

Intrauterin insemination med donorsæd

Forfattere:

Vibeke H Boujida, Overlæge, Dansk Fertilitetsklinik
Fieneke Lemmen, Laboratorieleder, PhD, Vitanova Fertility Center
Dorrit E Pedersen, Overlæge, OUH
Louise Svenstrup, Reservelæge Ph.D stud. OUH

Korrespondance:

Dorrit E Pedersen: Dorrit.Elschner.Pedersen@rsyd.dk

Status:

Første udkast: 01.12.2015
Diskuteret af DFS dato: 11.03.2016
Korrigeret udkast dato: 17.02.2016
Endelig guideline dato: 12.03.2016

Indholdsfortegnelse:

Resume af kliniske rekommandationer	side 3
Skema	side 4
Forkortelser	side 4
Indledning	side 5
Litteratursøgningsmetode	side 5
Fokuserede spørgsmål:	
1) Hvem kan tilbydes IUI-D?	side 6
2) Skal der skelnes imellem single kvinder, lesbiske og kvinder som har en mand med azoospermi?	side 7
3) Hvornår skal der behandles i henholdsvis naturlig cyklus og stimuleret cyklus?	side 8
4) Antal follikler på ovulationsinduktionsdagen?	side 9
5) Er det relevant med dobbelt insemination?	side 10
6) Skal der altid laves Klamydia podning og HSG/HSU?	side 11
7) Skal kvinden henvises direkte til IVF ved ensidig tuba faktor?	side 12
8) Hvor mange behandlinger skal tilbydes?	side 13
9) Hvilken sædkvalitet accepteres til IUI-D?	side 14
10) Er der evidens for skift af donor ved hver insemination?	side 15
11) Er der evidens for bedre resultater med hCG-trigger end med LH-monitorering?	side 15
12) Skal IUI-D patienter have progesteron i lutealfasen?	side 16
Appendiks 1: Søgeprofiler	side 17

Resume af kliniske rekommandationer:

	Kliniske rekommandationer	GRADE
1	IUI-D er et godt behandlingstilbud til enlige, lesbiske og par, hvor manden har azoo- eller oligoterato-spermi, samt par med behandlingssvigt efter ICSI, TESE-ICSI eller PGD.	lav
2	Guidelinegruppen anbefaler, at ældre enlige kvinder, som har forsøgt at opnå graviditet med tidligere partner, bør udredes nærmere og evt. tilbydes en anderledes behandling, se skemaet.	lav
3	Der er ingen evidens for forskellig behandlingsstrategi for IUI-D i forhold til patientgruppe. Dog foreslås IUI-D i naturlig cyklus hos yngre kvinder for at minimere flerfoldsgraviditetsraten.	meget lav
4	Der kan laves IUI-D ved maksimalt 2-3 follikler >14 mm efter stimulation med gonadotropiner. Ved anovulation bør monofollikulær stimulation tilstræbes.	-
5	Der anbefales enkelt insemination ved IUI-D.	lav
6	Guidelinegruppen anbefaler, at kvinden testes for klamydia før behandling.	lav
7 a	Som hovedregel bør alle patienter med unilateral tuba okklusion tilbydes IVF-D eller nogle få IUI-D forsøg.	lav
7 b	Man kan tilbyde 3 inseminationsforsøg før tubadiagnostik, hvis der ikke er noget patologisk i anamnesen.	lav
8	Yngre kvinder (≤ 38 år) bør tilbydes 6 cykli med IUI-D. Hos kvinder over 38 år må man overveje IVF-D efter 3 stimulerede cykli med IUI-D.	lav
9	Man bør inseminere med mindst 2 millioner progressive motile sædceller ved IUI med donor sæd.	lav
10	Sæddonorer har forskellig fekunditet, derfor bør skift af donor overvejes efter 2-3 behandlinger.	lav
11	hCG som ovulationsinduktion anbefales ikke fremfor LH peak.	lav
12	Man kan overveje luteal fase støtte med progesteron ved stimulation med ren FSH.	lav

Skemaer

Skema 1

IUI-D	Alder(a)	Antal behandlinger	
		Ustim. cykli	Stim. Cykli (b)
Enlige	<38	3	3
	38+	0	3
Lesbiske, Kvinder med mandlige partner, Enlige virgo	<38	3	3
	38+	3	3

a) AMH og/eller AFC bør medtages i en samlet vurdering af patienten

b) Ved anovulation tilstræbes 1 follikel

Skema 2

BMI	Alder	Behandling
under 18,5	<35	Nej
	35+	Nej
18,5-30	<35	Ja
	35+	Ja
30-35	<35	Nej
	35+	Ja
35+	<35	Nej
	35+	Nej

Der henvises til Guideline - Overvægt, fedme og fertilitetsbehandling udarbejdet i DFS regi.

Forkortelser:

AFC - antral follicle count

AMH - anti-müllerske hormon

BMI – body mass index

CD - cyklusdag

HSG - hystero salpingo grafi

HSU - hystero salpingo ultrasonografi

ICSI - intra cytoplasmatisk sædcelle injektion

IUI - intra uterin insemination

IVF - in vitro fertilisering

PGD - pre-implantations genetisk diagnostik

RCT- randomiseret kontrolleret studie

TESE/TESA – testis biopsi

Indledning:

Definitioner:

Intrauterin insemination med donorsæd er indføring af optøede og oprensede sædceller fra godkendte sæddonorer i kvindens livmoder omkring ovulationstidspunktet. Formålet er at øge koncentrationen af motile sædceller i tuba tæt på det ovulerede æg, og derved øge chancen for fertilisering og graviditet.

Baggrund:

Insemination med donorsæd er den ældste kendte form for assisteret reproduktion og har været anvendt siden 18 hundrede tallet. Det var den eneste form for behandling ved svær mandlig infertilitet indtil 90'erne, hvor det blev muligt at udføre ICSI. Inden sædoprensning var muligt, blev der anvendt frisk ejakuleret sæd til intravaginal eller intracervical insemination. Insemination med frisk sæd giver højere graviditetsrater end kryopreserveret sæd. For at minimere risiko for overførsel af smitsomme sygdomme som HIV og Hepatitis B og C, skal der enten foreligge en 6 måneders karantæneperiode eller donoren skal have negativ NAT-test på donationsdagen.

I 2014 blev der indrapporteret 10.143 inseminationer med anvendelse af donorsæd, svarende til halvdelen af alle inseminationer udført i Danmark, og 28% af alle fertilitetsbehandlinger.

Inseminations behandling er meget forskelligt i de forskellige europæiske lande. Dette er tit afhængig af forsikringsregler og refusions ordninger. Derfor kan studier, som sammenligner IUI med IVF i forhold til cost-benefit se markant anderledes ud for Danmark end for andre europæiske lande.

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline omfatter insemination med donorsæd, med eller uden forudgående hormonstimulation. Den omfatter ikke detaljerede laboratorieprocedurer eller sædanalyse.

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: 15-8-2015

Databaser der er søgt i: Pubmed, Cochrane Library, Embase

Søgetermer: se Appendix 1

Tidsperiode: 01.01.1990 – 30.09.2015

Sprogområde: Engelsk, Dansk

Evidensgradering:

GRADE

Emneopdelt gennemgang af fokuserende spørgsmål

1. Hvem kan tilbydes IUI-D?

Evidens:

Vernaevae et al, 2005 (1) evaluerede retrospektivt forløbet hos 440 konsekutive par, der var behandlet med IUI-D i perioden 1994 til 2002. Follow-up var ikke muligt for 12 par. Blandt de resterende par havde 29,9% oligozoospermi, 53,5% azoospermi, 14% risiko for transmission af genetisk sygdom og 2,5% HIV eller rhesus uforligelighed. Mænd med azoospermi blev tilbudt TESE mhp ICSI. For 386 par, hvor det var muligt at tilbyde ICSI, TESE-ICSI eller PGD, gennemgik 259 par (67%) denne behandling først, hvorimod 127 par (33%) valgte donor insemination som førstevalg primært pga. bekymring for lav succesrate, fysiske ubehag eller økonomiske omkostninger ved de andre behandlinger. Blandt par, der primært havde fravalgt donor insemination, var behandlingsvigt med ICSI, TESE-ICSI eller PGD den vigtigste årsag til herefter at vælge donor insemination.

Insemination med donorsæd kan være et godt behandlingsalternativ til par, der ikke konciperer ved ICSI. Gorill et al, 2003 (2) fandt i en retrospektiv undersøgelse at 84,2% af 19 par, der valgte IUI-D efter mislykket fertilisering af oocytterne efter ICSI pga. ikke-mandlig faktor indikation (nedsat ovariel reserve, tidligere manglende deling eller nedsat embryo kvalitet), opnåede graviditet efter i gennemsnit 3,2 IUI-D behandlinger.

Med virkning fra 1. januar 2007 har også enlige kvinder og kvinder i lesbiske parforhold fået mulighed for at få et barn ved kunstig befrugtning (3). Behandlingen må tilbydes offentligt og vederlagsfrit til enlige kvinder, der ikke har børn eller par, der ikke har fælles børn. Såfremt der er normale tubaforhold og regelmæssig cyklus, tilbydes primært behandling med donorinsemination i spontan cyklus.

For alle ovennævnte patientgrupper gælder, at der ses faldende graviditetsrater ved stigende alder hos kvinden (se afsnit om antal behandlinger).

Resume af evidens	Grade
IUI-D er behandling med høj succesrate ved enlige, lesbiske og par hvor manden har azoo- eller oligoteratozoo-spermi eller efter andre behandlinger uden succes.	Lav

Kliniske rekommandationer	
IUI-D er et godt behandlingstilbud ved enlige, lesbiske og par, hvor manden har azo- eller oligoteratozoo-spermi samt par med behandlingsvigt efter ICSI, TESE-ICSI eller PGD.	Lav

1) Vernaevae V, Festré V, Baetens P, Devroey P, Van Steirteghem A and Tournaye H, Reproductive decisions by couples undergoing artificial insemination with donor semen for severe male infertility: implications for medical counselling. Int J Androl 2005; 28: 22-6.

2) Gorriall MJ, Burry KA and Patton PE. Pregnancy outcome using donor sperm insemination after failed in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection cycles in couples with complex infertility disorders. Fertil Steril 2003; 80: 936-8.

3) Bekendtgørelse af lov om kunstig befrugtning, LBK nr. 923 af 04/09/2006.

2. Skal der skelnes imellem single kvinder, lesbiske og kvinder, som har en mand med azoospermi?

Problemstilling:

Ældre single kvinder bliver opfattet som "raske" som blot mangler sædceller. I praksis har disse kvinder måske også underliggende diagnoser og i højere grad end lesbiske kvinder, jomfruer og kvinder med en partner med azoospermi.

Evidens:

Der er ikke fundet randomiserede kontrollerede studier (RCT) som sammenligner enlige kvinder og lesbiske kvinder og/eller kvinder med en partner med azoospermi. I et retrospektivt studie af kliniske graviditetsrater (i alt 675 cykli), hvor man sammenlignede insemination af henholdsvis enlige kvinder med lesbiske par (1), var den kumulative graviditetsrate efter 6 inseminationer (både stimulerede og ustimulerede cykli) 47% for enlige og 70% for lesbiske patienter. Graviditet opnået efter insemination i spontan cyklus var signifikant højere hos de lesbiske kvinder (22% versus 8%). Risikoen for spontan abort var højere blandt de enlige (35%) end hos de lesbiske kvinder (15%). De lesbiske kvinder var signifikant yngre end de enlige. Ved korrektion for alder fandtes stadig en lille forskel i graviditetsrater og risiko for spontan abort, men dette var ikke signifikant.

Et nyere svensk prospektivt, landsdækkende studie (2) sammenlignede lesbiske par med heteroseksuelle par i IUI-D behandling (både stimulerede og ustimulerede cykli). Den kumulative graviditetsrate efter 3 IUI-D var 61,6% for lesbiske par versus 44,0% for heteroseksuelle par. Den kumulative fødselsrate var dog 48,0% versus 38,0%, hvilket ikke var signifikant.

En spansk gruppe har i 2015 publiceret en større litteratur gennemgang (3) af studier, som sammenligner lesbiske kvinder, enlige kvinder og heteroseksuelle kvinder i IUI-D behandling. Forfatterne understreger, at alle studier har et lavt antal patienter og inadækvate statistiske metoder til korrektion af alder, livstilsfaktorer, tidligere gynækologiske diagnoser, type af hormonel stimulation osv. Der kan derfor ikke laves en samlet konklusion, fordi grundlaget er spinkelt.

Der kunne ikke findes artikler, der omhandler enlige, som har prøvet at opnå graviditet i tidligere parforhold.

Resume af evidens	GRADE
Ingen evidens for at skelne mellem single kvinder, lesbiske og kvinder som har en mand med azoospermi	Lav

Kliniske rekommandationer	
Trods manglende evidens mener guidelinegruppen, at ældre enlige kvinder, som har forsøgt at opnå graviditet med tidligere partner, bør udredes nærmere og evt tilbydes en anderledes behandling, se skemaet	Lav

1) Ferrara I, Balet R and Grudzinskas J G, Intrauterine donor insemination in single women and lesbian couples: a comparative study of pregnancy rates. Hum Reprod 2000; 15 (3): 621-5.

2) Nordqvist S, Sydsjö G, Lampic C, Åkerud H, Elenis E and Svanberg A S, Seksuel orientation of women does not affect outcome of fertility treatment with donated sperm. Hum Reprod 2014; 29 (4): 704-11.

3) Tarin J J, Garcia-Pérez M A and Cano A, Deficiencies in reporting results of lesbians and gays after donor intrauterine insemination and assisted reproductive technology treatments: a review of the first emerging studies. Reprod Biol Endocrinol. 2015; 13:52.

3. Hvornår skal der behandles i henholdsvis naturlig cyklus og stimuleret cyklus?

Problemstilling:

Er der evidens for højere graviditetsrater ved bestemte stimulations protokoller og bestemte patientgrupper? Skal der skelnes mellem enlige kvinder og kvinder i et parforhold, fordi det kan være et større problem for enlige at blive flerfolds gravide?

Evidens:

Der findes følgende behandlingsregimer:

Naturlig cyklus

Clomifencitrat (CC) 50/100 mg dagligt i 5 dage fra 3-7. cyklusdag (CD)

Clomifencitrat 100 mg dagligt i 5 dage fra 3-7. cyklusdag + FSH/hMG fra 8.CD
(CC+FSH/hMG)

FSH/hMG dagligt fra 2-3. CD

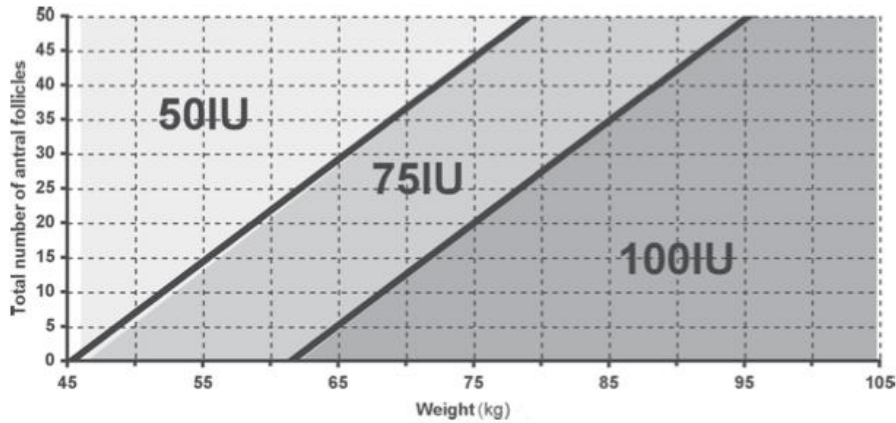
Der findes ingen randomiserede kontrollerede studier omhandlende behandlingsregimer for patienter med indikation for IUI-D. Et dansk retrospektivt studie (1) har vist højere graviditetsrater hos heteroseksuelle kvinder, som blev stimuleret (CC eller CC+hMG) i forhold til heteroseksuelle kvinder, som fik behandling i spontan cyklus. Andre studier har ikke samme konklusion. Et svensk prospektivt studie(2) viste ingen signifikant forskel imellem forskellige behandlingsregimer (naturlig cyklus, CC, FSH, CC+FSH) hos hverken heteroseksuelle eller lesbiske patienter. Ferrara (3) fandt i et lille retrospektivt studie, at henholdsvis de enlige og de lesbiske kvinder havde samme graviditetsrate i spontan cyklus som under stimulation med gonadotropiner.

Flere mindre studier (2,3,4,5) har sammenlignet forskellige patientgrupper (enlige/lesbiske/heteroseksuelle), som fik IUI-D. Ferrara (3) fandt ingen forskel i graviditetsrater imellem enlige og lesbiske, når kvinderne var stimulerede (CC eller FSH), hvorimod der var signifikant forskel i spontan cyklus (enlige 8%, lesbiske 22%).

Tre studier (2,4,5) har sammenlignet heteroseksuelle og lesbiske par og fundet, at der ikke var signifikant forskel i graviditetsrater imellem de to grupper uanset hvilket behandlingsregime, patienterne fik.

Ingen studier har beskæftiget sig med enlige versus heteroseksuelle/lesbiske par i relation til flerfoldsgraviditet.

Et behandlingsoplæg kan være som beskrevet i vores skema. Ved ovulatoriske kvinder kunne man også vælge ren FSH stimulation efter Freiesleben et al. nomogram (6):



Dosisnomogram Freiesleben et. al.

Foreslået dosis rekombinant FSH nomogram for IUI patienter med en regelmæssig menstruationscyklus. Givet en patients kropsvægt og samlet antal antrale follikler, kan en individuel startdosis identificeres.

Resume af evidens

GRADE

Der findes ikke evidens for behandlingsstrategi for IUI-D	Meget lav
---	-----------

Kliniske rekommandationer

Der er ingen evidens for forskellig behandlingsstrategi for IUI-D i forhold til patientgruppe. Dog foreslås IUI-D i naturlig cyklus hos yngre kvinder for at minimere flerfoldsgraviditetsraten.	Meget lav
--	-----------

- 1) Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S and Westergaard LG, Intrauterine insemination with donor semen. An evaluation of prognostic factors based on a review of 1131 cycles. Acta Obstet Gynecol Scand 2001 Jan; 80: 342-8.
- 2) Nordqvist S, Sydsjö G, Lampic C, Åkerud H, Elenis E and Svanberg A S, Seksuel orientation of women does not affect outcome of fertility treatment with donated sperm. Hum Reprod 2014; 29 (4): 704-11.
- 3) Ferrara I, Balet R and Grudzinskas J G, Intrauterine donor insemination in single women and lesbian couples: a comparative study of pregnancy rates. Hum Reprod 2000; 15 (3): 621-5.
- 4) Ferrara I, Balet R and Grudzinskas JG, Intrauterine insemination with frozen donor sperm. Pregnancy outcome in relation to age and ovarian stimulation regime. Hum Reprod 2002; 17 (9): 2320-4.
- 5) Sutter PD, Dutré T, Meerschaut FV, Stuyver I, Maele GV and Dhont M. PCOS in lesbians and heterosexual women treated with artificial donor insemination. Reprod Biomed online 2008; 17: 398-402.
- 6) Freiesleben NI, Rosendahl M, Johannsen TH, Løssl K, Loft A, Bangsbøll S, Friis-Hansen L, Pinborg A, Andersen AN. Prospective investigation of serum anti-Müllerian hormone concentration in ovulatory intrauterine insemination patients: a preliminary study. Reprod Biomed Online. 2010 May;20(5):582-7.

4. Antal follikler på ovulationsinduktionsdagen?

Problemstilling:

Hvor mange modne follikler skal der være på ovulationsdagen?

Evidens:

Den primære bekymring ved inseminationsbehandling med ovariel stimulation er risikoen for flerfoldsgraviditeter, som er associeret med maternel morbiditet som f.eks. præeklampsi og gestationel diabetes og en 50% risiko for præmatur fødsel, hvilket resulterer i en betydelig neonatal morbiditet og mortalitet (1).

Hvis hormonal stimulation resulterer i udvikling af flere end 3 modne follikler, vil der være en uacceptabel høj risiko for flerfoldsgraviditet, hvis ovulation induceres og der foretages insemination (2,3).

Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning (4) bør insemination aflyses, hvis der efter stimulation med gonadotropiner findes flere end 2-3 follikler på ≥ 14 mm på dagen for ovulations induktion.

Alternativt kan der foretages ultralydsvejledt reduktion af antallet af follikler til 3 eller cyklus kan konverteres til IVF-behandling.

Specielt gælder for kvinder med oligomenorrhoe og anovulation, at der skal udvises yderligere forsigtighed mht. antallet af modne follikler, der kan accepteres før insemination. Formålet med ovariel stimulation hos disse kvinder er at opnå monofollikulær ovulation (4).

Se evt. skema med forslag til antal af follikler alt efter kvindens alder og samlivsstatus.

Resume af evidens	Grade
Flere follikler giver højere graviditetsrater og højere flerfoldsrater.	moderat

Kliniske rekommandationer

Der kan laves IUI-D ved 2-3 follikler på ≥ 14 mm på dagen for ovulations induktion efter stimulation med gonadotropiner. Ved anovulation tilstræbes monofollikulær stimulation.	-
--	---

1) Ombelet W, De Sutter P, Van der Elst J and Martens G. Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction. Review. Hum Reprod Update 2005; 11: 3-14.

2) Fauser BC, Devroey P and Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. Review. Lancet 2005; 365: 1807-16.

3) Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S and Westergaard LG, Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. Acta Obstet Gynecol Scand 2001 Jan; 80(1): 74-81.

4) Sundhedsstyrelsens vejledning om sundhedspersoners og vævscentres virksomhed og forpligtelser i forbindelse med assisteret reproduktion VEJ nr. 9351 af 26/05/2015.

5. Er det relevant med dobbelt insemination?

Problemstilling:

Er det relevant med dobbelt insemination ved IUI-D?

Evidens:

Ved IUI med donorsæd er der to større studier (2,486 dobbelt vs. 673 enkelt-donor IUI cykli, (1)) og (1066 dobbelt vs. 762 enkelt-donor IUI cykli, (2)) som ikke viser højere graviditetsrater. Et mindre amerikansk studie med 303 cykli viser lidt højere rater, men påpeger at flere cykli med enkelt insemination er langt mere kost-effektive end dobbelt insemination i en cyklus (3). To ældre studier med omkring 100 kvinder viser højere graviditetsrater ved dobbelt insemination med donorsæd (4,5).

Resume af evidens	GRADE
Ingen evidens for højere graviditetsrater ved dobbelt insemination ved IUI-D	lav

Kliniske rekommandationer	
Der anbefales enkelt insemination ved IUI-D	lav

- 1) Zarek SM, Hill MJ, Richter KS, Wu M, DeCherney AH, Osheroff JE, Levens ED. Single-donor and double-donor sperm intrauterine insemination cycles: does double intrauterine insemination increase clinical pregnancy rates? *Fertil Steril.* 2014;102(3):739-43.
- 2) Dong F, Sun Yp, Su Yc, Guo Yh, Hu Li, Wang F. Relationship between processed total motile sperm count of husband or donor semen and pregnancy outcome following intrauterine insemination. *Syst Biol Reprod Med.* 2011 Oct;57(5):251-5.
- 3) Chavkin DE, Molinaro TA, Roe AH, Sammel MD, Dokras A. Donor Sperm Insemination Cycles: Are Two Inseminations Better Than One? *Journal of Andrology,* 2012, 33(3): 375-380
- 4) Pregnancy rates after double versus single insemination with frozen donor semen. Centola GM, Mattox JH, Raubertas RF. *Fertil Steril.* 1990 54(6):1089-92.
- 5) Matilsky M, Geslevich Y, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I, Weiner-Megnagi T, Shalev E. Two-day IUI treatment cycles are more successful than one-day IUI cycles when using frozen-thawed donor sperm. *J Androl.* 1998 19(5):603-7.

6. Skal der altid laves Klamydia podning?

Problemstilling:

Skal der altid foretages klamydia podning af uxor og vir før behandling? Der er forskellige testningsstrategier i Danmark, hvor nogle klinikker kun tester kvinden, mens andre tester begge parter.

Evidens:

I enkelte studier ses at lesbiske har højere prævalens af klamydia end heteroseksuelle. Derfor bør de også podes før IUI-D. Hvis der er tale om en enlig eller lesbisk kvinde, som aldrig har haft samleje med en mand, kan dette undlades. (1)

Der ses f.eks. i artikel fra 1999 af Levy at 10,8% af mænd til infertile kvinder havde C. Trachomatis i ejakulatet (2).

I en metaanalyse fra 2015 er prævalensen af klamydia i Iran 12% hos kvinder og 10,9% hos mænd(3). En opgørelse fra Nigeria anføres at 20,5% af de infertile kvinder havde klamydia(4).

I en engelsk opgørelse af testning af infertile kvinder fra 1999, fandt man en prævalens på 0,9%. Når man søger på klamydia og inseminationer findes ingen artikler.

Flere artikler anfører, at klamydia hos manden også giver en kronisk inflammation og må kunne formodes at skade hans fertilitet (5). Andre anfører, at risikoen for klamydia er ens i den fertile og infertile population og at der derfor ikke er grund til testning (6).

Der er, så vidt vi kan se, ikke klare retningslinier i hverken USA eller England for, om alle infertile mænd og kvinder skal testes(7,8).

I Danmark testede 26.000 personer positive i 2013 (9), og man mener, at der formodentligt er dobbelt så mange smittede. Hvorvidt disse tal kan overføres til den infertile population, som er ældre, er uvist.

På basis af Sundhedsstyrelsens anbefaling om testning af klamydia før abortus provocatus og andre instrumentelle indgreb, anbefaler arbejdsgruppen, at man bør teste kvinden for at sikre, at hun ikke har en pågående infektion. (10).

Resume af evidens	GRADE
Der er høj prævalens af klamydia i Danmark, hvorvidt den afspejles i den infertile population er ukendt	lav
Kliniske rekommandationer	
Vi anbefaler at kvinden testes for klamydia før behandling.	lav

- 1) Tarín JJ, García-Pérez MA, Cano A. Deficiencies in reporting results of lesbians and gays after donor intrauterine insemination and assisted reproductive technology treatments: a review of the first emerging studies. 2015 *Reprod Biol Endocrinol.*; 13:52
- 2) Levy R, Layani-Milon MP, Giscard D'Estaing S, Najioullah F, Lornage J, Aymard M, Lina B. Screening for Chlamydia trachomatis and Ureaplasma urealyticum infection in semen from asymptomatic male partners of infertile couples prior to in vitro fertilization. *Int J Androl* 1999 Apr;22(2) 113-8
- 3) Ahmadi MH, Mirsalehian A, Bahador A. Prevalence of genital Chlamydia trachomatis in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Pathog Glob Health.* 2015 Sep;109(6):290-9.
- 4) Morhason-Bello I, Ojengbede O, Oladokun A, Adedokun B, Ajayi A, Adeyanju A, Ogundepo O, Kareem O. The prevalence and outcome of asymptomatic Chlamydia infection screening among infertile women attending gynecologic clinic in Ibadan, South west Nigeria. *Ann Med Health Sci Res.* 2014 Mar;4(2):253-7
- 5) Mackern-Oberti JP, Motrich RD, Bresler ML, Sánchez LR, Cuffini C, Rivero VE. Chlamydia trachomatis infection of the male genital tract: and update. *J Reprod Immunol* 2013 nov; 100(1) 37-53
- 6) Günyeli I, Abike F, Dünder I, Aslan C, Tapisız OL, Temizkan O, Payaslı A, Erdemoğlu E. Chlamydia, mycoplasma and ureaplasma infections in infertile couples and effects of these infections on fertility. *Arch Gynecol Obstet* 2011 Feb;283(2): 379-85
- 7) Akande V Akande V, Turner C, Horner P, Horne A, Pacey A; British Fertility Society. Impact of Chlamydia trachomatis in reproductive setting: British Fertility Society Guidelines for practice. *Hum Fertil (Camb).* 2010 Sep;13(3):115-25.
- 8) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2007 17: 128-134
- 9) Statens serum institut: <http://www.ssi.dk/Service/Sygdomsleksikon/K/Klamydia.aspx>
- 10) <https://sundhedsstyrelsen.dk/publ/vejledninger/99/venera/index.htm>

7. Skal kvinden henvises direkte til IVF-D ved ensidig tuba faktor?

Problemstilling:

Skal kvinden henvises direkte til IVF-D ved ensidig tuba faktor?

Evidens:

Der findes ikke studier specifik for ensidig tuba faktor i inseminationscyklus, hvor der anvendes donorsæd. Derfor bruges data omhandlende inseminationer med homolog sæd.

I en artikel fra 2013 af Lin (1) med 133 patienter med tuba okklusion og 570 kontroller, konkluderedes at: "Patienter med unilateral proximal tuba okklusion har samme graviditetsrate som uforklaret infertilitet. Men patienter med medial og distal okklusion unilateralt har svært nedsat graviditetschance ved insemination."

For praktiske formål må man som hovedregel tilbyde alle patienter med unilateral tuba okklusion IVF-D, eller nogle få IUI-D forsøg.

Det er gruppens holdning, at man kan tilbyde 3 inseminationsforsøg før tubadiagnostik, hvis der ikke er noget patologisk i anamnesen og hvis patienten samtykker.

Resume af evidens	GRADE
Nedsat graviditetschance ved unilateral tuba faktor.	Lav

Kliniske rekommandationer	
Som hovedregel tilbydes alle patienter med unilateral tuba okklusion IVF-D eller nogle få IUI-D forsøg.	Lav
Man kan tilbyde 3 inseminationsforsøg før tubadiagnostik, hvis der ikke er noget patologisk i anamnesen.	Lav

1) Lin MH, Hwu YM, Lin SY, Lee RK. Treatment of infertile women with unilateral tubal occlusion by intrauterine insemination and ovarian stimulation. Taiwan J Obstet Gynecol. 2013 Sep;52(3):360-4

8. Hvor mange behandlinger skal tilbydes?

Problemstilling:

Hvor mange behandlinger skal tilbydes patienter, hvor der er indikation for donor insemination?
Skal der skelnes imellem de forskellige patientgrupper?

Evidens:

I et dansk retrospektivt studie fra 2001 (1) med analyse af 1131 cykli, hvor der var foretaget intrauterin insemination med donorsæd hos heteroseksuelle par, fandt man højest fødselsrate i 1. behandling og herefter faldende fødselsrater i efterfølgende behandlinger. Den kumulative fødselsrate efter 6 forsøg var 58,7% kun stigende til 61,0% efter op til 9 behandlinger. Andre studier har vist relativ konstante fødselsrater for de første 4 til 7 behandlinger (2,3,4)
Ifølge sundhedsstyrelsen vejledning skal patienter i IUI-D behandling som hovedregel tilbydes maksimalt 6 forsøg (5).

I flere studier af forskellige patientgrupper med indikation for IUI-D findes faldende graviditetsrater/fødselsrater med stigende alder (1,2,3,6). I det ovenfor nævnte danske studie (1) blev fundet klinisk graviditetsrate pr. cyklus på 27,1% for kvinder <30 år og 17,1% for kvinder i alderen 35-39 år, hvilket var signifikant lavere. Et retrospektivt studie (6) af 261 kvinder (212 enlige og 49 lesbiske) behandlet i 1056 cykli viste graviditetsrater pr. cyklus på henholdsvis 18,5% (kvinder <35 år), 11,9% (kvinder 35-40 år) og 5,4% (kvinder >40 år).

I artiklen af Mikael de Brucker (7) angives i en opgørelse af kvinder over 40 år, at de får samme kummulative fødselsrater efter 6 IUI-D som efter 3 ICSI-D, og at næsten alle graviditeter ligger i 1. ICSI. Hans konklusion er, at man bør gå direkte til ICSI-D hos kvinder over 40 år.

Se evt. skema med forslag til antal af behandlinger alt efter kvindens alder og samlivsstatus.

Resume af evidens	Evidensgrad
Der er faldende graviditets-/fødselsrate med stigende antal inseminationsforsøg. Der er faldende graviditets-/fødselsrate med stigende alder hos kvinden.	Lav

Kliniske rekommandationer	Styrke
Hos yngre kvinder (≤ 38 år) kan tilbydes 6 cykli med IUI-D. Hos kvinder over 38 år må man overveje IVF-D efter 3 stimulerede cykli med IUI-D.	Lav

- 1) Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S and Westergaard LG, Intrauterine insemination with donor semen. An evaluation of prognostic factors based on a review of 1131 cycles. Acta Obstet Gynecol Scand 2001 Jan; 80: 342-8.
- 2) Kang BM and Wu TC. Effect of age on intrauterine insemination with frozen donor sperm. Obstet Gynecol 1996; 88: 93-8.
- 3) Pistorius LR, Kruger TF, De Villiers and Van Der Merve JP. A comparative study using prepared and unprepared frozen semen for donor insemination. Arch Androl 1996; 36: 81-6.
- 4) Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL and Marrs RP. Determinants of outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 1522-34.
- 5) Sundhedsstyrelsens vejledning om sundhedspersoners og vævscentres virksomhed og forpligtelser i forbindelse med assisteret reproduction (VEJ nr. 9351 af 26/05/2015)
- 6) Ferrara I, Balet R and Grudzinskas JG, Intrauterine insemination with frozen donor sperm. Pregnancy outcome in relation to age and ovarian stimulation regime. Hum Reprod 2002; 17 (9): 2320-4.
- 7) De Brucker M, Camus M, Haentjens P, Verheyen G, Collins J, Tournaye H. Assisted reproduction using donor spermatozoa in women 40 and above: the high road or the low road? 2013 RBM online; 26(6):577-8

9. Hvilken sædkvalitet accepteres til IUI-D?

Problemstilling:

Er der en nedre grænse for antal progressive motile sædceller ved donor-insemination? Er der påvist forskel i graviditet ved forskellige MOT-værdier eller IUI/RTU strå versus uvaskede strå?

Det er vigtigt at huske at et donorstrå med for eksempel 5 millioner progressive sædceller efter oprensning ikke kan ligestilles med et helt IUI-H ejakulat som totalt indeholder 5 millioner progressive motile sædceller efter oprensning.

Evidens:

Zuzuarregui et al. fandt efter analyse af 1800 cykli, at der skulle insemineres med over 5 million progressivt motile for at opnå den højeste graviditetschance (1). Et andet retrospektivt studie med 1828 cykli (2) og et dansk studie (3) med 1131 cykli viste, at inseminationer med 2 eller flere millioner progressivt motile sædceller giver ækvivalente graviditetsrater. Andre påviser en nedre grænse på 1.5 millioner (4).

I et retrospektivt (642 cykli) og et mindre prospektivt randomiseret studie med 33 kvinder (5) fandt man samme graviditetsrater med IUI-ready vs ICI-donorsæd.

Resume af evidens

GRADE

Der er evidens for, at insemination med lave totale mængder progressive motile sædceller giver lavere graviditetsrater ved IUI-D. Grænsen varierer fra 1,5-5 millioner progressive motile sædceller	Lav
---	-----

Kliniske rekommandationer

Det skal tilstræbes at inseminere med mindst 2 millioner progressive motile sædceller ved IUI med donor sæd	Lav
---	-----

- 1) Zuzuarregui JL1, Meseguer M, Garrido N, Simón C, Pellicer A, Remohí J. Parameters affecting the results in a program of artificial insemination with donor sperm. A 12-year retrospective review of more than 1800 cycles. J Assist Reprod Genet. 2004 Apr;21(4):109-18.

- 2) Dong FI, Sun Yp, Su Yc, Guo Yh, Hu LI, Wang F. Relationship between processed total motile sperm count of husband or donor semen and pregnancy outcome following intrauterine insemination. Syst Biol Reprod Med. 2011 Oct;57(5):251-5.
- 3) Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. Intrauterine insemination with donor semen. An evaluation of prognostic factors based on a review of 1131 cycles. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001 Apr;80(4):342-8.
- 4) Achard, V., Perrin, J., Saias-Magrian, J., Noizet, A., Grillo, J.M. and Paulmyer-Lacroix, O. (2005) Optimization of artificial inseminations with donor semen: a four-year experience. Gynecol Obstet Fertil 33:877–883
- 5) Wolf DP, Patton PE, Burry KA, Kaplan PF. Intrauterine insemination—ready versus conventional semen cryopreservation for donor insemination: a comparison of retrospective results and a prospective, randomized trial. Fertil Steril. 2001 Jul;76(1):181-5.

10. Er der evidens for skift af donor ved hver insemination?

Problemstilling:

Er der evidens for skift af donor ved hver insemination?

Evidens:

Der kunne ikke findes evidens for at skifte sæddonor ved hver insemination. Der er dog beskrevet, at sæddonorer har forskellig fekunditet (1). Derfor er det oplagt at skifte donor efter 2-3 behandlinger med en specifik sæddonor, medmindre man er sikker på, at den pågældende donor har høj fekunditet.

Resume af evidens

GRADE

Det er beskrevet, at sæddonorer har forskellig fekunditet.	lav
--	-----

Kliniske rekommandationer

Sæddonorer har forskellig fekunditet, derfor bør skift af donor overvejes efter 2-3 behandlinger.	lav
---	-----

1) Thyer AC, Patton PE, Burry KA, Mixon BA, Wolf DP. Fecundability trends among sperm donors as a measure of donor performance. Fertil Steril. 1999 71(5):891-5.

11- Er der evidens for bedre resultater med hCG-trigger end med LH-monitorering?

Problemstilling:

Er der evidens for højere graviditetsrater ved ovarie-skanning kombineret med hCG trigger sammenlignet med LH-monitorering ved IUI-D?

Evidens:

I et retrospektivt studie af Hachem et al. om IUI-D efter spontan LH peak eller hCG trigger, er data fra 538 spontane IUI-D cykli analyseret. Der var ingen signifikant forskel i graviditets rate og fødselsrate ved insemination efter spontan LH peak sammenlignet med ovulation efter hCG trigger. Der er ikke fundet andre studier, hvor kun IUI-D belyses i relation til spontan ovulation versus hCG induceret ovulation. Der henvises til derfor også til IUI-H guidelines.

Resume af evidens	GRADE
Det eneste studie, som findes, viser ingen forskel i graviditetsrate ved donor insemination efter LH peak eller hCG som ovulationsinduktion. IUI-H studier viser det samme.	Lav

Kliniske rekommandationer	
hCG som ovulations induktion anbefales ikke fremfor LH peak	Lav

1) El Hachem, H. Bouet, P. E. Lapensee, L. Bissonnette, F. Benoit, J. Antaki, R. Does ultrasound monitoring and ovulation trigger with HCG improve outcomes of intrauterine inseminations (IUI) performed in natural cycles (NC)? *Fertility and Sterility*, 2015, Vol. 104, Issue 3, e211

12. Skal IUI-D patienter have progesteron i lutealfasen?

Problemstilling:

Skal IUI-D patienter have progesteron i lutealfasen?

Evidens:

Der findes ikke studier specifik for lutealfase support i donor-inseminationscyklus, derfor henviser vi til IUI-H guideline afsnit 9.

Resume af evidens:	GRADE
Der findes ikke specifikke artikler omhandlende IUI-D, derfor henvises til IUI-H guideline.	lav

Kliniske rekommandationer	
Man kan overveje luteal fase støtte med progesteron ved stimulation med ren FSH.	lav

Appendiks 1: Søgeprofiler

1) Hvem kan tilbydes IUI-D?

(insemination OR inseminations) AND intrauterine AND ("donor sperm" OR "donor semen" OR donor*) Intrauterine insemination, donor semen, oligospermia, azoospermia, male factor

2) Skal der skelnes imellem single kvinder, lesbiske og kvinder som har en mand med azoospermi?
Intrauterine insemination, donor semen, single women, lesbians, azoospermia

3) Hvornår skal der behandles i stimuleret cyklus eller naturlig cyklus?

Intrauterine insemination, donor semen, single women, lesbians, azoospermia, ovarian stimulation, natural cycle

4) Antal follikler på ovulationsinduktionsdagen?

Intrauterine insemination, donor semen, ovarian stimulation, preovulatory follicle number, multiple pregnancy

5) Er det relevant med dobbelt insemination?

Donor semen double insemination human

6) Skal der altid laves Klamydia podning og HSG/HSU?

fertility and chlamydia screening

fertility and chlamydia infection and insemination

chlamydia screening and insemination

fertility and chlamydia screening

7) Skal kvinden henvises direkte til IVF ved ensidig tuba faktor?

fertility and chlamydia screening

fertility and chlamydia infection and insemination

chlamydia screening and insemination

fertility and chlamydia screening

8) Hvor mange behandlinger skal tilbydes?

donor insemination and success and female age

9) Hvilken sædkvalitet accepteres til IUI-D?

Donor, semen, quality, insemination, human

10) Er der evidens for skift af donor ved hver insemination?

Semen, donor, insemination, shift or change

11) Er der evidens for bedre resultater ved ovarie-skanning med Hcg-trigger end med LH-monitorering?

<p>Ovulations induction Ovitrelle hcg Ovulation detection Ovulation detections Ovarian stimulation Ovarian stimulations Superovulation Ovulation timing Ovulation stimulation Induced ovulation Ovidrel Ovidrelle Ovitrelle Recombinant chorionic gonadotropin Recombinant human chorionic gonadotropin Human choriogonadotropin Human chorion gonadotrophin Human chorion gonadotropin Human chorionic gonadotrophin Human chorionic gonadotropin Human chorionic gonadotrophin Chorion gonadotrophic hormone Chorion gonadotrophin Chorion gonadotropin Chorionic gonadotrophic hormone Chorionic gonadotrophin Chorionic gonadotropic hormone Pregnyl H.c.g.</p>	<p>LH LH test LH detection LH release LH secretion LH surge Human Luteinizing hormone Luteinizing hormone Luteinizing hormone test Luteinizing hormone detection Luteinizing hormone release Luteinizing hormone secretion Luteinizing hormone surge Human Luteinising hormone Luteinising hormone Luteinising hormone test Luteinising hormone detection Luteinising hormone release Luteinising hormone secretion Luteinising hormone surge Human ovulating hormone Ovulating hormone Ovulating hormone test Ovulating hormone detection Ovulating hormone release Ovulating hormone secretion Ovulating hormone surge Luteohormone Lutropin Lutotropin</p>	<p>Insemination Artificial Insemination Artificial Inseminations Eutelegensis Eutelegeneses Inseminations IUI Intrauterine insemination Insemination human Artificial donor insemination Donor insemination Insemination, artificial,</p>
---	---	---

12) Skal IUI-D patienter have progesteron i lutealfasen?

Blok 1	Blok 2
Progesterone Corpus luteum hormone Corpus luteum hormones Crinone Lutinus Progestan Progesteroid Progesterol Progesteron Progesterone cream Progestone Proluton Prontogest Ultrogestan Utrogestan Lentogest Progesterone support Progesterone treatment Progesterone luteal Progesterone luteal phase Luteal phase Phase, Luteal Menstrual Cycle, Secretory Phase Menstrual Secretory Phase Secretory Phase, Menstrual Menstrual Cycle, Luteal Phase Postovulatory Phase Phase, Postovulatory Lutealphase Luteal phase support Lutealphase support Luteal support	Insemination Artificial Insemination Artificial Inseminations Inseminations, Artificial Eutelegensis Eutelegeneses Inseminations IUI Intrauterine insemination Insemination human Artificial donor insemination Donor insemination Uterine insemination Insemination, intrauterine