

# HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ KẾT HỢP ĐA MÔ THỨC VÀ TƯƠNG LAI SẢN KHOA TRÊN BỆNH NHÂN MẮC HỘI CHỨNG ASHERMAN

BS. Phạm Văn Mạnh<sup>1</sup>, BS. Trần Thị Thùy Trang<sup>1</sup>, BS. Nguyễn Thị Giang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh; <sup>2</sup>Đại học Quốc gia TP. Hồ Chí Minh

## TÓM TẮT

Hội chứng Asherman (Asherman Syndrome – AS) được định nghĩa là sự hiện diện của dính buồng tử cung và/hoặc dính kênh cổ tử cung dẫn đến thiếu kinh hay vô kinh, giảm khả năng thụ thai, tăng nguy cơ sảy thai và nhau bám vị trí bất thường. Hiện nay, nội soi buồng tử cung được xem là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán và điều trị AS khi cho phép thấy trực tiếp tổn thương, giúp phân loại dính buồng tử cung. Bên cạnh đó, việc ngăn ngừa tái phát kết hợp tái tạo nội mạc tử cung và quản lý thai kỳ sau điều trị AS cũng là những thách thức lớn trong thực hành lâm sàng.

## VAI TRÒ CỦA NỘI SOI BUỒNG TỬ CUNG TRONG ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG ASHERMAN

Mục đích của phẫu thuật nội soi buồng tử cung là phục hồi lại hình dạng giải phẫu trong buồng tử cung, phục hồi chu kỳ kinh nguyệt và khả năng thụ thai khi đảm bảo được sự thông thương của kênh cổ tử cung, buồng tử cung, ống dẫn trứng. Nội soi buồng tử cung điều trị AS dựa vào các nguyên lý: (1) tách dính dưới sự quan sát trực tiếp, có định hướng, (2) khi buồng tử cung căng phồng, thành tử cung tách rời dẫn đến dải dính được căng ra, hỗ trợ cho việc thực hiện thủ thuật

hoặc đối với các trường hợp nhẹ, dải dính có thể tự tách, (3) có thể đưa được nhiều loại dụng cụ vào khoang buồng tử cung để thao tác. Nguy cơ chảy máu, tổn thương và thủng tử cung, tổn thương cấu trúc xung quanh, quá tải tuần hoàn, hạ natri máu luôn hiện diện khi thực hiện nội soi buồng tử cung. Vì vậy, phẫu thuật viên phải có kinh nghiệm và được đào tạo bài bản để hạn chế tối thiểu nguy cơ cuộc phẫu thuật. Với điều trị bằng phẫu thuật nội soi buồng tử cung, tỷ lệ phục hồi kinh nguyệt từ 75 – 100%. Hiệu quả điều trị vô sinh bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như tuổi mẹ, vô sinh nguyên phát hay thứ phát. Tỷ lệ mang thai dao động từ 25% đến 76% và tỷ lệ đi đến cuối thai kỳ trên những phụ nữ mang thai khoảng 25 – 79,7%<sup>[1]</sup>.

Phẫu thuật nội soi buồng tử cung có thể dùng kéo hoặc dao điện để cắt tổn thương dính buồng tử cung. Với phẫu thuật nội soi buồng tử cung dùng dao điện, nội mạc tử cung bị phá hủy nhiều hơn và khi biến chứng thủng tử cung xảy ra, bàng quang, ruột bị tổn thương nhiều hơn, chi phí điều trị cao hơn so với sử dụng kéo. Ưu điểm khi sử dụng dao đốt điện là khả năng cầm máu tốt.

Dùng dao đốt đơn cực yêu cầu dung dịch không điện giải như glycerine hoặc sorbitol để làm căng phồng buồng tử cung, khi cơ thể hấp thụ quá mức gây ra tình trạng nhược

trương có thể dẫn đến giảm áp suất thẩm thấu máu, hạ natri, thậm chí phù não, thoát vị não. (Hình 1)

### NGĂN NGỪA TÁI PHÁT SAU ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG ASHERMAN

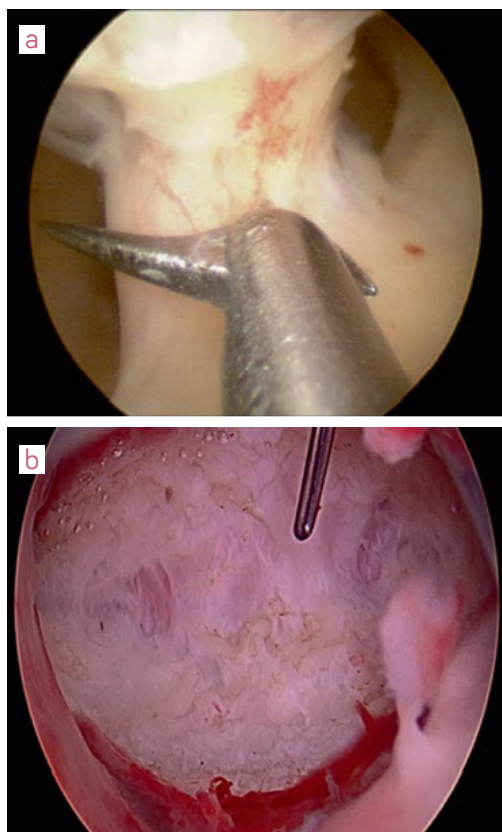
Dính buồng tử cung tái phát sau điều trị ở bệnh nhân AS thường gặp với tỷ lệ 27,3% theo nghiên cứu của Hanstede<sup>[2]</sup>. Nhiều biện pháp đã được nghiên cứu trong dự phòng dính buồng tử cung, tuy nhiên vẫn chưa có biện pháp đơn độc nào chứng tỏ hiệu quả tối ưu<sup>[3]</sup>.

Dụng cụ đặt vào buồng tử cung đóng vai trò như hàng rào vật lý, tách rời lớp nội mạc

tử cung, cùng với phản ứng viêm xảy ra trong quá trình lành vết thương là những cơ chế giúp ngăn ngừa tái phát. Tuy nhiên, bằng chứng còn nhiều hạn chế. Dụng cụ tử cung chứa đồng dựa trên cơ chế tạo phản ứng viêm, dạng chữ T có diện tích bề mặt nhỏ ít tác dụng tách lớp nội mạc tử cung, vì thế dụng cụ dạng vòng được chọn lựa nhiều hơn. Nguy cơ nhiễm trùng sinh dục sau đặt dụng cụ tử cung khoảng 8%<sup>[4]</sup>. Đặt bóng Foley vào buồng tử cung cũng là phương pháp hạn chế tái phát được sử dụng.

Tác giả Orhue so sánh hiệu quả của dụng cụ tử cung với bóng Foley trong ngăn ngừa tái dính của bệnh nhân AS sau điều trị, cho thấy đặt bóng Foley an toàn và hiệu quả hơn trong dự phòng tái dính sau phẫu thuật lần đầu. Vô kinh, thiếu kinh xảy ra với tần suất thấp hơn ở nhóm sử dụng bóng Foley so với dụng cụ tử cung, với tỷ lệ lần lượt là 18,6% và 37,3%, tỷ lệ thụ thai lần lượt ở nhóm đặt bóng Foley và dụng cụ tử cung là 33,9%, 22,5%<sup>[5]</sup>.

Các vật liệu sinh học như ACP (auto – cross – linked polysaccharide) hay HA – CMC (sodium hyaluronate and carboxymethylene cellulose gel) làm giảm hình thành sang thương dính buồng tử cung trong một số nghiên cứu. Tuy vậy, ACP không giảm xuất độ và độ nặng dính buồng tử cung sau nội soi buồng tử cung<sup>[6]</sup>. Màng ối là nguyên liệu giàu các yếu tố sinh học, được sử dụng như hàng rào cơ học ngăn cản hình thành dính trong khi thúc đẩy chữa lành nội mạc tử cung dựa trên tác động tái tạo nội mạc tử cung thông qua tế bào biểu mô, yếu tố kích thích tăng trưởng biểu mô, ngăn ngừa quá trình chết chương trình của tế bào, tạo môi trường thuận lợi cho sửa chữa mô. Sử dụng màng ối tăng lượng máu của chu kỳ kinh nhưng không cải thiện tỷ lệ tái phát AS<sup>[7]</sup>.



Hình 1. Tách dính bằng kéo (a) và dao điện (b) trong phẫu thuật nội soi điều trị hội chứng Asherman.

Nguồn: Okohue, Jude E. "Role of Assisted Operative Hysteroscopy in Asherman's Management." *Intra Uterine Adhesions*. Springer, Singapore, 2021.

## TÁI TẠO NỘI MẠC TỬ CUNG Ở BỆNH NHÂN ASHERMAN SAU ĐIỀU TRỊ NỘI SOI BUỒNG TỬ CUNG

### Nội tiết

Estrogen là hormone được sử dụng với mục đích tái tạo nội mạc tử cung ở bệnh nhân có hội chứng AS, đặc biệt những trường hợp đã được điều trị bằng nội soi buồng tử cung. Tuy vậy, liệu pháp điều trị với estrogen sau phẫu thuật vẫn chưa được chuẩn hóa về liều lượng, thời gian sử dụng, đường dùng, có hay không kết hợp với progesterone. Dữ liệu hiện tại về hiệu quả điều trị còn giới hạn<sup>[8]</sup>. Hiệp hội phẫu thuật nội soi phụ khoa Mỹ (American Association of Gynecologic Laparoscopists, AAGL) khuyến cáo sử dụng liệu pháp hormone sau nội soi gỡ dính buồng tử cung, tuy nhiên liều và phác đồ tiêu chuẩn chưa được đưa ra<sup>[9]</sup>.

Micronized estradiol đường uống với liều 2 mg, 2 lần mỗi ngày trong 60 – 90 ngày kèm medroxyprogesterone acetate 10 mg hàng ngày trong 5 ngày cuối liệu trình estradiol thường được sử dụng. Thử nghiệm lâm sàng của Farhi so sánh độ dày nội mạc tử cung của nhóm sử dụng 2 mg estradiol valerate hàng ngày trong 21 ngày và 5 mg norgestrel trong 10 ngày với nhóm chứng. Kết quả nghiên cứu cho thấy độ dày lớp nội mạc tử cung ở nhóm thử nghiệm lớn hơn nhóm chứng (0,84 cm so với 0,67 cm) ( $p = 0,02$ )<sup>[10]</sup>. Tourgeman chứng minh micronized estradiol đường âm đạo hiệu quả hơn trong tăng nồng độ estradiol ở nội mạc tử cung so với sử dụng estradiol đường uống<sup>[11]</sup>.

### Tế bào gốc

Tế bào gốc ở tử cung có trong lớp biểu mô nội mạc, chất nền, tế bào nội mô, tất cả đều đóng góp vào quá trình tái tạo nội mạc. tế bào gốc được tìm thấy ở tử cung còn có nguồn gốc ngoài tử cung như tế bào gốc xuất

phát từ tủy xương, tế bào gốc phôi người, tế bào gốc tiềm năng cũng tham gia vào quá trình phục hồi nội mạc tử cung. Tuy nhiên bằng chứng còn mâu thuẫn về vai trò của các tế bào gốc ngoài tử cung trong quá trình tái tạo nội mạc tử cung tự nhiên. Nhiều gen và protein có vai trò trong phát triển và tái tạo biểu mô nội mạc tử cung, trong đó được biết đến nhiều nhất là Wnt, c – kit (CD117), Oct – 4, CD34/KLF4, Musashi – 1.

Hailan Ma thực hiện nghiên cứu đánh giá hiệu quả của liệu pháp bơm tế bào gốc thu được từ máu kinh (menstrual blood stem cells, MenSCs) vào buồng tử cung ở những bệnh nhân dính buồng tử cung kháng trị. Kết quả cho thấy sự cải thiện đáng kể độ dày lớp nội mạc tử cung từ  $3,9 \pm 0,9$  mm lên  $7,5 \pm 0,6$  mm ( $P < 0,01$ ), thời gian hành kinh tăng  $2,4 \pm 0,7$  ngày lên  $5,3 \pm 0,6$  ngày, 5/12 bệnh nhân có thai lâm sàng, trong đó có 4 trường hợp sau chuyển phôi, 1 trường hợp có thai tự nhiên<sup>[12]</sup>. Kết quả nghiên cứu gợi ý liệu pháp tế bào gốc thu được từ máu kinh có thể là điều trị hứa hẹn cho các trường hợp AS kháng trị.

Tiềm năng tái tạo nội mạc tử cung tổn thương nặng với tế bào gốc từ tủy xương (Bone marrow – derived stem cell, BMDSC) đã được khám phá, có những kết quả khả quan trên người và mô hình động vật. Nghiên cứu hồi cứu của Santamaria trên 16 bệnh nhân AS được khẳng định chẩn đoán bằng nội soi buồng tử cung, bệnh nhân được điều trị tiêm nội mạch tử cung với BMDSC. Trong quá trình theo dõi, kinh nguyệt về bình thường trong 6 tháng sau tiêm tế bào gốc từ tủy xương, với 3 trường hợp có thai tự nhiên, 7 trường hợp thụ tinh ống nghiệm và chuyển phôi<sup>[13]</sup>.

### Huyết tương giàu tiểu cầu

Huyết tương giàu tiểu cầu (Platelet – rich plasma, RPR) đã được sử dụng rộng rãi để hỗ

trợ tăng trưởng và sửa chữa mô trong nhiều loại phẫu thuật. Các hạt alpha của tiểu cầu dự trữ cytokine và các yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (vascular endothelial growth factor, VEGF), yếu tố tăng trưởng chuyển dạng beta (transforming growth factor beta – TGF-β), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (fibroblast growth factor, FGF), yếu tố tăng trưởng biểu bì (epidermal growth factor, EGF), yếu tố tăng trưởng tiểu cầu (platelet – derived growth factor – PDGF), yếu tố tăng trưởng insulin loại 1 (insuline-like growth factor-1, IGF – 1).

Mohamed Ibrahim<sup>[14]</sup> thực hiện nghiên cứu trên 60 bệnh nhân mong con với tiền sử hiếm muộn nguyên phát hay thứ phát kèm dính buồng tử cung nặng. 30 bệnh nhân được tiêm huyết tương giàu tiểu cầu, 30 bệnh nhân (nhóm chứng) dùng bóng chèn buồng tử cung. Nhóm dùng huyết tương giàu tiểu cầu đáng kể thời gian hành kinh sau nội soi buồng tử cung ( $3 \pm 1,2$  ngày) so với nhóm

dùng bóng chèn buồng tử cung ( $1,8 \pm 1,3$  ngày). Tác giả kết luận huyết tương giàu tiểu cầu hiệu quả cao và an toàn trong cải thiện thời gian hành kinh, mức độ và thang điểm dính ở những ca AS nặng, đồng thời giảm nguy cơ dính sau phẫu thuật nội soi buồng tử cung. Nghiên cứu của L. Aghajanova cũng cho thấy huyết tương giàu tiểu cầu dung nạp tốt và tăng đáng kể bề dày nội mạc tử cung ở bệnh nhân AS trung bình nặng so với điều trị chuẩn<sup>[15]</sup>.

### THAI KỲ Ở BỆNH NHÂN MẮC HỘI CHỨNG ASHERMAN

Các biến chứng sản khoa được ghi nhận nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân có AS. Schenker và Margalioth báo cáo 165 thai phụ có AS không được điều trị, tỷ lệ sảy thai tự nhiên 40%, sinh non 23%, nhau tiền đạo 13%, và tỷ lệ thai ngoài tử cung 12%, ngoài ra, tình trạng thai chậm tăng trưởng trong tử cung cũng được ghi nhận<sup>[16]</sup>.

Bảng 1. Tỷ lệ các biến chứng trong thai kỳ ở nhóm bệnh nhân có AS sau phẫu thuật và dân số chung.<sup>[17]</sup>

Biến chứng	Số ca	Số nghiên cứu báo cáo	Dân số có IUA (% , 95% CI)	Dân số chung
<b>Mất thai</b>				
Sảy thai sớm	301/1705	40	17,7 (15,9-19,6)	10-25
Thai ngoài tử cung	25/589	9	4,2 (2,8-6,3)	1,1-2
Sảy thai muộn	24/209	7	11,5(7,6-17,8)	1-5
Thai lưu	9/504	5	1,8 (0,9-3,4)	0,5-1,06
Tử vong sơ sinh	6/58	3	10,3 (4,3-21,8)	1,4-4,1
<b>Biến chứng sản khoa</b>				
Nhau tiền đạo	23/832	8	2,8 (1,8-4,2)	0,3-0,5
Nhau bong non	7/300	2	2,3( 1,0-5,0)	0,3-1,2
Băng huyết sau sinh	73/643	9	11,4 (9,1-14,1)	5-15
<b>Khác</b>				
Nhau cài răng lược	143/1415	23	10,1 (8,6-11,8)	0,14-0,9
Ối vỡ sớm/Thai non tháng	21/371	6	5,7 (3,6-8,7)	2-3
Khiếm khuyết cổ tử cung	3/24	2	12,5 (3,3-33,5)	1-2
Thai chậm tăng trưởng trong tử cung	36/428	4	8,4 (6,0-11,6)	8
Sinh non	199/1370	23	14,5 (12,7-16,5)	5-18

Gần đây, những tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị AS đã giúp cải thiện kết cục sinh sản. Tổng quan hệ thống gồm 54 nghiên cứu của Emma Jun Guo ghi nhận kết cục thai kỳ ở nhóm bệnh nhân được phẫu thuật nội soi buồng tử cung điều trị AS có tỷ lệ có thai chung cho tất cả các nghiên cứu là 50,7%<sup>[17]</sup>. Bên cạnh đó, tỷ lệ có thai ở nhóm dính buồng tử cung mức độ nhẹ, trung bình, nặng trước phẫu thuật lần lượt là 69,1%, 61,3% và 44,3%. Tỷ lệ các biến chứng sản khoa cao hơn rõ rệt khi so sánh với dân số chung (Bảng 1). Một số nghiên cứu ghi nhận các biến chứng sản khoa cao hơn ở nhóm thai phụ sau điều trị AS như của tác giả Baradwan S<sup>[18]</sup> và Angelo B.Hooker<sup>[19]</sup>.

Nhìn chung, AS không điều trị có liên quan tới kết cục xấu của thai kỳ. Ngay cả khi được điều trị, biến cố sản khoa cũng được ghi nhận cao hơn so với dân số chung. Do đó, những phụ nữ có tiền sử điều trị AS, nên được tư vấn về các biến chứng có thể gặp trong thai kỳ, lên kế hoạch khám thai và quản lý thai kỳ chặt chẽ<sup>[17,20]</sup>.

## KẾT LUẬN

Quản lý AS khó khăn vì đối diện với vòng xoắn bệnh lý tổn thương nội mạc tử cung, đồng thời chính nội mạc tử cung tổn thương không còn chức năng tái tạo chu kỳ kinh nguyệt cũng như tiếp nhận phôi làm tổ. Tuy vậy, những tiến bộ trong điều trị AS bằng phẫu thuật nội soi buồng tử cung và điều trị dự phòng tái phát AS bằng đặt dụng cụ tử cung, đặt bóng chèn buồng tử cung Foley, đồng thời tái tạo nội mạc tử cung bằng nội tiết tố kết hợp hay liệu pháp tế bào gốc, huyết tương giàu tiểu cầu... đã giúp các bác sĩ lâm sàng có thêm phương tiện điều trị hiệu quả, mang lại lợi ích cho người bệnh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Dreisler E, Kjer JJ. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Int J Womens Health*. 2019;11:191 – 198. doi:10.2147/IJWH.S165474
- AAGL Practice Report: Practice Guidelines on Intrauterine Adhesions Developed in Collaboration With the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE). *Journal of minimally invasive gynecology*. Jul – Aug 2017;24(5):695 – 705. doi:10.1016/j.jmig.2016.11.008
- Bosteels J, Weyers S, D'Hooghe TM, et al. Anti – adhesion therapy following operative hysteroscopy for treatment of female subfertility. *The Cochrane database of systematic reviews*. Nov 27 2017;11(11):Cd011110. doi:10.1002/14651858.CD011110.pub3
- Lin X, Wei M, Li TC, et al. A comparison of intrauterine balloon, intrauterine contraceptive device and hyaluronic acid gel in the prevention of adhesion reformation following hysteroscopic surgery for Asherman syndrome: a cohort study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. Oct 2013;170(2):512 – 6. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.07.018
- Orhue AA, Aziken ME, Igbehof JO. A comparison of two adjunctive treatments for intrauterine adhesions following lysis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. Jul 2003;82(1):49 – 56. doi:10.1016/s0020 – 7292(03)00030 – 4
- Ducarme G, Davitian C, Zarrouk S, Uzan M, Poncelet C. [Interest of auto – cross – linked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: A case – control study]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. Nov 2006;35(7):691 – 5. Intérêt du gel d'acide hyaluronique dans la prévention des synéchies intra – utérines après hystéroscopie opératoire: étude cas – témoin. doi:10.1016/s0368 – 2315(06)76465 – 1
- Zheng F, Zhu B, Liu Y, Wang R, Cui Y. Meta – analysis of the use of amniotic membrane to prevent recurrence of intrauterine adhesion after hysteroscopic adhesiolysis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. Nov 2018;143(2):145 – 149. doi:10.1002/ijgo.12635
- Kelley AS, Giuliani E, Schon SB. Secondary Prevention of Intrauterine Adhesions Following Hysteroscopic Surgery in Women With Asherman Syndrome: Is Something Better Than Nothing? *Clinical obstetrics and gynecology*. Jun 2020;63(2):320 – 326. doi:10.1097/grf.0000000000000510
- Surgery AEG. AAGL practice report: practice guidelines on intrauterine adhesions developed in collaboration with the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE). *Gynecol Surg*. 2017;14(1):6 – 6. doi:10.1186/s10397 – 017 – 1007 – 3
- Farhi J, Bar – Hava I, Homburg R, Dicker D, Ben – Rafael Z. Induced regeneration of endometrium following curettage for abortion: a comparative study. *Human reproduction (Oxford, England)*. Jul 1993;8(7):1143 – 4. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a138208
- Tourgeon DE, Gentzchein E, Stanczyk FZ, Paulson RJ. Serum and tissue hormone levels of vaginally and orally administered estradiol. *American journal of obstetrics and gynecology*. Jun 1999;180(6 Pt 1):1480 – 3. doi:10.1016/s0002 – 9378(99)70042 – 6
- Ma H, Liu M, Li Y, et al. Intrauterine transplantation of autologous menstrual blood stem cells increases endometrial thickness and pregnancy potential in patients with refractory intrauterine adhesion. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2020;46(11):2347 – 2355. doi:https://doi.org/10.1111/jog.14449
- Di Guardo F, Della Corte L, Vilos GA, et al. Evaluation and treatment of infertile women with Asherman syndrome: an updated review focusing on the role of hysteroscopy. *Reproductive biomedicine online*. 2020;41(1):55 – 61.
- Yu D, Li TC, Xia E, Huang X, Liu Y, Peng X. Factors affecting reproductive outcome of hysteroscopic adhesiolysis for Asherman's syndrome. *Fertility and sterility*. Mar 2008;89(3):715 – 22. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.03.070
- Zikopoulos KA, Kolibianakis EM, Platteau P, et al. Live delivery rates in subfertile women with Asherman's syndrome after hysteroscopic adhesiolysis using the resectoscope or the Versapoint system. *Reprod Biomed Online*. Jun 2004;8(6):720 – 5. doi:10.1016/s1472 – 6483(10)61654 – 9
- Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertility and sterility*. May 1982;37(5):593 – 610. doi:10.1016/s0015 – 0282(16)46268 – 0
- Guo EJ, Chung J, Poon LCY, Li TC. Reproductive outcomes after surgical treatment of asherman syndrome: A systematic review. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. Aug 2019;59:98 – 114. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.12.009
- Baradwan S, Baradwan A, Bashir M, Al – Jaroudi D. The birth weight in pregnant women with Asherman syndrome compared to normal intrauterine cavity: A case – control study. *Medicine*. Aug 2018;97(32):e11797. doi:10.1097/md.00000000000011797
- Hooker AB, de Leeuw RA, Twisk JWR, Brölmann HAM, Huime JAF. Reproductive performance of women with and without intrauterine adhesions following recurrent dilatation and curettage for miscarriage: long – term follow – up of a randomized controlled trial. *Human reproduction (Oxford, England)*. Jan 1 2021;36(1):70 – 81. doi:10.1093/humrep/deaa289
- Jauniaux E, Alfirevic Z, Bhide AG, et al. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management: Green – top Guideline No. 27a. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. Jan 2019;126(1):e1 – e48. doi:10.1111/1471 – 0528.15306.