type II 50% of meer.

Er is weinig bekend over hoe vaak UL klachten geven. De meeste studies maken geen vergelijking tussen vrouwen met en zonder UL maar bestuderen de verandering van klachten na behandeling. Men neemt aan dat een minderheid van de vrouwen met UL klachten heeft (1). Klassiek onderscheidt men cyclusstoornissen, druk/pijn klachten en reproductieve problemen.

UL zijn aanwezig bij 5-10% van de subfertiele vrouwen. Bij 2% is het de enige aanwijsbare mogelijke oorzaak van een onvervulde kinderwens.

Diverse hypothesen omtrent UL en subfertiliteit worden vooropgesteld: een mechanische oorzaak (blokkering van het *ostium cervicis* of de *tubae*, dysfunctionele contractiliteit), verstoorde uteriene vascularisatie, abnormale ontwikkeling van het endometrium, chronische inflammatie en een veranderd endocrien milieu.

Onderstaande casus illustreert de soms complexe kliniek en moeilijke therapiekeuzes.

Inleiding

Uteriene leiomyomen (UL) komen voor bij 5 tot 77% van de vrouwen in de reproductieve levensfase. Deze sterk uiteenlopende cijfers zijn het gevolg van de variërende modus van diagnostiek en nauwgezetheid hiervan. MRI (*magnetic resonance imaging*) is bewezen beter voor de detectie en de omschrijving (lokalisatie en grootte) van UL dan TVE (transvaginale echografie). SIS (*saline*

Casus

Een 27-jarige *nulligravida* consulteert wegens chronische buikpijn. Behoudens primaire subfertiliteit sinds anderhalf jaar zijn er geen andere klachten. Er is een blanco voorgeschiedenis.

Een RX-abdomen, verricht op vraag van de huisarts, toont een grote tumor in de onderbuik (**Figuur 1**). Bij onderzoek is er een mobiele massa tot boven de navel palpabel. Geen ascites of

Figuur 1: Een RX-abdomen toont een grote tumor in de onderbuik.



vergrote lymfeklieren. In speculo geen bijzonderheden. Bij inwendig onderzoek wordt een grote uterus myomatosus gepalpeerd. De cervix, fornices en parametria voelen normaal aan. De adnexe lijken niet vergroot. Op TVE wordt een uterus myomatosus met fundaal een myoom van 10 x 16cm vastgesteld. De adnexe zijn normaal. Er wordt geadviseerd voor een CT-scan (*computed tomography*) die een solide afwijking van 10x16x19cm uitgaande van de uterus en suggestief voor een myoom aantoont (Figuur 2). Hysterosalpingografie (Figuur 3) toont geen peritonealisatie van contraststof.

De mogelijke behandelingen worden met patiënte besproken. Zij benadrukt haar fertiliteit ten stelligste te willen behouden. Er wordt een laparotomie verricht waarbij een groot myoom uit de voorwand wordt verwijderd. Het *cavum uteri* wordt hierbij geopend en er is ruim 2 liter bloedverlies. Het postoperatieve verloop is ongecompliceerd. Anatomopathologisch onderzoek toont een myoom zonder bijzonderheden.

De patiënte kreeg het advies om bij een eventuele zwangerschap een primaire sectio te laten verrichten.

Beïnvloeden UL de fertiliteit? Zes reviews worden toegelicht

Pritts evalueerde in 2001 3 prospectieve en 8 retrospectieve studies en stelde dat vermoedelijk enkel submucosale UL geassocieerd zijn met een significant lagere implantatie- en zwangerschapskans (2). In geen enkele studie was de controlegroep gerandomiseerd samengesteld en slechts 6 studies evalueerden het UL via SIS of hysteroscopie. De kans op bias door onderschatting

van het negatieve effect van vermeende intramurale UL door miskening van een submucosale component lijkt dus groot.

Donnez et al (3) meldden in 2002 dat omtrent bovenstaande vraag slechts één goed gerandomiseerde prospectieve studie bekend is (Bulletti et al uit 1999 (4)). Subfertiele vrouwen zonder UL hadden een significant hogere spontane conceptiekans in vergelijking met subfertiele vrouwen met UL, maar een significant lagere kans in vergelijking met subfertiele vrouwen na myomectomie. Deze studie omvatte echter kleine patiëntenaantallen en slechts 9 maanden follow-up. Dit was volgens de auteurs de meest plausibele verklaring voor de deels toch eigenaardige bevindingen.

Verder evalueerden Donnez et al in hetzelfde artikel 7 studies in IVF-setting, wat toeliet om een aantal *confounding factors* (tubaire en mannelijke factor) deels uit te sluiten en de implantatiekans van embryo's van gelijke kwaliteit te vergelijken bij patiënten met en zonder UL. De globale zwangerschapskans was 9% bij vrouwen met submucosale UL, 29% bij aanwezigheid van andere UL en 25% bij vrouwen zonder UL. De studies hadden allemaal een zwak design. Dit lijkt opnieuw de belangrijkste verklaring voor de bevindingen. De auteurs concludeerden dat het aanneembaar is dat submucosale UL de kans op zwangerschap na IVF verminderen.

De invloed van UL op de fertiliteit wordt vaak geëvalueerd via het effect van myomectomie op de zwangerschapskans. Donnez et al bekeken hieromtrent 64 voornamelijk retrospectieve studies. De globale zwangerschapskans bij subfertiele vrouwen varieerde één jaar na myomectomie van 10 tot 77%, met een gemiddelde van 46% en dit onafhankelijk van de modus van heekkunde. Als mogelijke verklaringen voor dit variabel cijfer vermeldden de auteurs de uiteenlopende leeftijd van patiënten, andere fertiliteitsfactoren (tubaire en mannelijke factor) en de wisselende types van UL. Opnieuw lijkt het zwak design van vrijwel alle studies een belangrijke rol te spelen. Er werd bijvoorbeeld vaak geen rekening gehouden met de lokalisatie van de UL. Sommige studies konden zelfs geen effect van de leeftijd op de zwangerschapskans aantonen. De hogere zwangerschapskans na myomectomie bewijst dus niet dat UL de fertiliteit beïnvloeden of dat myomectomie zinvol is. Het laat enkel een hypothese toe.

In een review van Benecke et al uit 2005 werden 6 artikelen over de invloed van intramurale UL op de fertiliteit in IVF-setting geëvalueerd (5). Er werd geconcludeerd dat intramurale UL een significant negatief effect hebben op de implantatiekans, de zwangerschapskans en de kans op het baren van een levend kind. Dit was ook zo na stratificatie voor het aantal embryo's per transfer en de leeftijd. Het advies luidde dan ook om intramurale UL met een diameter groter dan 2cm te verwijderen. 5 van de 6 studies waren echter retrospectief en slechts 2 studies diagnosticeerden het UL met hysteroscopie of SIS.

In een review uit 2005 evalueerden Rackow en Arici 21 studies, opnieuw met een vaak sterk bediscussieerbaar design (6). Ze concludeerden dat submucosale UL een negatieve invloed hebben

op de IVF-outcome. De invloed van UL die het *cavum* niet verstoren was niet duidelijk.

Poncelet et al includeerden in een review uit 2001 40 artikels over UL en subfertiliteit (7). Ze stelden dat er uit de beschikbare literatuur geen bewijs was voor een causaal verband tussen UL en subfertiliteit. De auteurs adviseerden om enkel een submucosaal UL te verwijderen en dan nog enkel wanneer dit de enige aanwijsbare factor van verminderde fertiliteit is. Leeftijd en het reeds doorge maakte behandelingstraject zijn van belang bij deze overweging. Sanders kwam in een review uit 2006 tot hetzelfde besluit (8).

Wanneer behandelen?

De invloed van UL op de fertiliteit en het nut van behandeling zijn dus vrijwel onbekend. Andere klachten, een groot UL dat de pelviene anatomie verstoort, uitblijven van zwangerschap ondanks kwalitatief goede embryo's, een gevorderde leeftijd of wanneer er nog slechts een beperkte fertiliteitbehandeling mogelijk is, kunnen de keuze voor een myomectomie echter deels rechtvaardigen. Fauconnier et al poogden in 2000 een aantal prognostische factoren voor de fertiliteit na myomectomie te identificeren (9). Het betrof een retrospectieve niet-gecontroleerde studie waarin 81 patiënten met intramurale of subserosale myomen werden opgevolgd na laparoscopische myomectomie. Een groot intramuraal en posterieur gelegen myoom lijkt een negatieve prognostische factor. Andere conclusies werden niet gemaakt.

Behandelingsopties

Myomectomie

Myomectomie is actueel de meest voor de hand liggende behandelingsoptie. Een submucosaal UL type 0 of I kan doorgaans hysteroscopisch geresecteerd worden. Intramurale en subserosale myomen kunnen laparotomisch of laparoscopisch benaderd worden. Risico's zijn het ontstaan van adhesies, een hysterectomie wegens onbehandelbaar bloedverlies en vermoedelijk een verhoogd risico van een uterusruptuur bij een eventuele zwangerschap.

In de Cochrane-review uit 2006 werd de literatuur omtrent de chirurgische modaliteiten bij subfertiliteit geëvalueerd (10). Uit 23 studies kon slechts 1 RCT (*randomised controlled trial*) met beperkte power worden weerhouden (Seracchioli et al in 2000 (11)). Subfertiele vrouwen met minstens 1 UL met een diameter van 5cm of meer ondergingen een laparotomische of laparoscopische myomectomie. De kans op een evolutieve zwangerschap was gelijk in beide groepen (55%). De kans op een *partus prematurus* (5%) en een sectio (70%) was eveneens niet verschillend. Er deed zich geen enkele uterusruptuur voor. Na laparoscopische

myomectomie was er een korter ziekenhuisverblijf, minder frequent koorts en een beperktere daling van de hemoglobinemie. Er waren geen RCT's die laparotomische of laparoscopische myomectomie vergeleken met geen interventie of hysteroscopische resectie.

Het is niet bekend in welke mate een status na myomectomie de kans op een uterusruptuur verhoogt. Desondanks adviseren de meeste auteurs een primaire sectio wanneer het *cavum uteri* werd geopend. Sommigen stellen dit reeds te doen wanneer het myometrium voor meer dan de helft werd geïncideerd en zeker na een laparoscopische myomectomie.

Figuur 2: Een CT-abdomen toont een solide afwijking van 10x16x19cm uitgaande van de uterus en suggestief voor een myoom.



Wegens een te hoog risico van onbehandelbaar bloedverlies en bijgevolg een hysterectomie, is myomectomie *per sectionem* niet aangewezen. Hierbij aansluitend is het prospectief en gecontroleerd onderzoek van Liu et al uit 2006 vermeldenswaardig (12). Bij 26 zwangere vrouwen met UL werden de *Aa. Uterinae per sectionem* onderbonden en bij 22 niet. In de studiegroep was er een lagere maar niet significant verschillende postoperatieve hemoglobinemie. Het myoomvolume verminderde met gemiddeld 45%. In de controlegroep nam deze met gemiddeld 34% toe. Na een follow-up van 3 jaar ondergingen 2 patiënten in de studiegroep een myomectomie, terwijl 9 patiënten in de controlegroep een myomectomie of hysterectomie ondergingen.

Uterine Artery Embolization (UAE)

UAE omvat selectieve catheterisatie en occlusie van beide *Aa. uterinae* via interventionele radiologie. Het myometrium wordt hierna bevoeid via de ovariële en vaginale collaterale circulatie. UAE is vermoedelijk een waardig alternatief voor myomectomie of hysterectomie bij vrouwen met symptomatische UL, zoals blijkt uit de Cochrane-review uit 2006 (13).

De gegevens over de invloed van UAE op de fertiliteit zijn zeer beperkt. Diverse *case reports* beschreven succesvolle zwangerschappen na UAE (14-17). Mogelijke complicaties zijn prematuur ovarieel falen ten gevolge van een vermindering van de ovariële bloedvoorziening en infectie. Sommige auteurs vermoeden een verhoogd risico van een uterusruptuur en een verminderde placentaire doorbloeding bij een zwangerschap na UAE.

Goldberg et al deden in 2002 een review over de literatuur over het zwangerschapsverloop na UAE in vergelijking met zwangere vrouwen zonder UL (18). UAE lijkt een risicofactor voor postpartumhemorrhagie, *partus prematurus*, sectio en malpresentatie. Voornamelijk op basis van deze studie stelde de ACOG in 2004 dat er onvoldoende gegevens zijn om UAE aan te bieden bij vrouwen met UL die hun fertiliteit wensen te behouden (19).

In 2005 beschreven Pron et al het zwangerschapsverloop bij 24 patiënten uit een cohorte van 164 patiënten behandeld met UAE (20). Na 2 jaar follow-up resulteerden 18 zwangerschappen in een levend kind, waarvan 4 prematuren. Het miskraamcijfer was niet verhoogd. De helft van de vrouwen beviel *per sectionem*,

Carpenter en Walker vervolgden 24 zwangerschappen na UAE en kwamen tot gelijkaardige bevindingen (21). Ondanks het feit dat de precieze invloed van UAE op de fertiliteit niet bekend is, stelden de auteurs dat UAE overwogen dient te worden wanneer een eerder verrichte myomectomie faalde of wanneer heelkunde niet mogelijk of gewenst is. Lupatelli et al (22) en Tropeano (23) kwamen tot hetzelfde besluit.

Het risico van ovarieel falen varieert in de literatuur van 1 tot 14% en zou voornamelijk een complicatie zijn bij vrouwen ouder dan 45 jaar. In een prospectieve maar kleine studie van Tropeano uit 2004 werden 20 patiënten behandeld met UAE en 1 jaar opgevolgd (24). Bij geen enkele patiënt was er sprake van een verminderde ovariële reserve.

In 2004 vergeleken Goldberg et al het zwangerschapsverloop na UAE met het verloop na laparoscopische myomectomie (25). Na UAE was er significant meer vroeggeboorte en malpresentatie. Er was een niet-significant verhoogd risico van postpartumhemorrhagie en miskraam. Er was geen verschil in sectiopercentage of dysmaturiteit.

Figuur 3: Een hysterosalpingografie toont geen peritonealisatie van contraststof.



waarvan de helft electief. Er waren 3 gevallen van abnormale placentatie, waarvan 2 complete *placentae previae* en 1 *placenta membranacea* met accreta waarvoor hysterectomie vereist was. Vier neonaten hadden een geboortegewicht op of onder het vijfde percentiel. Myoomnecrose deed zich niet voor en behoudens 1 stuitligging bij een *placenta previa* waren er geen liggingsafwijkingen. Er werden geen gegevens vermeld over volumeveranderingen van de UL in de zwangerschap.

De auteurs bevelen aan om na UAE steeds een hysteroscopie te verrichten en niet onmiddellijk een zwangerschap te beogen. Intensieve prenatale controles zijn aangewezen. Aanbevelingen omtrent de modus van verlossing werden niet gegeven.

Mara et al publiceerden in 2006 de eerste resultaten van een prospectieve en gerandomiseerd gecontroleerde vergelijking tussen UAE en myomectomie bij vrouwen met symptomatische intramurale UL die hun fertiliteit wensen te behouden (26). De myomectomiemodus was afhankelijk van de grootte en het aantal UL. UAE en myomectomie lijken evenwaardige behandelingen bij cyclusstoornissen en pijn/druklachten. Omtrent de zwangerschapskans zijn vooralsnog geen gegevens gepubliceerd.

Medicamenteuze behandeling

Olive et al deden in 2004 een review van studies over de medicamenteuze behandeling van UL bij patiënten met kinderwens (27). GnRH-analogen reduceren myomen met 35 tot 65% en voornamelijk tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling. Preoperatieve behandeling (voorafgaand aan myomectomie) is niet zinvol. Bloedverlies, operatieduur, morbiditeit en duur van het ziekenhuisverblijf zijn niet verschillend. Voorbehandeling lijkt de kans op recidief te verhogen (omdat kleinere UL dan vermoedelijk vaker gemist worden tijdens de myomectomie). Danazol is een androgeen dat het myoomvolume tijdelijk vermindert, vermoedelijk via een vermindering van de doorbloeding van de *Aa. Uterinae*. De invloed op de fertiliteit is niet bekend. Mifepristone is een antiprogestageen dat in een lage dosis (5mg) het myoomvolume met 50% lijkt te verminderen zonder verlies van botdensiteit. Slechts in 5% treden *hot flushes* op. Het risico van endometriumhyperplasie maakt deze behandeling echter minder geschikt. De invloed op de fertiliteit is eveneens onbekend. Raloxifene, een selectieve oestrogeenreceptormodulator,

vermindert in combinatie met een GnRH-agonist het myoomvolume met 70%. Er ontstaat geen botverlies of endometriumhyperplasie. Deze combinatie lijkt dus een toekomstmogelijkheid voor vrouwen met UL die hun fertiliteit wensen te behouden.

De gegevens over het effect van de aromatasen-inhibitor fadrozole op het myoomvolume zijn anekdotisch. Het levonorgestrel IUD vermindert de menorrhagie bij patiënten met UL, maar heeft geen effect op het myoomvolume.

Conclusie

Er is weinig bekend over de invloed van UL op de fertiliteit en het nut van behandeling. Vermoedelijk hebben submucosale myomen een negatieve invloed op de fertiliteit. Hysteroscopische resectie lijkt zinvol.

Desondanks kunnen andere factoren zoals de aanwezigheid van klachten, de leeftijd van de patiënte en het reeds doorlopen behandelingstraject, toelaten om te opteren voor myomectomie. Embolisatie van de *arteria uterinae* en medicamenteuze behandeling zijn minder voor de hand liggende opties.

Enkel goed gerandomiseerd prospectief onderzoek waarbij de diagnostiek adequaat en de follow-up voldoende lang is, kan antwoorden geven.

Referenties

1. Brosens I. Uterine leiomyomata. Pathogenesis and management. Taylor&Francis 2005.
2. Pritts E. Fibroids and Infertility: A Systematic Review of the Evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2001;51:483-91.
3. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Human Reprod* 2002;17:1424-1430.
4. Bulletti et al. The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:441-5.
5. Benecke C, Kruger TF, Siebert TI, Van der Merwe JP, Steyn DW. The effect of fibroids on fertility in patients undergoing assisted reproduction: a structured literature review. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59:225-230.
6. Rackow B, Arici A. Fibroids and in-vitro fertilization: which comes first? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:225-31.
7. Poncelet C, Benifla JL, Batallan A, Daraï E, Madelenat P. Myome et infertilité: analyse de la littérature. *Gynécologie Obstétrique Fertilité* 2001;29:413-21.
8. Sanders B. Uterine factors and infertility. *J Reprod Med* 2006;51:169-76.
9. Fauconnier A, Dubuisson JB, Ancel PY, Chapron C. Prognostic factors of reproductive outcome after myomectomy in infertile patients. *Hum Reprod* 2000;15:1751-7.
10. Griffiths A, D'Angelo A, Amso N. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
11. Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, et al. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2000;15:2663-8.
12. Liu W, Wang P, Tang W, Wang I, Tzeng C. Uterine artery ligation for treatment of pregnant women with uterine leiomyomas who are undergoing cesarean section. *Fertil Steril* 2006;86:423-8.
13. Gupta JK, Sinha AS, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
14. Kim HS, Patra A. Uterine artery embolization and future fertility. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1064-5.
15. Kostal M, Tosner J, Natekova J, et al. Pregnancy after uterine artery embolization in uterine myoma. *Ceska Gynekol* 2004;69:48-50.
16. Pietura R, Jakiel G, Swatowski D, et al. Pregnancy 4 months after uterine artery embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:117-119.
17. Price N, Gillmer MD, Stock A, et al. Pregnancy following uterine artery embolization. *J Obstet Gynaecol* 2005;25:28-31.
18. Goldberg J, Berghella V, Pereira L. Pregnancy after uterine artery embolization. *Obstet Gynecol* 2002;100:869-2.
19. Committee on Gynecologic Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. Uterine artery embolization. *Obstet Gynecol* 2004;103:403-4.
20. Pron G, Mocarski E, Bennett J, et al. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicenter trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:67-76.
21. Carpenter T, Walker WJ. Pregnancy following uterine artery embolization for symptomatic fibroids: a series of 26 completed pregnancies. *BJOG* 2005;112:321-5.
22. Lupattelli T, Basile A, Garaci F, Simonetti G. Percutaneous uterine artery embolization for the treatment of symptomatic fibroids: current status. *Eur J Radiol* 2005;45:136-47.
23. Tropeano G. The role of uterine artery embolization in the management of uterine fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:329-32.
24. Tropeano G, Di Stasi C, Litwicka K, Romano D, Draisci G, Mancuso S. Uterine artery embolization for fibroids does not have adverse effects on ovarian reserve in regularly cycling women younger than 40 years. *Fertil Steril* 2004;81:1055-61.
25. Goldberg J, Pereira L, Diamond J, et al. Pregnancy outcomes following treatment for fibroids: uterine artery embolization versus laparoscopic myomectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:18-21.
26. Mara M, Fucikova Z, Maskova J, Kuzel D, Haakova L. Uterine fibroid embolization versus myomectomy in women wishing to preserve fertility: Preliminary results of a randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126:226-33.
27. Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. Non-surgical management of leiomyoma: impact on fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:239-43.