

Titel: LETROZOL I FERTILITETSBEHANDLING**Forfattere**

Dorthe Andersen (DanFert), Pernilla Skjødt Andersson (Rigshospitalet), Kathrine Birch (TFP Stork Fertility), Nathalie Søderhamn Bülow (Rigshospitalet), Lotte Colmorn (Rigshospitalet), Emilie Steentoft Dahlberg (Hvidovre), Morten Hedegaard (Klinik Hedegaard), Marianne Dreyer Holt (Køge), Kasper Ingerslev (Køge), Kirstine Kirkegaard (Horsens Fertilitetsklinik), Kristine Løssl (Rigshospitalet), Liv la Cour Poulsen (Herlev), Marie-Louise Wissing (Aleris Fertility), Mathilde Yde (PhD-stud, Rigshospitalet).

Korrespondance: Nathalie Søderhamn Bülow (Rigshospitalet), nsbulow@dadlnet.dk

Status

Første udkast: 1.december 2022

Diskuteret udkast: 10.marts 2023

Korrigeret udkast: 11.marts 2023

Endelig guideline: 30.marts 2023

Guideline skal revideres seneste dato:

Indholdsfortegnelse:

Indledning	1
Definitioner og forkortelser	3
Resumé af kliniske rekommandationer	4
Letrozol til ovulationsinduktion til anovulatoriske patienter	6
Letrozol til inseminationsbehandling hos ovulatoriske patienter	10
Neonatale anomalier ved letrozol stimuleret inseminationsbehandling	18
Letrozol som tillægsbehandling til stimulation ved IVF/ICSI	22
Letrozol behandling ved frozen-thawed embryo transfer (FET)	27
Tillægsbehandling med letrozol hos pt med hormonfølsom brystkræft eller disposition	32
Patientvejledning til letrozol behandling	38
Referencer	39
Appendix	43

Indledning*Baggrund*

Letrozol blev introduceret i fertilitetsbehandling til ovulationsinduktion og stimulation til intrauterin insemination i 2001 (Mitwally and Casper, 2001) og har siden 2018 været førstevalgsbehandling i ESHREs guideline til ovulationsinduktion hos kvinder med PCOS (Teede et al., 2018). Letrozol bliver desuden brugt som

tillægsbehandling til stimulation med gonadotropin ved "in vitro fertilisering" (IVF) i forbindelse med fertilitetsbevarende behandling (Oktay et al., 2005). Til fertilitetsbehandling med IVF bliver letrozol primært anvendt til "poor responders", eksperimentelt til "normo-" og "high responders" og desuden som forsøg på at reducere medicinudgifterne (Bechtejew *et al.*, 2017; Bülow *et al.*, 2021; Kaçar *et al.*, 2021). Derudover er stimulation med letrozol til behandling med "frozen embryo transfer" (FET) ved at vinde indpas i forhold til hormonsubstitueret (HRT) FET. Letrozol er initelt udviklet til efterbehandlingen af post-menopausale kvinder med hormonfølsomme mamma tumorer, hvilket er den eneste registrerede indikation i Danmark. Letrozols daglige behandlingspris er 2-4 kr., hvilket kan være en samfundsmæssig fordel i forhold til medicinudgifter til gonadotropiner. Godkendt anvendelse af lægemidler (i dette tilfælde letrozol) til fertilitetsbehandling kræver randomiserede studier foranlediget af medicinalindustrien. Der er ifølge vores oplysninger ikke planlagt et sådant. De mulige off-label indikationer for letrozol i fertilitetsbehandling, og de øgede internationale anbefalinger har ført til et ønske om denne nationale guideline.

Farmakodynamik

Letrozol sænker østradiol niveauet i blodet ved at hæmme aromatase enzymet (CYP19a1), der omdanner androstenedione til østron, der kan omdannes til østradiol, og testosteron til østradiol (Buzdar *et al.*, 2002). Det reducerede serum østradiol niveau mindsker den negative feedback på hypothalamus og hypofysen. Den hypothalamiske pulsation af GnRH øges, hvilket yderligere potentiører produktionen af follikelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) i hypofysen. Det øgede serum niveau af endogen FSH stimulerer væksten af folliklerne i ovarierne (Henry and Norman, 2003).

Letrozol påvirker ikke østrogenreceptorerne, hvorfor den centrale feedback mekanisme er intakt. Dette udnyttes i ovulationsinduktion til inseminationsbehandling, hvor den dominante follikel vokser, og østradiol niveauet stiger om end mindre. Det resulterer i suppression af FSH og atresi af de mindre follikler, hvilket nedsætter risikoen for flere follikler og flerfoldsgraviditet (Franik *et al.*, 2018).

Letrozol kan desuden anvendes som tillægsbehandling til stimulation med gonadotropiner med henblik på IVF, hvor det reducerer det suprafysiologiske serum østradiol niveau fra multiple follikler >10mm samt øger den endogene FSH og LH produktion (Bülow *et al.*, 2021; Poulsen *et al.*, 2022). Det er desuden vist, at letrozol øger serum androgen niveaet, fordi aromatiseringen til østradiol hæmmes og den øgede LH produktion stimulerer androgen produktionen (Lössl *et al.*, 2020; Bülow *et al.*, 2021; Poulsen *et al.*, 2022). Den øgede intraovarielle androgen koncentration kan muligvis øge rekruttering af follikler, fordi mængden FSH og LH receptorer øges (Macklon *et al.*, 2006; Kristensen *et al.*, 2017; Lössl *et al.*, 2020; Poulsen *et al.*, 2022). Letrozol tillægsbehandling kan dermed potentielt øge responset på ovariestimulationen under IVF behandling.

Det undersøges fortsat om reduktion af det forhøjede østradiol niveau i follikulærfasen ved letrozol behandling kan optimere endometriet (Forman *et al.*, 1988; Ma *et al.*, 2003; Arslan *et al.*, 2007), og om dette, sammen med en forhøjet progesteron i lutealfasen, muligvis kan forbedre implantationen (Bourgain and Devroey, 2003; Macklon *et al.*, 2006; Dreyer Holt *et al.*, 2022; Poulsen *et al.*, 2022).

Endelig er det foreslået, at en reduktion i det suprafysiologiske østradiol niveau under IVF behandling kan nedsætte risikoen for ovarielet hyperstimulationssyndrom (OHSS) (Zhao *et al.*, 2020).

Farmakokinetik

Letrozol findes i tabletter á 2,5 mg, der optages fuldstændigt fra tarmen uafhængigt af fødeindtagelse. Steady-state opnås først efter 2-6 uger, og letrozol metaboliseres hovedsagelig i leveren med en halveringstid på ca. 48 timer, hvilket er væsentligt kortere end clomifen (Buzdar *et al.*, 2002). Virkningen estimeres til 9-10 døgn efter ophør, når steady-state er opnået, men sandsynligvis kortere i fertilitetsbehandling, hvor

behandlingsvarigheden ofte ikke når steady-state. Der er påvist en effekt til midt i lutealfasen på serum østradiol og progesteron, men virkningen ses kun i den aktuelle cyklus og ikke i efterfølgende cyklus, hvis letrozol behandlingen begrænses til follikulærfasen (Bülow *et al.*, 2021; Dreyer Holt *et al.*, 2022; Poulsen *et al.*, 2022).

Afgrænsning af emnet

Denne guideline undersøger evidensen af effekten af letrozol til fertilitetsbehandling, herunder til ovulationsinduktion med henblik på inseminationsbehandling (IUI) til anovulatoriske patienter, mild stimulation med henblik på IUI til ovulatoriske patienter, som tillægsbehandling til gonadotropiner med henblik på IVF hos fertilitetspatienter og til patienter med mamma cancer (inkl. tidligere mamma cancer og øget disposition for mamma cancer), samt til behandling med "frozen-embryo-transfer" (FET) af patienter med anovulation. Guideline vil på baggrund af evidensen og de kliniske rekommandationer lave forslag til behandlingsvejledninger på baggrund af de tilgrundliggende studiers protokoller samt et forslag til en generel patientvejledning.

Guideline indeholder **ikke** letrozol stimulation af ovulatoriske kvinder, hvor monoovulation ønskes til IUI, brug af letrozol til FET hos ovulatoriske kvinder, brug af letrozol i lutealfasen eller til minimal stimulation til IVF. Der er ikke lavet cost-effektivitetsberegninger.

Definitioner og forkortelser

AFC	Antral follicle count
AMH	Anti Müllerisk hormon
CC	Clomifen (Clomifen citrat)
CD	Cyklusdag
CPR	Clinical pregnancy rate
FET	Frozen embryo transfer
FSH	Follikel stimulerende hormon
GnRH _a	Gonadotropin releasing hormone agonist
hMG	Human menopausal gonadotropin
hCG	Humant choriogonadotropin
HRT	Hormon-substitueret
ICSI	Intracytoplasmatisk sperminjektion
IVF	In vitro fertilization
IUI	Intrauterin insemination
LH	Luteiniserende hormon
LBR	Live birth rate
OHSS	Ovarielt hyperstimulationssyndrom
OI	Ovulations induktion
OR	Odds ratio
PCOS	Polycystisk ovarie syndrom
POI	Præmatur ovarieinsufficiens
RD	Risiko differens
RR	Risk ratio

Resumé af kliniske rekommandationer

		Styrke
IUI	Normogonadotrop anovulation Letrozol anbefales som førstevalg ved ovulationsinduktion hos kvinder med normogonadotrop anovulation sammenlignet med clomifen	↑↑ Stærk anbefaling for
	Normogonadotrop anovulation Letrozol anbefales som førstevalg ved ovulationsinduktion hos kvinder med normogonadotrop anovulation sammenlignet med FSH	↑ Svag anbefaling for
	Kvinder med ovulation Letrozol kan anvendes ligestillet med clomifen til stimulation af 2-3 follikler hos kvinder med ovulatorisk cyklus	Hverken for eller imod
	Kvinder med ovulation Letrozol kan anvendes sammenlignet med gonadotropiner med afvejning af lavere LBR, men lavere risiko for flerfoldsgraviditet og spontan abort.	↑ Svag anbefaling for
	Neonatale anomalier Letrozol kan anvendes til fertilitetspatienter som alternativ til clomifen til insemination uden at øge frekvensen af neonatale anomalier	↑ Svag anbefaling for
	Neonatale anomalier Letrozol kan anvendes til fertilitetspatienter som alternativ til FSH uden at øge frekvensen af neonatale anomalier	Hverken for eller imod
IVF/ICSI	Poor responders Ved IVF-behandling med frisk oplægning af embryoner hos poor responders kan tillægsbehandling med letrozol anvendes, da det øger CPR og LBR samtidigt med at varigheden ved stimuleringen samt den totale dosis af gonadotropiner reduceres.	↑ Svag anbefaling for
	Normo responders Tillægsbehandling med letrozol ved IVF kan øge antal aspirerede oocytter hos normal responders, men øger ikke CPR ved frisk oplægning. Der er publiceret meget få studier, hvorfor der ikke er tilstrækkelig evidens til en anbefaling.	Ingen anbefaling
	High responders Der er publiceret meget få studier, hvorfor der ikke er tilstrækkelig evidens til en anbefaling.	Ingen anbefaling
	Kvinder med hormonfølsom cancer Brug af letrozol+FSH anbefales over isoleret FSH eller FSH+Tamoxifen	↑

	ved stimulation til IVF som led i fertilitetsbevarende behandling hos kvinder med brystkræft for at sænke den totale østrogenpåvirkning.	Svag anbefaling for
	Kvinder med tidligere hormonfølsom cancer Tillægsbehandling med letrozol til FSH kan overvejes ved ICSI/IVF fremfor isoleret FSH eller FSH+Tamoxifen hos kvinder med tidligere brystkræft for at sænke den totale østrogenpåvirkning	Ingen anbefaling
	Raske kvinder, der er i øget risiko for hormonfølsom cancer Brug af letrozol+FSH kan overvejes over isoleret FSH eller FSH+Tamoxifen hos kvinder med BRCA for at sænke den totale østrogenpåvirkning	Ingen anbefaling
FET	Kvinder med PCOS og/eller oligo-amenoré kan behandles i letrozol stimuleret FET i forhold til HRT-FET	↑ Svag anbefaling for

	Forslag til behandlingsregimer med letrozol
IUI	Letrozol 5mg x1 dgl. CD 3-7, ultralyd CD 9-11
	Ved lav vægt og/eller høj AMH/AFC evt. reduktion til 2,5 mg Ved manglende respons eller høj vægt evt. øgning til 7,5 mg, dog under observation af udviklingen af endometriet.
	Gonadotropin kan tillægges ved ingen dominant follikel f.eks. CD 14. Kun lutealfase støtte med progesteron ved tillæg af gonadotropin.
	Trigger-kriterier ved ledende follikel ca. 18mm inkl. observation af endometriet.
FET	Letrozol 5mg x1 dgl. CD 3-7, ultralyd CD 9-11*
	Gonadotropin kan tillægges i letrozol stimuleret FET: Hvis ledende follikel er under 10(-14) mm omkring cyklus dag 9-11, kan man supplere med gonadotropin, initialt (37,5-)75 IE daglig, for at minimere risiko for aflysning pga. manglende/stagnerende follikelvækst.
	Trigger-kriterier ved ledende follikel ca. 18mm inkl. observation af endometriet.
	* Letrozol stimuleret FET er kun undersøgt med progesteron som lutealfase støtte indtil GA 7-12. Vi kan derfor ikke udtale os om letrozol FET uden lutealfase støtte.
IVF-poor responders	Letrozol 5 mg x1 dgl. fra cyklus dag 3-7 (stimulationsdag 1-5)
IVF-brystkræft	5 mg letrozol i tillæg til gonadotropin dagligt fra første stimulationsdag til enten trigger-dag eller ægudtagning. Trigger ved follikelstørrelse 19-21mm
Alle	Kvinder, der behandles med letrozol, skal informeres om, at præparatet anvendes off-label og

der bør udleveres særskilt patient vejledning

Letrozol til ovulationsinduktion til anovulatoriske patienter

Forfattere: Kirstine Kirkegaard & Kathrine Birch

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: juni 2022 i PubMed

((("Insemination"[Mesh]) OR ("Ovulation Induction"[Mesh])) AND (("Aromatase Inhibitors"[Mesh]) OR (letrozole)) AND (("Anovulation"[Mesh]) OR ("Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh]) OR (PCOS))). Der er ligeledes søgt direkte på artikler, som der er henvist til i de læste artikler.

Baggrund

Den medicinske behandling af anovulation omhandler i store træk clomifen, letrozol og gonadotropiner. Hidtil har clomifen været anbefalet som førstevalg i Danmark; i høj grad baseret på at letrozol ikke er godkendt til ovulationsinduktion. Follikel stimulerende hormon (FSH), human menopausal gonadotropiner (hMG) og clomifen har gennem flere år været en velkendt behandlingsmetode til ovulationsinduktion hos kvinder med PCOS.

Afgrænsning af emnet:

Dette PICO spørgsmål fokuserer udelukkende på anovulatoriske PCOS kvinder. PCOS defineres ud fra Rotterdam kriterierne, hvor en kvinde skal opfylde to ud af tre for at få diagnosen; oligomenoré/anovulation, hyperandrogenisme (hirsutisme eller biokemisk verificeret) og polycystiske ovarier på UL med mere end 12 antrale follikler eller et ovarievolumen på mere end 10 ml (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group, 2004).

Problemstilling: Forbedrer behandling med letrozol klinisk graviditetsrate (CPR) / live birth rate (LBR) hos patienter med normogonadotrop anovulation (WHO type II), herunder PCOS, sammenlignet med behandling med clomifen (CC) (PICO1a) og FSH (PICO 1b). Er der forskel i cykli, ovulationsrater, spontan abort, OHSS eller flerfoldsgraviditeter mellem de to behandlinger?

PICO 1a

Population: Anovulations WHO type II

Intervention: Letrozol

Comparison: Clomifen

Outcome: CPR/LBR, ovulationsrater, flerfoldsgraviditeter, spontan abort

Resume af evidens	Evidensgrad
Der er højere LBR og CPR ved brug af letrozol til ovulationsinduktion sammenlignet med clomifen hos kvinder med normogonadotrop anovulation	Høj ⊕⊕⊕⊕
Der er ingen forskel i flerfoldsgraviditeter efter letrozol behandling sammenlignet med clomifen behandling hos kvinder med normogonadotrop anovulation	Moderat ⊕⊕⊕⊖

Der er ingen forskel i abortrater efter letrozol behandling sammenlignet med clomifen behandling hos kvinder med normogonadotrop anovulation	Moderat ⊕⊕⊕⊖
--	-----------------

Klinisk rekommandation	Styrke
Letrozol anbefales som førstevalg ved ovulationsinduktion hos kvinder med normogonadotrop anovulation sammenlignet med clomifen	↑↑ Stærk anbefaling for

Behandlingsforslag
2,5 -5 mg letrozol dagligt i 5 dage f.eks. cyklus dag 3-7

Gennemgang af evidens

Der er publiceret adskillige randomiserede studier, systematiske reviews og metaanalyser samt internationale guidelines angående brug af letrozol som ovulationsinduktion ved anovulation, særligt hos kvinder med PCOS. Ved gennemgang af evidensen er særligt taget udgangspunkt i et opdateret Cochrane review fra 2022 omhandlende ovulationsinduktion for kvinder med PCOS (Franik *et al.*, 2022), en netværks metaanalyse fra 2017 omhandlende alle kvinder med anovulation WHO type II (Wang *et al.*, 2017) samt en individuel data-metaanalyse på kvinder med PCOS (Wang *et al.*, 2019).

LBR/CPR

I Cochrane reviewet fra 2018[1], 41 RCTs (N=6542) sammenlignes letrozol med clomifen (CC) efterfulgt af timet coitus eller intrauterin insemination (IUI). I guideline er medtaget timet coitus for fuldstændighedens skyld, idet hovedparten af studierne i reviewet omhandler timet coitus og kun få IUI efter ovulations induktion (OI). For timet coitus er letrozol sammenlignet med clomifen vist at give højere LBR (OR 1,72, 95% CI [1,40;2.11]; (N=2060; 11 studier, høj sikkerhed) og højere CPR (OR 1,69, 95% CI [1,45; 1,98] (n=3321; 23 studier, høj sikkerhed). Evidensen er moderat og vurderes som pålidelig.

For letrozol sammenlignet med clomifen efterfulgt af IUI blev der fundet højere CPR efter behandling med letrozol (OR 1,71, 95% CI [1,30;2,25] (n=1597; 3 studier). Ingen studier sammenlignede LBR.

Det systematiske review og netværks-metaanalyse omhandlende kvinder med anovulation WHO type II (Wang *et al.*, 2017) inkluderede 57 studier med 8082 kvinder. Heraf indgik clomifen i 52 studier med 3511 kvinder og letrozol i 21 studier med 1758 kvinder. Her finder man, at letrozol sammenlignet med clomifen giver såvel højere CPR (OR 1,58, 95% CI [1,25;2,00]) som LBR (OR 1,67, 95% CI [1,11;2,49]). Studiet sammenligner 8 typer af ovulationsinduktion (clomifen, letrozol, metformin, clomifen+ metformin, tamoxifen, gonadotropiner, laparoskopisk ovarian drilling) og konkluderer, at letrozol er den eneste behandling, hvor en signifikant højere LBR kan påvises.

Den individuelle data-metaanalyse (IPD) fra 2019 (Wang *et al.*, 2019) inkluderede seks RCT med 1284 kvinder, ingen med clomifen-resistens, og sammenlignede letrozol med clomifen. Sammenlignet med clomifen, øgede letrozol såvel LBR (3 RCT, N=1043, [RR] 1,43, 95% CI [1,17;1,75], moderat pålidelig evidens) og CPR (6 RCTs, n=1284, RR 1,45, 95% CI [1,23;1,70], moderat pålidelig evidens). Derudover fandt de kortere time-to-pregnancy ved letrozol sammenlignet med clomifen behandling. Studiet konkluderer, at man bør anbefale letrozol som førstevalg ved ovulationsinduktion til kvinder med PCOS.

Der er efter publikationen af ovenstående fundet flere randomiserede studier, hvoraf alle støtter ovenstående konklusioner (Rezk *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2020; Bansal *et al.*, 2021). En emuleret target trial (observations data) (Yland *et al.*, 2022) inkluderede 4898 kvinder med PCOS, hvoraf 1675 fik letrozol og 3223 clomifen i perioden 2011-2014 og fandt ligeledes højere CPRs- og LBR-rater (henholdsvis risiko differens (RD) 5,72 95% CI [3,97 ;7,52] og RD 2,19 95% CI [0,27; 3,98]).

OHSS, flerfoldsgraviditeter, abortrater, ovulationsrater

I Cochrane reviewet (Franik *et al.*, 2022) finder man ingen forskel i forekomst af flerfoldsgraviditeter eller OHSS ved behandling med letrozol sammenlignet med clomifen (0,74 95% CI [0,042;1,32], 14 studier, n=2247. For aborter pr. randomiseret kvinde efter timet coitus var der en lille øget risiko for abort efter letrozol (OR 1,37, 95% CI [1,01;1,87]; n=2422; 15 studier. For aborter pr. graviditet efter timet coitus var der ingen forskel (OR 0,94, 95% CI [0,66;1,32]; n=736; 15 studier). I det systematiske review omhandlende kvinder med anovulation WHO type II (Wang *et al.*, 2017) findes færre flerfoldsgraviditeter efter letrozol behandling end efter clomifen behandling (OR 0,46, 95% CI [0,23;0,92]), og ingen forskel i abortrater. I netværks-metaanalysen (Wang *et al.*, 2017) blev der fundet højere ovulationsrater ved behandling med letrozol (odds ratio (OR) 1,99, 95% CI [1,38;2,87]) end ved behandling med clomifen. Dette vurderes også at være tilfældet i de RCT der indgår i Cochrane reviewet (tabel 1).

Behandlingsregimer

De fleste studier har brugt en dosering på 2,5-5 mg letrozol i 5 dage. Ingen af studierne med timet coitus, der udgør hovedparten af evidensen, har givet lutealfase-støtte. Der er givet supplerende FSH i et studie med timet coitus, hvor det er givet ens i begge grupper. Der er givet supplerende FSH (2 doser 75 IE på CD 3 og 8) til clomifen-gruppen i et studie med IUI, hvor populationen var clomifen-resistente (Ganesh *et al.*, 2009). Kun to af studierne med IUI har givet lutealfase-støtte (tabel 1). Det foreslås derfor at give en dosering på 2.5-5 mg i fem dage, f.eks. CD 3-7.

Konklusion:

Den gennemgåede litteratur, som inkluderer adskillige randomiserede studier, et opdateret Cochrane review, systematiske metaanalyser, netværksanalyser og IPD analyser, konkluderer med moderat kvalitet af evidens samstemmende, at der er højere LBR og graviditetsrater ved brug af letrozol til ovulationsinduktion sammenlignet med clomifen. Der er færre eller samme antal flerfoldsgraviditeter efter letrozol behandling end efter clomifen behandling, og ingen forskel i abortrater. Sammenfattende er konklusionen, at letrozol anbefales som førstevalg ved ovulationsinduktion hos kvinder med anovulation sammenlignet med clomifen. Dette er i overensstemmelse med anbefalingen i ESHREs "International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (2018)" (Teede *et al.*, 2018).

PICO 1b

Population: Anovulations WHO type II

Intervention: Letrozol

Comparison: Gonadotropin

Outcome: CPR/LBR, aflyste cykli, flerfoldsgraviditeter, spontan abort

Resume af evidens	Evidensgrad
--------------------------	--------------------

Letrozol og gonadotropin behandling er lige effektive til at opnå klinisk graviditet hos kvinder med normogonadotrop anovulation	Moderat ⊕⊕⊕⊖
Letrozol og gonadotropin behandling har samme risiko for spontan abort hos kvinder med normogonadotrop anovulation	Moderat ⊕⊕⊕⊖
Letrozol nedsætter risiko for flerfoldsgraviditet sammenlignet med gonadotropin hos kvinder med normogonadotrop anovulation	Lav ⊕⊕⊖⊖

Klinisk rekommandation	Styrke
Letrozol anbefales som førstevalg ved ovulationsinduktion hos kvinder med normogonadotrop anovulation sammenlignet med FSH	↑ Svag anbefaling for

Gennemgang af evidens:

Der er meget få studier, der direkte sammenligner letrozol med FSH/ Menopur (hMG) som ovulationsinduktion til kvinder med PCOS (tabel 2).

Klinisk graviditetsrate (CPR), abort og aflyste cykli

En Cochrane analyse fra 2022 sammenlignede letrozol med FSH i forbindelse med timet coitus (Franik *et al.*, 2022). Metaanalysen bestod udelukkende af to randomiserede studier; et ægyptisk randomiseret studie fra 2017 med 140 kvinder med PCOS og clomifen-resistens (Hassan *et al.*, 2017), samt et kinesisk RCT med 96 kvinder (Shi *et al.*, 2020).

I Hassan *et al.* bestod gruppe A af 70 kvinder, der modtog 2,5 mg letrozol x 2 dagligt i 5 dage. Gruppe B modtog FSH (Fostimon) 75 IE i en step-up protocol. Ved manglende respons efter en uges stimulation blev dosis øget med 37,5 IE hver 7. dag. Begge grupper blev behandlet i op til 3 cykli. Der var ingen forskel blandt de to grupper (N=140) i forhold til kumuleret CPR med en odds ratio (OR) på 0,82, (95% CI [0,40;1,67]), risiko for abort (OR 0,66, 95% CI [0,11;4,06]) eller flerfoldsgraviditet (OR 0,19, 95% CI [0,01 ;4,12]). Studiet var velgennemført og med lav risiko for bias bl.a. grundet 1:1 computerrandomisering og powerberegninger på sample size. Der blev ikke anvendt progesteron i lutealfasen (Hassan *et al.*, 2017).

Det nyere kinesiske RCT fra 2020 med 96 kvinder med clomifen-resistent PCOS sammenlignede letrozol med hMG-stimulation i 4-6 cykli (Shi *et al.*, 2020). Kvinderne i letrozol-gruppen modtog 5mg letrozol i 5 dage fra CD3. Den anden gruppe modtog 75ie hMG fra CD3 i 5 dage. De primære outcomes var antallet af voksende follikler, niveau af østrogen og progesteron i serum samt endometrietykkelse. Sekundære outcomes var CPR, OHSS og spontan abort. Der var signifikant flere kvinder i letrozol-gruppen, der opnåede mono-ovulation sammenlignet med gruppen, der fik hMG. I letrozol-gruppen havde 10,4% flere end én follikel – blandt hMG var det 25% (P<0,01). Der var signifikant flere kvinder i hMG gruppen med OHSS (4,2% vs. 12,5%, P<0,5) og flerfoldsgraviditeter (4,2% vs. 8,3%, P<0,05). Der var ingen forskel i CPR, spontan abort eller LBR. Der er ikke beskrevet progesteron i lutealfasen. Studiet havde en lille sample size samt manglende konfidensintervaller. (Shi *et al.*, 2020).

Cochrane analysen så på LBR, CPR, OHSS og risiko for abort. Kun det kinesiske studie så på LBR og MTA fandt ingen signifikant forskel $N = 96$, OR 1,00, 95% CI [0,34;2,93] (Franik *et al.*, 2022). Det samme fandt man ift. CPR $N=118$, OR 0.81 [0,46, 1,43], OHSS RD -0.03 [-0.08, 0.01] og risiko for abort pr kvinde 0.61 [0.19, 1.92] (Franik *et al.*, 2022). Wang *et al.* publicerede et systematisk review og netværks-metaanalyse fra 2017 med en sammenligning af letrozol med andre behandlingsmetoder baseret på 57 studier og 8082 kvinder med PCOS. Man undersøgte letrozol vs FSH i 2 studier med 197 kvinder. Netværks-metaanalysen inddrog både direkte og indirekte sammenligninger mellem forskellige behandlingsmodaliteter – herunder også cross-over studier. Primære outcome var CPR. Der var ingen forskel mellem letrozol og FSH i forhold til CPR med en OR på 1,07 (95% CI [0,52;2,21]), men signifikant øget risiko for flerfoldsgraviditeter ved FSH sammenlignet med letrozol (OR 7,84, 95% CI [1,1;55,9]. Anvendelse af progesteron var ikke angivet (Wang *et al.*, 2017).

Et ældre indisk RCT fra 2009 sammenlignede letrozol, clomifen+FSH og FSH blandt 1387 kvinder med PCOS og clomifen-resistens (Ganesh *et al.*, 2009). Letrozol gruppen ($n=372$) modtog 5 mg letrozol fra CD3 i 5 dage, clomifen+FSH gruppen ($n=669$) fik 100mg clomifen samt to injektioner af rFSH 75IE på CD3 og 8, FSH-gruppen ($n=346$) fik rFSH 75-100IE fra CD2 og indtil triggerdag. Alle kvinder modtog lutealfase støtte med utrogestan 300 mg i 15 dage. Trods procentvis større CPR var der ikke signifikant forskel mellem letrozol og FSH-gruppen (23,4% vs. 17,9%, $P>0,05$). Ligeledes var der ingen forskel i forhold til spontan abort (13,8% vs. 14,5%), $P>0,05$. Der var signifikant lavere ovulationsrate i letrozol gruppen (79,3% vs 89,9%, $P<0,001$) og flere aflyste cykli (20,7% vs. 10,1%, $P<0,001$) sammenlignet med FSH (Ganesh *et al.*, 2009).

En subgruppe-analyse af kvinder, der havde fået letrozol, viste, at kvinder med serum østrogen over 60 pg/ml ved baseline havde signifikant højere CPR (44,3% vs 3,9%, $P<0,0001$).

Letrozol til inseminationsbehandling hos ovulatoriske patienter

Forfattere: Emilie Steentoft Dahlberg og Nathalie Søderhamn Bülow

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: oktober 2022 i PubMed, Cochrane databasen og Embase.

(("Insemination"[Mesh]) OR ("Ovulation Induction"[Mesh]) OR (insemination) OR ("Ovulation induction")) AND ("Aromatase Inhibitors"[Mesh]) OR (letrozole)).

Der er ligeledes søgt direkte på artikler, som der er henvist til i de læste fuld tekst artikler.

Problemstilling: Forbedrer behandling med letrozol den kliniske graviditetsrate (CPR) eller live birth rate (LBR) sammenlignet med clomifen (CC) (PICO2a) eller gonadotropin (PICO 2b) behandling. Er der forskel i aflyste cykli, spontan abort eller flerfoldsgraviditeter mellem de to behandlinger? Par med uforklaret infertilitet er defineret ved: Ovulatoriske cykli, tuba passage og normal til let nedsat sædkvalitet. Kvinder med anovulation er ekskluderet.

PICO 2a

Population: Ovulatoriske kvinder

Intervention: Letrozol

Comparison: Clomifen (CC)

Outcome: CPR/LBR, aflyste cykli, flerfoldsgraviditeter, spontan abort

Resume af evidens	Evidensgrad
Der er sammenlignelige LBR og CPR ved brug af letrozol til stimulation af 2-3 follikler sammenlignet med clomifen.	Høj ⊕⊕⊕⊕
Der er samme antal flerfoldsgraviditeter efter letrozol behandling som efter clomifen behandling, og formentlig ingen forskel i abortrater	Moderat ⊕⊕⊕⊖
Letrozol og clomifen behandling medfører sandsynligvis ens risiko for aflysning af cyklus	Meget lav ⊕⊖⊖⊖

Klinisk rekommandation	Styrke
Letrozol kan anvendes ligestillet med clomifen til stimulation af 2-3 follikler hos kvinder med ovulatorisk cyklus	Hverken for eller imod

Behandlingsforslag
5 mg letrozol dagligt fra cyklus dag 3-7, UL ca. CD 9-12 afhængigt af cyklus længde.
Ved lav vægt og/eller høj AMH/AFC evt. reduktion til 2,5 mg Ved manglende respons eller høj vægt evt. øgning til 7,5 mg, dog under observation af udviklingen af endometriet.
Gonadotropin kan tillægges ved ingen dominant follikel f.eks. CD 14. Kun lutealfase støtte med progesteron ved tillæg af gonadotropin.

Gennemgang af evidens

Der er publiceret utallige RCT, observationsstudier og fem reviews omhandlende letrozol og CC til ovulatoriske patienter. Studiernes protokoller varierer i forhold til tillæg med gonadotropin. Vi lægger mest vægt på det systematiske review fra Cochrane og netværks-metaanalysen af Danhof et al. da disse er af højest kvalitet (Danhof *et al.*, 2020; Cantineau *et al.*, 2021), mens konklusionerne fra de systematiske reviews af Qin et al. og Eskew et al. er medtaget (Eskew *et al.*, 2019; Qin *et al.*, 2020). Det systematiske review fra Gunn et al. er ekskluderet pga. ugenomsigtig metode og fejl i tallene i flere analyser (Gunn and Bates, 2016). Alle RCT er gennemgået og resume findes i tabel 3, observationsstudier er ekskluderet.

Cantineau et al. Cochrane

Det systematiske review fra Cochrane 2021 undersøger forskellige behandlinger til stimulation før intrauterin insemination (IUI)(Cantineau *et al.*, 2021). De inkluderede studier er alle RCT omhandlende par med uforklaret infertilitet: ovulatoriske kvinder, mild mandlig faktor og mindre grad af endometriose. De inkluderede studier bruger hovedsaglig letrozol som aromatase hæmmer og clomifen som anti-østrogen, hvor anastrozol eller tamoxifen er inkluderet nævnes separat.

Letrozol vs clomifen

LBR

Kun 1 studie undersøgte LBR per par og fandt ingen signifikant forskel mellem letrozol og clomifen (OR= 0,75, CI 95% [0,51; 1,11], 1 studie, N=599).

CPR

Ingen signifikant forskel i CPR per par (OR 1,21, 95% CI [0,75;1,94], $I^2 = 40\%$; 8 studier (1 studie anvendte anastrozole), N=1160).

Flerfoldsgraviditet

Ingen signifikant forskel i flerfoldsgraviditet per par (OR 1,28, 95% CI [0,61;2,68], $I^2 = 0\%$; 4 studier (1 studie anvendte anastrozole), N=1000).

Spontan abortrate

Ingen signifikant forskel i spontan abortrate per par (OR 0,91, 95% CI [0,47;1,77], $I^2 = 10\%$; 3 studier, N=967).

Letrozol og gonadotropin vs clomifen og gonadotropin**LBR**

Ingen signifikant forskel i LBR per par (OR 0,99, 95% CI [0,38;2,54], $I^2 = 69\%$; 3 studier (1 studie anvendte tamoxifen), N=708).

CPR

Ingen signifikant forskel i CPR per par (OR 0,78, 95% CI [0,57;1,07], $I^2 = 4\%$; 8 studier (1 studie anvendte anastrozol, 1 studie anvendte tamoxifen), N=1244).

Flerfoldsgraviditet

Ingen signifikant forskel i flerfoldsgraviditetsrate per par (OR 1,31, 95% CI [0,39;4,37], $I^2 = 0\%$; 4 studier, N=901).

Spontan abortrate

Ingen signifikant forskel i spontan abort rate per par (OR 1,44, 95% CI [0,75;2,77], $I^2 = 0\%$; 7 studier (1 studie anvendte anastrozol, 1 studie anvendte tamoxifen), N=1164).

Danhof et al.

En netværks-metaanalyse af Danhof et al., 2020, sammenligner brugen af letrozol, CC og gonadotropiner med andre medikamenter eller naturlig cyklus, til ovarie stimulation forud for IUI hos par med uforklaret infertilitet (Danhof *et al.*, 2020). 9 af de inkluderede RCT-studier sammenligner brug af letrozol med clomifen.

LBR

I den parvise metaanalyse var der ingen signifikant forskel i LBR (RR = 1,19, 95% CI [0,70;2,02], 4 studier).

CPR

I den parvise metaanalyse var der ingen signifikant forskel i CPR (RR = 1,27, 95% CI [0,91;1,78], 7 studier).

Flerfoldsgraviditetsrate

I den parvise metaanalyse var der ingen signifikant forskel i flerfoldsgraviditetsrate (RR = 0,97, 95% CI [0,47;2,01], 4 studier).

Qin et al.

En meta-analyse af Qin et al., 2020, inkluderer studier, der sammenligner brugen af letrozol med CC til stimuleret IUI hos patienter med uforklaret infertilitet, passage gennem mindst 1 salpinx og normal/let nedsat sædkvalitet (Qin et al., 2020). De inkluderede 6 studier totalt (N=3413) heriblandt 4 RCT og 2 kohorte studier.

Total graviditetsrate

Ingen signifikant forskel i den totale graviditetsrate (RR= 1,06 ,95% CI [0,93; 1,20], I²= 11%, P= 0,38, 6 studier).

Graviditetsrate per cyklus

Ingen signifikant forskel i graviditetsraten per cyklus (RR= 1,09 ,95% CI [0,92; 1,31], I²= 7%, P=0,32, 5 studier), ej heller ved de 4 RCT-studier (RR= 1,09, I²= 30%, P= 0,34).

Flerfoldsgraviditet

Ingen signifikant forskel i flerfoldsgraviditetsraten (RR= 0,79, 95% CI [0,43; 1,46], I²= 0%, P= 0,46, 5 studier), ej heller ved de 4 RCT-studier (RR= 0,43, I²= 0%, P= 0,12).

Spontan abortrate

Der var en signifikant lavere spontan abort rate i letrozol-gruppen sammenlignet med clomifen-gruppen (RR= 0,61, 95% CI [0,40; 0,94], I²= 0%, P= 0,03, 4 studier). Dette kunne dog ikke genfindes i de 3 RCT-studier, der ikke fandt signifikant forskel i den spontane abort rate (RR= 0,64, I²= 27%, P= 0,22), dog med en stigende heterogenitet.

Eskew et al.

Et systematisk review og metaanalyse af Eskew et al., 2019, sammenligner brugen af letrozol med clomifen forud for IUI hos patienter med uforklaret infertilitet: ovulatoriske kvinder med passage gennem mindst 1 salpinx og normal sædanalyse (Eskew *et al.*, 2019). De inkluderede i alt 8 RCT (N=2647). 1 studie tillagde 75 IE HMG i begge grene, 1 studie tillagde 75 IE FSH i begge grene. 6 studier udførte IUI, 1 studie anbefalede timet coitus efter hCG trigger og 1 studie specificerede ikke inseminations-metoden.

LBR

LBR per par oplyses ikke.

CPR

Ingen signifikant forskel i CPR per par i henholdsvis letrozol- og clomifen-gruppen (20% vs. 19%, pooled RR 1,15, 95% CI [0,71;1,85]).

Spontan abort rate

Ingen signifikant forskel i spontan abort rate per par i henholdsvis letrozol- og clomifen-gruppen (17% vs 21%, pooled RR 0,92, 95% CI [0,61–1,38]).

Flerfoldsgraviditetsrate

Ingen signifikant forskel i flerfoldsgraviditet per par i henholdsvis letrozol- og clomifen-gruppen (6% vs 5%, pooled RR 0,81, 95% CI [0,39;1,68]).

Positiv graviditetstestrage

Ingen signifikant forskel i raten for positiv graviditetstest i henholdsvis letrozol- og clomifen-gruppen (24% vs 23%, pooled RR 1,08, 95% CI [0,85;1,36]), dog med en signifikant heterogenitet mellem studierne ($I^2=60,8\%$), ej heller ved eksklusion af de studier hvori der var tillæg af gonadotropin (25% vs 22%, pooled RR 1,12, 95% CI [0,84;1,49]).

Konklusion:

Ingen af ovenstående systematiske reviews og metaanalyser fandt signifikante forskelle i LBR, CPR eller flerfoldsgraviditetsrate ved sammenligning af letrozol med CC til ovulationsinduktion hos ovulatoriske patienter. Qin et al. fandt en signifikant lavere spontan abort rate i letrozol-gruppen sammenlignet med clomifen-gruppen, dog kunne denne forskel ikke genfindes i deres 3 inkluderede RCT-studier. Cochrane reviewet og det systematiske review og metaanalyse af Eskew et al. fandt heller ingen signifikant forskel i den spontane abortrate mellem de to grupper.

Vores litteratursøgning gav anledning til inklusion af 14 RCT studier der sammenlignede letrozol med clomifen (Fatemi *et al.*, 2003; Al-Fozan *et al.*, 2004; Barroso *et al.*, 2006; Bayar *et al.*, 2006; Davar *et al.*, 2006; Badawy *et al.*, 2010; Fouda and Sayed, 2011; Akbari *et al.*, 2012; Ibrahim *et al.*, 2012; Zadehmodares *et al.*, 2012; Haqnawaz *et al.*, 2013; Khanna *et al.*, 2013; Diamond *et al.*, 2015; Pourali *et al.*, 2017). Alle disse RCT indgik i en eller flere af de ovennævnte reviews/metaanalyser. Se tabel 3 for yderligere detaljer.

Der blev overvejende administreret 5 mg letrozol dagligt (2,5 mg – 7,5 mg) og overvejende fra CD3-7 (1 studie gav letrozol fra CD1-9, 1 studie oplyste ikke om hvornår administration begyndte).

I 7 af disse studier var der tillæg af gonadotropin i begge arme. 5 af studierne anvendte 75 IU gonadotropin, 2 studier anvendte 150 IU gonadotropin. Tillæg af gonadotropin blev overvejende startet på CD8 (CD5-CD9). 1 studie oplyste ikke om tidspunkt for opstart af gonadotropin. Gonadotropin blev administreret i et varierende antal dage i de forskellige studier.

4 af RCT-studierne anvendte lutealfase støtte, 3 studier anvendte ikke lutealfase støtte og 7 studier informerede ikke om brugen, men man må gå ud fra at de inkluderede patienter i disse studier ikke har modtaget lutealfase støtte. Der var ikke højere graviditetsrater i de 4 studier, der anvendte lutealfase støtte, og de samlede konklusioner i metaanalyserne ville ikke ændre sig, hvis de udgik.

Slutteligt må det bemærkes at der i få af studierne blev anbefalet timet coitus frem for IUI.

I 3 studier er populationen ikke entydigt beskrevet, og der er muligvis både ovulatoriske og anvulationspatienter inkluderet. 2 af studierne er tolket som ovulatoriske patienter af både Cochrane og Human Reproduction Update og det er derfor besluttet af bibeholde studierne (Akbari *et al.*, 2012; Haqnawaz *et al.*, 2013). Studiet af Khanna et al. er inkluderet i meta-analysen af Qin et al. (Khanna *et al.*, 2013; Qin, 2021).

PICO 2b

Population: Ovulatoriske kvinder

Intervention: Letrozol

Comparison: Gonadotropin

Outcome: CPR/LBR, aflyste cykli, flerfoldsgraviditeter, spontan abort

Resume af evidens	Evidensgrad
Der er lavere LBR og CPR ved brug af letrozol til ovulationsinduktion sammenlignet med gonadotropiner.	Moderat ⊕⊕⊕⊖
Der er færre flerfoldsgraviditeter efter letrozol behandling end gonadotropin behandling	Lav ⊕⊕⊖⊖
Der er færre spontane aborter ved letrozol behandling sammenlignet med gonadotropin	Lav ⊕⊕⊖⊖

Klinisk rekommandation	Styrke
Letrozol kan anvendes sammenlignet med gonadotropiner med afvejning af lavere LBR, men lavere risiko for flerfoldsgraviditet og spontan abort.	↑ Svag anbefaling for

Behandlingsforslag
5 mg letrozol dagligt fra cyklus dag 3-7, UL ca. CD 9-12 afhængigt af cyklus længde.
Ved lav vægt og/eller høj AMH/AFC evt. reduktion til 2,5 mg Ved manglende respons eller høj vægt evt. øgning til 7,5 mg, dog under observation af udviklingen af endometriet.
Gonadotropin kan tillægges ved ingen dominant follikel f.eks. CD 14. Kun lutealfase støtte med progesteron ved tillæg af gonadotropin.

Gennemgang af evidens

Cantineau et al. Cochrane

Et systematisk review fra Cochrane 2021 undersøger forskellige behandlinger til stimulation før intrauterin insemination (IUI)(Cantineau *et al.*, 2021). De inkluderede RCT med par med uforklaret infertilitet: ovulatoriske kvinder, mild mandlig faktor infertilitet og mindre grad af endometriose.

Letrozol vs gonadotropin

LBR

Brug af letrozol sammenlignet med gonadotropiner resulterede i en signifikant lavere LBR per par (OR 0,49, 95% CI [0,34;0,71]; $I^2 = 0\%$; 2 studier, N=651). En sensitivitetsanalyse begrænset til studiet med lav risiko for bias ændrede ikke dette.

CPR

Signifikant lavere CPR per par ved brug af letrozole (OR 0,61, 95% CI [0,46;0,82]; $I^2 = 0\%$; 6 studier, N=1085).

Spontan abortrate

Signifikant lavere spontan abort rate per par ved brug af letrozol (OR 0,53, 95% CI [0,30;0,92]; $I^2 = 0\%$; 2 studier, N=650).

Flerfoldsgraviditet

Ingen signifikant forskel på flerfoldsgraviditetsraten per par i de to grupper (OR 0,69, 95% CI [0,06;8,17], $I^2 = 77\%$; 3 studier, N=731), men en sensitivitetsanalyse begrænset til studiet med lav risiko for bias afslørede en signifikant højere prævalens af flerfoldsgraviditeter i gruppen der fik gonadotropiner.

Danhof et al.

En netværks-metaanalyse af Danhof et al., 2020, sammenligner brugen af letrozol, clomifen og gonadotropiner med andre medikamenter eller naturlig cyklus, til ovarie stimulation forud for IUI hos par med uforklaret infertilitet (Danhof *et al.*, 2020). 4 af studierne sammenlignede letrozol med gonadotropiner.

LBR

Den parvise metaanalyse viste en signifikant lavere LBR ved brug af letrozol sammenlignet med gonadotropin (RR = 0,59, 95% CI [0,45;0,78], 2 studier).

CPR

Den parvise metaanalyse viste en signifikant lavere CPR ved brug af letrozol sammenlignet med gonadotropin (RR = 0,67, 95% CI [0,53;0,85], 4 studier).

Flerfoldsgraviditet

Den parvise metaanalyse viste signifikant lavere flerfoldsgraviditetsrate i gruppen behandlet med letrozol sammenlignet med gruppen behandlet med gonadotropin (RR = 0,29, 95% CI [0,14;0,58], 2 studier).

Konklusion:

Der blev fundet signifikant lavere LBR/OPR og CPR ved brug af letrozol sammenlignet med gonadotropin i det systematiske review fra Cochrane og i de parvise metaanalyser af Danhof et al.

Kun reviewet fra Cochrane analyserede på den spontane abortrate og fandt en signifikant lavere spontan abortrate per par ved brug af letrozol. Samme review fandt ingen forskel i de to grupper på flerfoldsgraviditetsraten dog afslørede en sensitivitetsanalyse begrænset til studiet med lav risiko for bias en signifikant højere prævalens af flerfoldsgraviditeter i gruppen, der fik gonadotropiner. I overensstemmelse med dette, fandt Danhof et al. i deres parvise metaanalyse en signifikant lavere flerfoldsgraviditetsrate ved behandling med letrozol. Såfremt cyklus blev aflyst ved > 3 follikler var der ens forekomst af flerfoldsgraviditet, men flere aflysninger i gonadotropin gruppen.

Vores litteratursøgning gav anledning til inklusion af 3 RCT studier, der sammenlignede letrozol med gonadotropin. Alle disse RCT indgik i en eller flere af de ovennævnte reviews/metaanalyser og alle anvendte 5 mg letrozol dagligt fra CD 3-7. Kun 1 af disse 3 RCT anvendte lutealfase støtte (Baysoy et al., 2006; Gregoriou et al., 2008; Diamond et al., 2015). På det foreliggende er det ikke indiceret at anvende lutealfase støtte ved

behandling med letrozol men det må overvejes ved behandling gonadotropin jf. DFS-guideline. Se appendix tabel 3.

Neonatale anomalier ved letrozol stimuleret inseminationsbehandling

Forfattere: Kasper Ingerslev & Morten Hedegaard

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: 15/9-2022

Vi har søgt i PubMed, Cochrane databasen samt EMBASE frem til september 2022. Søgeord/MESH termer: (((("Aromatase Inhibitors"[Mesh] OR "Aromatase Inhibitors" [Pharmacological Action]) OR ("Letrozole"[Mesh])) AND (((("Abortion, Spontaneous"[Mesh] OR ("Congenital Abnormalities"[Mesh])) OR ("Pregnancy Outcome"[Mesh] OR (congenital malformations) OR (miscarriage)))) AND (("Insemination"[Mesh] OR ("Ovulation Induction"[Mesh] OR (IUI) OR (intrauterine insemination))))

Tilsvarende søgninger er foretaget i henholdsvis EMBASE og i Cochrane database. Der er ligeledes søgt direkte på artikler, som der er henvist til i de læste artikler.

PICO 3a

Population: Fertilitetspatienter

Intervention: Letrozol

Comparison: Clomifen

Outcome: Neonatale misdannelser, spontan abort

Problemstilling

Er der forskel i risiko for neonatale misdannelser eller spontan abort ved behandling med letrozol i forhold til clomifen hos patienter i fertilitetsbehandling med IUI?

Resume af evidens	Evidensgrad
Der er ikke påvist øget forekomst af neonatale misdannelser ved anvendelse af letrozol i forhold til clomifen ved IUI behandling	Lav ⊕⊕⊖⊖
Der er ikke påvist øget forekomst af spontane aborter ved anvendelse af letrozol i forhold til clomifen ved IUI behandling	Lav ⊕⊕⊖⊖

Klinisk rekommandation	Styrke
Letrozol kan anvendes til fertilitetspatienter som alternativ til clomifen til insemination uden at øge frekvensen af neonatale anomalier	↑ Svag anbefaling for

Gennemgang af evidens:

Gennem mere end 20 år har det været drøftet at anvende letrozol til ovarie stimulation som alternativ til blandt andet clomifen (CC) (Mitwally and Casper, 2001).

I 2005 præsenterede Biljan et al. et retrospektivt studie på en konference for "American Society for Reproductive Medicine" (Biljan *et al.*, 2005). Data fra studiet viste, at stimulation med letrozol muligvis var associeret med øget risiko for misdannelser. Analysen viste ikke en øget risiko for misdannelser generelt, men en subanalyse viste en øget forekomst af hjerte- og bevægeapparatmisdannelser. Studiets metode blev dog kritiseret bl.a. pga. risikoen for selektionsbias, fordi man sammenlignede 110 singleton og 20 gemelli graviditeter opnået efter fertilitetsbehandling med en signifikant yngre og rask kontrolgruppe, som opnåede 36.050 spontane singleton graviditeter, og havde normale fødsler på et hospital, der primært håndterede lav-

risiko graviditeter. Nyere studier med metodisk højere kvalitet fandt i modsætning til Biljan et al. ikke, at letrozol var forbundet med en højere forekomst af misdannelser.

Der er således udgivet en lang række studier, hvor letrozol sammenlignes med CC, FSH og naturlig cyklus før inseminationsbehandling, og hvor der anvendes forskellige behandlingsvarigheder og doseringer af letrozol, inklusiv step-up protokoller. I det følgende er kun gennemgået studier, der sammenligner letrozol og CC, og ikke studier der eksempelvis sammenligner letrozol med naturlig cyklus, eller studier der sammenligner letrozol med letrozol+FSH. Gennemgående er konklusionerne fra disse studier dog tilsvarende sammenligningen med clomifen: at letrozol ikke øger risikoen for misdannelser.

I 2021 blev der publiceret et systematisk review og metaanalyse, der undersøgte risikoen for misdannelser relateret til behandling med letrozol (Pundir *et al.*, 2021). Efter screening af 893 studier blev der inkluderet 46, herunder 18 randomiserede studier og 21 observationsstudier. 14 af de randomiserede studier, og 11 af observationsstudierne, sammenlignede letrozol med CC.

De vægtede analyser af de randomiserede studier fandt ingen forskel i risiko for medfødte misdannelser mellem letrozol og CC (14 studier, i alt 867 børn, risiko difference (RD) 0,01, 95% CI [-0,02;0,03]). I 8 af de randomiserede studier blev der i stedet for IUI, anvendt timet samleje efter ovulationsinduktion med CC eller letrozol, og i et enkelt studie, er det ikke angivet, om der blev anvendt IUI eller timet samleje. Der er således fem af de randomiserede studier der anvender IUI (Bayar *et al.*, 2006; Baysoy *et al.*, 2006; Fouda and Sayed, 2011; Akbari *et al.*, 2012; Diamond *et al.*, 2015). Populationen i disse studier var patienter med uforklarlig infertilitet (Fouda and Sayed, 2011; Akbari *et al.*, 2012; Diamond *et al.*, 2015) ovulatorisk infertilitet (Bayar *et al.*, 2006), let endometriose og nylig kirurgi (Abu Hashim *et al.*, 2012), og omfattede for letrozol, samlet to nyfødte med misdannelser ud af 148 levendefødte (1,35 procent), og for CC samlet 3 misdannelser ud af 136 levendefødte (2,21 procent). Når man ser isoleret på de 5 randomiserede studier som anvendte IUI og letrozol vs. CC, var resultatet det samme, som når der var inkluderet studier med timet samleje, dvs. ingen øget forekomst af misdannelser hos letrozol-behandlede.

I metaanalysen af de 11 observationsstudier, rapporterede Pundir et al. en lavere risiko for misdannelser blandt letrozol-behandlede sammenlignet med CC-behandlede (RD -0,02, 95% CI [-0,04;-0,01]). Syv af observationsstudierne anvendte IUI (Tutulandi *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2012; Khanna *et al.*, 2013; Sharma *et al.*, 2014; Hembram *et al.*, 2017; Akbari Sene *et al.*, 2018; Yun *et al.*, 2018). I to af de studierne anvendtes timet samleje, mens metoden ikke blev oplyst i to studier. Populationen i de 7 studier med IUI bestod af uforklarligt barnløse i et enkelt studie (Hembram *et al.*, 2017), og patienter med forskellige årsager til infertilitet i de seks øvrige. De 7 studier, omfattede samlet hos de letrozol-behandlede: 30 nyfødte med misdannelser ud af 908 levendefødte (3,30%) mens det samlede tal for patienter der fik CC var: 46 misdannede ud af 833 levendefødte (5,52 %). Der rapporteres i den vægtede metaanalyse af de 7 observationsstudier med IUI-behandling, således let nedsat forekomst af misdannelser hos de letrozol-behandlede sammenlignet med CC-behandlede.

Metaanalysen af Pundir et al., fandt ingen øget risiko for spontan abort ved letrozol i forhold til CC i de randomiserede studier (14 studier med 1117 graviditeter, RD -0,01, 95% CI [-0,06 ;0,04]). I de fem randomiserede studier der anvendte IUI, indgik i alt 575 kvinder der fik letrozol. 182 blev gravide, og 35 af dem aborterede; svarende til en abortrate på 19,2%. Tilsvarende indgik 577 kvinder der fik CC. 180 af dem blev gravide, og 42 aborterede; svarende til en abortrate på 23,3%.

Pundir et al. rapporterede en statistisk signifikant nedsat risiko for abort ved letrozol vs. CC i observationsstudierne (6 studier, 404 graviditeter, RD -0,09, 95% CI [-0,17; 0]).

5 af de 7 observationsstudier med IUI, rapporterede på spontane aborter (Lee *et al.*, 2012; Khanna *et al.*, 2013; Hembram *et al.*, 2017; Akbari Sene *et al.*, 2018; Yun *et al.*, 2018). Resultatet i disse studier var det samme som i den samlede metaanalyse, hvor der også var inkluderet studier med timet samleje, altså

en lavere forekomst af spontane aborter hos de letrozol-behandlede IUI patienter. Der indgik i de 5 studier i alt 1132 kvinder der fik letrozol. 139 af dem blev gravide, og 26 aborterede; svarende til en abortrate på 18,7%. Tilsvarende indgik 1639 kvinder der fik CC. Af disse blev 185 gravide, og 59 af dem aborterede; svarende til en abortrate på 31,9 %.

Konklusion:

Sammenfattende kan siges, at selvom der er bred konsensus i den tilgængelige litteratur om, at letrozol ikke øger risikoen for neonatale misdannelser må evidensen gradueres som svag. Dette skyldes at der er relativ få events, da misdannelser er sjældent forekommende. Flere af især de randomiserede studier er desuden meget små, og rapporterer som en logisk følge deraf, ingen misdannelser i nogle af grupperne.

Note: Det bør nævnes, at forfatterne til to af RCT- studierne (Badawy *et al.*, 2010; Abu Hashim *et al.*, 2012), der er inkluderet i metaanalysen af Pundir *et al.*, aktuelt bliver undersøgt for svindel med data. Dette er annonceret i 2021 (Bordewijk *et al.*, 2020) og undersøgelserne er stadig pågående. Guidelinegruppen har valgt at medtage studierne indtil afgørelsen foreligger. Såfremt studierne senere tilbagetrækkes, vil det ikke påvirke konklusion og rekommandationer af denne guideline. Dette gælder, fordi studiet af Badaway *et al.* finder flere misdannelser ved letrozol vs. CC (6,67 % vs. 1,54%), mens studiet af Hashim *et al.* ikke finder misdannelser i hverken letrozol eller CC- gruppen, og angiver en RD på eksakt 0 i den vægtede metaanalyse.

PICO 3b

Population: Fertilitetspatienter

Intervention: Letrozol

Comparison: Gonadotropin

Outcome: Neonatale misdannelser, spontane aborter

Resume af evidens	Evidensgrad
Der er ikke påvist øget forekomst af føtale misdannelser ved anvendelse af letrozol i forhold til FSH ved IUI behandling	Meget lav ⊕⊖⊖⊖
Der er ikke påvist øget forekomst af spontan abort ved anvendelse af letrozol i forhold til FSH ved IUI behandling	Meget lav ⊕⊖⊖⊖

Kliniske rekommandationer	Styrke
Letrozol kan anvendes til fertilitetspatienter som alternativ til FSH uden at øge frekvensen af spontane aborter eller føtale anomalier	Hverken for eller imod

Gennemgang af evidens

Det systematiske review af Pundir *et al.*, inkluderer to RCT og seks kohorte studier, der sammenligner føtale misdannelser efter FSH eller letrozol behandling (Pundir *et al.*, 2021). Kun det randomiserede studie af Diamond *et al.* er relevant i forhold til afgrænsningen af dette PICO spørgsmål (Diamond *et al.*, 2015). I multicenter RCT-studiet af Diamond *et al.* inkluderedes kvinder med uforklarlig infertilitet, heraf indgik 299 kvinder i 1187 behandlingscykli med letrozol, mens 301 kvinder i 1080 behandlingscykli fik FSH. I letrozol-gruppen var der 2 misdannelser ud af samlet 56 levendefødte svarende til 3,6%. I FSH- gruppen var der 3

misdannelser ud af 97 levendefødte, svarende til 3,1%. Dog var der én graviditet med tvillinger, der begge havde misdannelser i FSH-gruppen. Hvis disse tælles med, var der 4/97 misdannelser, svarende til 4,1%. Der var i studiet ingen signifikant forskel mellem de to grupper. Det samme var tilfældet for spontan abort, hvor der i letrozol gruppen var 26 ud af 85 gravide der aborterede, svarende til 30,6%, mens der i FSH- gruppen var 51/140 gravide, svarende til 36,4%.

Letrozol som tillægsbehandling til stimulation ved IVF/ICSI

Forfattere: Marianne Dreyer Holt & Liv la Cour Poulsen

Litteratursøgningsmetode:

Der er taget udgangspunkt i søgningen fra et nyligt dansk systematisk review (Bülow og Dreyer Holt et. al 2022), der havde sidste søgning 18. august 2021. Søgningen er i forbindelse med denne guideline gentaget med slutdato 17. august 2022.

Databaser der er søgt i: PubMed og Cochrane Library. Sprog: Engelsk og Dansk.

Søgestreng PubMed: (aromatase inhibitor OR letrozole) AND (IVF OR infertility OR subfertility OR fertility).

Begrænsninger: Publiceret siden 18. august 2021, engelsk.

Søgeterm Cochrane Library: Letrozole. Ingen begrænsninger.

Problemstilling: Øger tillægsbehandling med letrozol til gonadotropin effektiviteten i en IVF antagonist protokol sammenlignet med en standard antagonist protokol med gonadotropin, når man ser på CPR/LBR, antal af aspirerede oocytter, aflyste cykli, gonadotropin forbrug og antal stimulationsdage

Behandlingsregime

De inkluderede artikler i denne guideline har brugt varierende dosis af letrozol (2,5-5,0 mg/ dag) samt varighed (fra 5 dage til hele stimuleringen). I de fleste studier har de brugt letrozol i de første 5 stimulationsdage. Der forelægger ikke evidens for at anbefale 5 mg fremfor 2,5 mg letrozol dagligt. Det er dog påvist at 5 mg er mere effektivt til at supprimere østradiol.

Definitioner

Poor responders: I henhold til Bologna kriterierne mindst to af følgende: 1. alder ≥ 40 år eller anden kendt risiko for poor respons, 2. tidligere dårligt respons på behandling (cyklus aflysning eller 3 eller færre oocytter efter standard IVF), 3. lave markører for ovariereserve (AFC $< 5-7$ eller AMH mellem 3,6-7,9 pmol/l).

I henhold til POSEIDON kriterierne, inddeles poor responders yderligere i 4 grupper, hvoraf gruppe 3 og 4 anvendes i en artikel citeret i denne guideline. Gruppe 3 = < 35 år, AFC < 5 og eller AMH $< 1,2$ ng/mL (8,5 pmol/L). Gruppe 4 = ≥ 35 år, AFC < 5 eller AMH $< 1,2$ ng/mL (8,5 pmol/L) (Esteves *et al.*, 2019).

Normo responders: Der eksisterer ikke nogen klar definition af normo responders, men AMH og AFC kan med fordel bruges til vurderingen heraf (Broer *et al.*, 2013b, 2013a).

High responders: Har tidligere være defineret ved både AFC > 15 (Yang *et al.*, 2019; Bülow and Dreyer Holt *et al.*, 2022) eller ved PCOS' Rotterdam kriterierne (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group, 2004).

PICO 4a

Population: Poor responders

Intervention: Letrozol + gonadotropin

Sammenligning: gonadotropin

Outcome: CPR/LBR, antal af aspirerede oocytter, aflyste cykli, gonadotropin forbrug, antal stimulationsdage, neonatale outcomes

PICO 4b

Population: Normal responders

Intervention: Letrozol + gonadotropin

Sammenligning: Gonadotropin

Outcome: CPR/LBR, antal aspirerede oocytter, blastocyster, neonatal outcomes

PICO 4c

Population: High responders

Intervention: Letrozol+gonadotropin

Sammenligning: Gonadotropin

Outcome: CPR/LBR, antal aspirerede oocytter, risiko for ovarie hyperstimulationssyndrom (OHSS), gonadotropin forbrug/stimuleringsdage, neonatale outcomes

Resumé af evidens

Poor responders	Evidensgrad
Tillægsbehandling med letrozol ved IVF med frisk oplægning øger CPR hos poor-responders	Moderat ⊕⊕⊕⊖
Tillægsbehandling med letrozol ved IVF med frisk oplægning øger LBR hos poor-responders	Moderat ⊕⊕⊕⊖
Tillægsbehandling med letrozol ved IVF øger ikke antal aspirerede oocytter hos poor responders	Lav ⊕⊕⊖⊖
Tillægsbehandling med letrozol ved IVF minimerer ikke risikoen for cyklusaflysning	Lav ⊕⊕⊖⊖
Tillægsbehandling med letrozol ved IVF nedsætter det totale forbrug af gonadotropin hos poor responders	Moderat ⊕⊕⊕⊖
Tillægsbehandling med letrozol ved IVF nedsætter varigheden af stimulationen hos poor responders	Moderat ⊕⊕⊕⊖
Normo responders	Evidensgrad
Tillægsbehandling med letrozol ved IVF med frisk oplægning øger ikke CPR hos normo responders	Meget Lav ⊕⊖⊖⊖
Tillægsbehandling med letrozol ved IVF med frisk oplægning øger antal aspirerede oocytter hos normo responders	Lav ⊕⊕⊖⊖
	Evidensgrad

High responders	
Tillægsbehandling med letrozol ved IVF med frisk oplægning øger ikke CPR hos high responders	Meget lav ⊕⊖⊖⊖
Tillægsbehandling med letrozol ved IVF med frisk oplægning øger ikke LBR hos high responders	Meget lav ⊕⊖⊖⊖

Kliniske rekommandationer	Styrke
<p>Poor responders</p> <p>Ved IVF-behandling med frisk oplægning af embryoner hos poor responders kan tillægsbehandling med letrozol anvendes, da det øger CPR og LBR samtidigt med at varigheden ved stimuleringen samt den totale dosis af gonadotropiner reduceres.</p>	<p>↑</p> <p>Svag anbefaling for</p>
<p>Normo responders</p> <p>Tillægsbehandling med letrozol ved IVF kan øge antal aspirerede oocytter hos normal responders, men øger ikke CPR ved frisk oplægning. Der foreligger ikke nok evidens til at komme med en anbefaling for letrozol tillægsbehandling til normo responders</p>	Ingen anbefaling
<p>High responders</p> <p>Der er publiceret meget få studier om letrozol og high responders ved IVF, hvorfor der ikke foreligger nok evidens til at komme med en anbefaling for high responders.</p>	Ingen anbefaling

Behandlingsforslag
5 mg letrozol dagligt fra CD 3-7 (stim. dag 1-5)

Gennemgang af evidens

Den gennemgåede litteratur tager udgangspunkt i et nyligt dansk systematisk review og metaanalyse af evidensen på området (Bülow and Dreyer Holt *et al.*, 2022), som er det seneste og største review på dette område. Derudover er i denne guideline inkluderet relevante studier publiceret efterfølgende.

Poor responders:

Det danske review og metaanalyse (Bülow and Dreyer Holt *et al.*, 2022) har inkluderet 20 studier (heraf 11 RCTs) på poor responders (ialt N = 2596). Der er inkluderet både RCTs samt observations studier (inkl. prospektive og retrospektive kohortestudier), hvor kvaliteten varierer fra meget lav til høj. Derudover er de anvendte protokoller i de sammenlignede studier forskellige mht. FSH-dosis og mht. dosis og varighed af letrozol-behandling (2,5-5 mg, 5 dage til hele follikulærfasen). Derudover inkluderes i denne guideline resultater fra en kinesisk metaanalyse (Qin, 2021), der har inkluderet 6 studier (ialt N = 564, heraf 5 RCTs og et prospektivt studie), som alle også indgår i den danske metaanalyse. Disse studier er mere ensartede (alle med letrozol tillægsbehandling stim dag 1-5) og generelt moderat-god kvalitet men med et relativt lille "N".

Resultaterne fra Qin's metanalyse beskrives særskilt, da vi mener at det i nogen grad er betryggende at to uafhængige metanalyser (på delvist samme studier) finder samme konklusioner. Endelig omtales et nyere tysk retrospektivt studie (Kahraman and Tulek, 2022), der kategorisk er af lavere kvalitet pga. designet, men som er veludført og med relativt højt "N". De kigger på 488 letrozol-behandlede poor-responders sammenlignet med 2567 kontroller, som er inddelt i unge poor responders < 35 år (POSEIDON gr 3, N = 89/739) og ældre poor-responders ≥ 35 år (POSEIDON gr 4, N = 399/1825), alle behandlet i samme protokol (antagonist, letrozol-gruppen alle behandlet med 2,5 mg x 2 dagligt stim dag 1-6).

Bülow og Dreyer Holt et al. 2022

Ud af de 20 studier i dette danske systematiske review, kunne 5 studier inkluderes i en metaanalyse af effekten på LBR (N = 526), som viste en signifikant øget LBR ved letrozol tillægsbehandling (RD 0,07 (95% CI [0,01;0,13], P = 0,03). I en analyse for CPR fandt man i den rå, uselektede analyse ingen forskel på CPR (17 studier, N = 1913), men pga. stor heterogenitet mellem de forskellige studier, blev CPR evalueret i en sensitivitetanalyse (som kun inkluderede studier med samme protokol og ekskluderede studier med høj risiko for bias). Denne viste signifikant øget CPR i letrozol gruppen (5 studier, N = 456, RD 0,08, 95% CI [0,01;0,15], P = 0,03).

Der var ingen forskel på antal høstede oocytter (19 studier, N = 2287, forskel i antal 0,16, 95% CI [-0,59;0,92], P = 0,67), og der blev ikke fundet signifikant forskel på cyklusaflysning (10 studier, N = 1258, RR 0,03, 95% CI [-0,10;0,16], P = 0,63). Til gengæld blev fundet en signifikant reduktion i rFSH forbruget (20 studier, N = 2596) med en gennemsnitlig reduktion på 1383 IU (95% CI [-2128; -639], P = 0,0003). Desuden fandt man, at letrozol forkortede antallet af stimulationsdage signifikant (16 studier, N = 2228, antal dage: -1,10 95% CI [-1,54; -0,66], P < 0,00001).

Qin 2021:

LBR er ikke undersøgt i denne kinesiske metaanalyse. Man fandt en øget CPR i letrozol-gruppen (N = 412, OR 1,57, 95% CI [1,00;2,44], P = 0,05) (Qin 2021).

Der var ingen forskel på antal aspirerede oocytter (N = 294, forskel i antal 0,59, 95 % CI [-0,36;1,54], P = 0,22).

Der blev ikke fundet forskel på cyklusaflysning (N = 564, RR 0,81, 95 % CI [0,58;1,12]), men der blev fundet en signifikant reduktion rFSH forbruget i letrozol gruppen (N = 564, reduktion: - 529 IU, 95% CI [-1207;-111], P = 0,001).

Kahraman og Tulek 2022:

I det tyske retrospektive studie fandt man en signifikant øget LBR i letrozol gruppen hos unge poor responders < 35 år (POSEIDON gr 3) (42,7% versus 31,5%, P = 0,034), hvorimod at man ingen forskel fandt hos ældre poor responders ≥ 35 år (Poseidon gr 4). Man fandt en øget CPR blandt unge poor responders i letrozol-gruppen < 35 år (46% versus 33%, P = 0,014), mens der ikke var forskel i gruppen ≥ 35 år. I forhold til antallet af oocytter fandt man en lille forskel i gruppen ≥ 35 år (i absolutte tal 3,62 i letrozol gruppen versus 3,77, P = 0,005).

Man fandt ingen forskel på cyklusaflysning, men der blev fundet en signifikant reduktion i rFSH forbruget i gruppen <35 år (2864 IU i letrozol gruppen versus 3757 IU, P < 0,001), og i gruppen ≥ 35 år (3286 IU i letrozol gruppen versus 3666 IU, P < 0,001).

Man fandt tillige en signifikant reduktion i antal stimulationsdage: (<35 år: 9,15 i letrozol-gruppen versus 9,75, p < 0,001, ≥ 35 år: 9,40 versus 9,93, P < 0,001).

Ingen af studierne inkluderer resultater vedrørende neonatale outcomes.

Normal responders:

Bülow og Dreyer Holt et al. 2022:

Ti inkluderede studier i dette systematiske review (4 RCTs og 6 kohortestudier) undersøgte effekten af letrozol på normal responders. I 6 studier (N = 657, n=275 i letrozolgruppen) fandt man ikke nogen effekt på CPR (95% CI [-0,13; 0,03]; P = 0,21). LBR blev ikke rapporteret. Ved vurdering af antal aspirerede oocytter blev 8 studier inkluderet (n=804), hvor man fandt signifikant flere aspirerede oocytter i letrozol gruppen, svarende til 1,8 flere oocytter pr. cyklus i letrozol gruppen (95% CI [0,35; 3,27]; P = 0,01). Kun to kohortestudier med lav evidensgrad har rapporteret antal blastocyster, herunder Haas et al. (Haas *et al.*, 2017) (N = 174) som fandt en signifikant stigning i antal blastocyster i letrozol gruppen (4,0 +/- 3,7 versus 2,7 +/-2 blastocyster, P= 0,02), samt Haas et al. (Haas *et al.*, 2018) (n=26) som ingen forskel fandt (3,1 +/- 2,2 versus 2,9 +/-1,9 blastocyster, NS). Studiet var dog så lille at man ikke kan forvente, at der er nok power til at vise en forskel.

Der blev ikke fundet nogle nye studier i denne subgruppe ved den opdaterede søgning på PubMed/Cochrane.

High responders:

Bülow og Dreyer Holt et al. 2022:

Kun to inkluderede studier i dette systematiske review (1 RCT, 1 kohortestudie) havde undersøgt effekten af letrozol på high responders. RCT'et (Yang *et al.*, 2019) rapporterede LBR, hvor der ikke blev fundet en signifikant forskel mellem letrozol og kontrolgruppen (N = 130; P = 0,10). Begge studier (D'Amato *et al.*, 2018; Yang *et al.*, 2019) rapporterede CPR, og viste ikke en forskel efter letrozol tillægsbehandling (N = 230; P = 0,89). Antal aspirerede oocytter, OHSS, FSH-forbrug samt antal stimulationsdage blev slet ikke rapporteret i denne subgruppe.

OHSS:

Zhao et al. 2020:

Dette systematiske review og metaanalyse har fokuseret på studier, der har rapporteret incidensen af OHSS efter letrozol tillægsbehandling ved IVF-behandling i lang GnRH agonist protokol (8 studier, heraf 5 prospektive og 3 retrospektive). Inklusionskriteriet i de fleste studier er >20-25 høstede oocytter. De finder en samlet reduceret incidens af alle niveauer af tidlig OHSS (2 studier, N = 566, OR 0,45; 95% CI [0,31, 0,64]; P < 0.00001), reduceret incidens af poollet moderat og svær OHSS (8 studier, N = 1551, OR 0.47 95% CI [0,30;0,74], mens der ikke er forskel når man kigger på studier, der har inddelt patienterne i mild, moderat eller svær OHSS. De konkluderer at der pga. stor heterogenitet blandt de inkluderede studier ikke er baggrund for at anbefale letrozol tillægsbehandling med henblik på forebyggelse af OHSS (Zhao *et al.*, 2020).

Neonatale outcomes:

I et enkelt japansk retrospektivt kohortestudie, har man undersøgt effekten af letrozol-tillægsbehandling på neonatale outcomes efter IVF med frisk transferering (Tatsumi *et al.*, 2017). I studiet sammenlignes kvinder, hvor man har aspireret æg i en naturlig cyklus (N = 3.136) med en "mild" letrozol stimuleret cyklus (n=792) uden brug af gonadotropiner, og det er derfor ikke direkte sammenligneligt til den foreslåede protokol i denne guideline. Studiet fandt, at der ikke var nogen signifikant forøget risiko for store misdannelser ved brug af letrozol (letrozol 1,9% vs. naturlig cyklus 1,5%; OR 1,24, 95% CI, 0,64-2,40, P=0,52). De fandt ingen forskel på SGA (naturlig cyklus 8,0% vs. letrozol 8,5%; P=0,705) og LGA (naturlig cyklus 7,8% vs. letrozol 6,4%; P=214). Der var derudover signifikant færre spontane aborter ved brug af letrozol (letrozol 12,2% vs. naturlig cyklus 26,4; OR 0,37; 95% CI, 0,30-0,47, P<0,001). Studiet kan kritiseres for en signifikant forskel på årsagen til infertilitet ml. grupperne, hvilket er en stor bias. Det fremgår heller ikke hvilken dosis eller antal dage, der er brugt letrozol.

Der ikke er publiceret andre studier vedrørende letrozol under IVF, men det pointeres at der ikke er rapporteret flere misdannelse eller spontane aborter ved brug af letrozol ved IUI (Pundir et al., 2021). Da dosis og varighed af letrozol ofte er højere og/eller længere ved IVF er der fortsat behov for at få belyst dette.

Letrozol behandling ved frozen-thawed embryo transfer (FET)

Forfattere: Marie Louise Wissing & Kristine Løssl

Litteratursøgningsmetode:

Følgende søgninger er foretaget i PubMed den 23/5 2022. Søgning nr. 1. er gentaget den 14/10 2022

1. (((aromatase inhibitors[mesh]) or (letrozole[mesh]) or (anastrozole[mesh])) and ((embryo transfer[mesh]) and (cryopreservation[mesh])) and ((pregnancy[mesh]) or (pregnancy rate[mesh]) or (birth rate[mesh]) or (live birth[mesh]) or (time to pregnancy[mesh]) or (abortion, spontaneous[mesh]) or (quality of life[mesh]) or (time factors[mesh]))) OR (((aromatase inhibitor) or (letrozole) or (anastrozole)) and ((cryopreserved) or (frozen-thawed) or (frozen thawed) or (frozen)) and ((embryo transfer) or (blastocyst transfer)) and ((live birth) or (pregnanc*) or ("time to pregnancy") or (miscarriage*) or (pregnancy loss) or (abortion*) or (cancellation*) or (quality of life) or (patient wellbeing) or (patient satisfaction)))
2. mildly stimulated cycle versus artificial cycle
3. mildly stimulated cycle versus artificial cycle PCOS

Yderligere 1 artikel (Aslih N et al. 2021) er fremfundet ved gennemgang af review (Zhan Yingying 2022)

Problemstilling: Forbedrer mild ovariestimulation (ovulationsinduktion) med letrozol LBR/CPR hos patienter med normogonadotrop anovulation (WHO type II), herunder PCOS, sammenlignet med hormonsubstitueret (HRT) FET (PICO 5a), gonadotropin stimuleret FET (PICO 5b) eller clomifen stimuleret FET (PICO 5c)? Er der forskel i spontan abort rate, graviditetsbetinget hypertension eller præeklampsi mellem behandlingerne?

Det er relevant at undersøge, om kvinder med PCOS og oligo-amenoré med fordel kan tilbydes stimuleret FET frem for HRT FET, da tilstedeværelse af et gult legeme tilsyneladende reducerer risikoen for graviditetsbetinget hypertension og præeklampsi blandt kvinder med PCOS. I dette PICO spørgsmål undersøges, om letrozol stimuleret FET kan anbefales frem for HRT FET hos kvinder med PCOS og oligo-anovulation.

I de fleste publikationer, der omhandler kvinder med PCOS, inkluderes kvinder på baggrund af Rotterdam kriterierne (mindst 2/3 kriterier opfyldt), men der redegøres ikke for, hvilke kriterier der er opfyldt, og dermed skelnes ikke stringent mellem PCOS med og uden oligo-anovulation. Og dette er en væsentlig bias. Et evt. bedre outcome i letrozol FET sammenlignet med HRT FET **blandt ovulatoriske kvinder med PCOS**, kan skyldes en negativ effekt af HRT såvel som en positiv effekt af letrozol! Et stort studie (n=6874) inkluderende ovulatoriske kvinder uden PCOS viste så godt som identisk LBR, CPR og abort rate i letrozol FET sammenlignet med modificeret naturlig cyklus FET (mNC FET) (Li D et al. 2021). Studier, der alene inkluderer kvinder med regelmæssig cyklus er ikke inkluderet i aktuelle guideline, da det ikke findes relevant at stimulere disse kvinder, der kan behandles i naturlig cyklus, hvor de selv udvikler et gult legeme.

PICO 5a

FET: Letrozol FET sammenlignet med hormonsubstitueret FET

Population: Anovulatoriske patienter WHO type II

Intervention: Letrozol +/- hMG/rFSH

Comparison: Hormonsubstitueret FET

Outcome: LBR/CPR

Resumé af evidens	Evidensgrad
Letrozol (+/- hMG) FET giver sandsynligvis samme eller højere live birth rate sammenlignet med HRT FET hos kvinder med PCOS +/- oligoamenoré	Meget lav ⊕⊖⊖⊖
Letrozol (+/- hMG) FET giver muligvis lavere abort rate sammenlignet med HRT FET	Meget lav ⊕⊖⊖⊖
Letrozol (+/- hMG) FET giver muligvis lavere risiko for graviditetsbetinget hypertension/præeklampsi sammenlignet med HRT FET	Meget lav ⊕⊖⊖⊖

Kliniske rekommandationer	Styrke
Kvinder med PCOS og oligo-amenoré kan behandles i letrozol stimuleret FET *	↑ Svag anbefaling for
Hvis ledende follikel er under 10(-14) mm cyklus dag 9-11 kan suppleres med gonadotropin for at minimere risiko for aflysning	√ God praksis

* Letrozol stimuleret FET er kun undersøgt med progesteron som lutealfase støtte indtil GA 7-12. Vi kan derfor ikke udtale os om letrozol FET uden lutealfase støtte.

Gennemgang af evidens

I tabel 4 findes en oversigt over relevante artikler fra søgestrengen nævnt tidligere. Efter gennemgang af 62 abstracts og gennemlæsning af 23 fuldttekst artikler er fundet 10 relevante originalartikler (1 mindre RCT og 9 retrospektive studier). Endvidere 5 reviews, hvoraf 2 var relevante i forhold til oligo-anovulatoriske kvinder. Vores vurdering af originalstudiernes kvalitet er resumeret i tabel 4. Det er væsentligt at påpege, at der i de fleste publikationer inkluderes kvinder med PCOS, men ikke skelnes tydeligt mellem PCOS-kvinder med ovulatoriske og oligo-anovulatoriske cykler (tabel 4) jf. risiko for bias nævnt i problemstilling ovenfor. Data, der alene vedrører anovulatoriske patienter, er meget sparsom. I letrozol FET behandling af kvinder med PCOS og anovulation ved man ikke på forhånd, hvem der vil respondere og udvikle en dominerende follikel alene på letrozol behandling. Det er derfor fornuftigt med en protokol, der tillader hMG/rFSH fra CD 10-14 ved manglende udvikling af ledende/dominerende follikel. Man kan argumentere for, at den gruppe af anovulatoriske patienter, der responderer på letrozol alene, er en særlig (gunstig) subgruppe. Man introducerer derfor en bias til fordel for letrozol gruppen, hvis de kvinder, der ikke responderer på letrozol alene ekskluderes, da begge grupper jo vil være repræsenteret i HRT gruppen. Derfor lægges ved gennemgangen vægt på de studier, der inkluderer letrozol +/- hMG i LTZ gruppen (Hu *et al.*, 2014b; Zhang *et al.*, 2019; Hosseini-Najarkolaei *et al.*, 2020; Zhang Junwei *et al.*, 2021; Guan *et al.*, 2022; Niu *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2022).

Lutealfase støtte

Det skal understreges, at der i så godt som alle inkluderede studier er anvendt progesteron i lutealfasen med stor variation i valg af præparat-type inklusiv dosis og administrationsform (tabel 4), og at stort set alle

fortsætter til gestationsalder (GA) 7-12 ved graviditet (tabel 4) Derfor er vi ikke i stand til at udtale os om letrozol vs HRT FET uden anvendelse af lutealfase progesteron i letrozol gruppen. Endvidere anføres i alle de inkluderede studier kriterier for endometrietykkelse ($\geq 7-8$ mm) i både letrozol (+/-hMG) og HRT FET behandlinger.

Nedenfor gennemgås evidensen.

Hosseini-Najarkolaei Azadeh et al. 2020 (det eneste RCT, n=120) sammenligner letrozol+hMG FET (n=57) med HRT FET (n=59) og finder sammenlignelige outcomes, hvad angår ongoing pregnancy rate (OPR) (letrozol 35,0% (20/57) vs. HRT 32,2% (19/59), P=0,74) og miscarriage rate (MR) 28,6% (8/28) vs. 24,0% (6/25). Live birth rate (LBR) rapporteres ikke.

Guan et al. 2022 (letrozol+hMG, n=173 og HRT n=507) finder i et retrospektivt studium på overvægtige kvinder med PCOS, defineret ved Rotterdam kriterierne, en signifikant højere LBR i både rådata samt i relevant justeret logistisk regressionsanalyse (aOR 1,46 95% CI [1,03;2,08]) samt lavere MR i justeret analyse (aOR: 0,24 95%CI [0,10;0,56]) til fordel for letrozol+hMG FET. Evidensen er lav qua det retrospektive design og et relativt lille antal i LTZ+hMG gruppen, men studiet udmærker sig ved en veldefineret studiepopulation, der er sammenlignelige hvad angår baseline karakteristika og transfererede embryoner (primært dobbelt embryo transfer af cleavage stage dag 3 embryoner).

Niu Y et al. 2022 finder i et retrospektivt studium (letrozol +/- hMG, n=175 og HRT n=3540) på kvinder med PCOS, defineret ved Rotterdam kriterierne, en signifikant højere LBR (aOR 1,42, 95% CI [1,04;1,93]) og lavere risiko for graviditetstab (aOR 0,48 95%CI [0,30;0,78]) til fordel for letrozol+hMG FET i justerede logistiske regressionsanalyser. Evidensen er lav qua det retrospektive design og et relativt lille antal i letrozol +/-hMG gruppen.

Zhang Jie et al. 2019 finder i et retrospektivt studie (letrozol +/- hMG, n=1236 og HRT n=850), på kvinder med PCOS, defineret ved Rotterdam kriterierne, at LBR er højere i letrozol FET efter justering for relevante variable (aOR 1,33 95% CI [1,09;1,61]). I direkte gruppesammenligning er denne forskel dog ikke signifikant (LBR letrozol FET: 54,4% vs. HRT-FET 50,7%, (P=0,100)). MR er signifikant lavere i både direkte sammenligning af grupperne og i justeret analyse (aOR 0,51 95%CI [0,35;0,74]). Studiet omhandler primært cleavage stage dag 3 embryoner og transferering af 2 embryoner.

Zhang Junwei et al. 2021 og Zhang Wenjuan et al. 2022 publicerer begge umiddelbart udmærkede retrospektive studier på et stort antal patienter. Både i titel og i tekst understreges, at det drejer sig om kvinder med oligo- eller anovulation, så når der i studierne's 'Table 1' fremgår andre diagnoser, bliver man i tvivl om stringens, og selektionsbias kan ikke udelukkes (I sidstnævntes Table 1 står eksempelvis 'Ovulatory dysfunction 12-14%'). Begge studier udkommer fra samme Center (*Reproduction Center, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, China*), begge har overlappende forfattere, og data er hentet fra en stort set identisk tidsperiode (hhv. Jan 2016-Jan 2020 og Jan 2016-Sept 2020). Man må derfor formode, at der er en vis grad af overlappende data i de to studier, hvorfor det også er bemærkelsesværdigt, at resultaterne/konklusionerne er forskellige: Zhang Junwei et al. 2021 (letrozol +/- hMG, n=502 og HRT n=2280) inkluderer kun 'single blastocyst transfers' og finder signifikant højere LBR og lavere MR i både rådata og relevant justerede regressionsanalyser. Zhang Wenjuan et al. 2022 (letrozol +/- hMG, n=1461 og HRT n=1461) inkluderer både cleavage stage dag 3 og blastocyst transferinger samt transferering af både 1 og 2 embryoner. De finder *ikke* forskel i LBR, hverken i rådata eller i justerede analyser. Der anvendes Propensity score matching (PSM) for at gøre grupperne sammenlignelige, hvad angår baseline karakteristika, men hverken transfereringstype (dag 3 vs. blastocyst) eller antal transfererede embryoner indgår i PSM, og studiet kan kritiseres for dette. Disse variabler inkluderes relevant i justerede analyser, hvor LBR fortsat findes ens i de to grupper (tabel 4).

Alt i alt finder et lille RCT (Hosseini-Najarkolaei *et al.*, 2020) og et stort retrospektivt studie (Zhang Wenjuan *et al.*, 2022) ikke fordel af letrozol +/- hMG sammenlignet med HRT FET.

I alt 4 retrospektive studier, heraf 2 ret store, finder en signifikant forskel i LBR og MR til fordel for letrozol +/- hMG FET. Ingen studier finder lavere LBR eller OPR i letrozol +/- hMG gruppen.

De resterende 4 originalartikler vægtes ikke særligt tungt. De 3 inkluderer kun kvinder, der responderer på letrozol alene i letrozol gruppen (Li *et al.*, 2014; Aslih *et al.*, 2021; Godiwala *et al.*, 2022) med risiko for væsentlig selektionsbias som nævnt tidligere. Aslih N *et al.* 2021 er et meget lille studie (letrozol n=25 og HRT n=80) med en usædvanlig lav fødselsrate på kun 5% i HRT gruppen. Godiwala P *et al.* 2022 og Li S *et al.* 2014 er begge lidt større studier, der begge omhandler kvinder med oligo-anovulation (Godiwala *et al.* dog kun med n=82 med i letrozol gruppen). Konklusionerne er ikke ens. Godiwala P *et al.* finder ikke forskel i graviditets-outcome, hvorimod Li *et al.* finder højere LBR og lavere abortrate til fordel for letrozol FET. Hu Yan-Jun *et al.* 2014 er et lille studie (letrozol +/- hMG, n=40 og HRT n=76), data er fra 2011-2012, og LBR angives ikke (Hu *et al.*, 2014a).

Obstetriske komplikationer

Vedrørende obstetriske komplikationer rapporteres signifikant lavere risiko for graviditetsbetinget hypertension/præeklampsi hos kvinder med PCOS i LTZ (+/- hMG) i et studie (Zhang Jie *et al.*, 2021) Men evidensgraden vurderes konservativt som værende meget lav, da studierne ikke stringent inkluderer oligo-anovulatoriske patienter. Dette genfindes ikke i et andet studie inkluderende kvinder med oligo-anovulation (Zhang Wenjuan *et al.*, 2022).

Konklusion

Kvaliteten af evidensen er meget lav, da den primært baseres på retrospektive studier, og der i studierne generelt ikke skelnes mellem PCOS patienter med og uden oligo-anovulationsproblematik. Kun ét enkelt meget lille RCT med sammenligning af letrozol +hMG og HRT FET er publiceret. Flere veludvalgte RCT-studier med fokus på patienter med anovulation er nødvendige før valid klinisk anbefaling kan gives. Endvidere mangler fuldstændigt studier om, hvorvidt lutealfase støtte i letrozol FET har nogen betydning.

PICO 5b**FET: Letrozol FET sammenlignet med gonadotropin stimuleret FET**

Population: Anovulatoriske patienter WHO type II

Intervention: Letrozol +/-hMG

Comparison: Gonadotropin stimuleret FET

Outcome: LBR/CPR

Problemstilling:

Er der forskel i LBR/CPR ved letrozol stimuleret FET vs. rFSH/hMG stimuleret FET hos anovulatoriske patienter?

Resumé af evidens

Der er for lidt evidens til at konkludere på PICO 5b.

Gennemgang af evidens

Vi har identificeret 2 studier, der har sammenlignet letrozol +/- hMG FET med hMG stimuleret FET. Begge er retrospektive studier, der inkluderer kvinder med PCOS i henhold til Rotterdamkriterier, og der stratificeres ikke i forhold til +/- oligoanovulation. Begge studier inkluderer 3 grupper, letrozol FET, hMG FET og HRT FET, hvorfor data fra studierne hvad angår sammenligning mellem letrozol og HRT FET er inkluderet i PICO 5a, og studierne er resumeret i tabel 4.

Hu YJ et al. 2014 finder, når letrozol +/- hMG FET (n=40) blev sammenlignet med hMG FET (n=32), at klinisk graviditets rate CPR var signifikant højere i letrozol +/- hMG FET (60% versus 25%, P=0,003), men potentielle bias er det lille antal inkluderede behandlinger og en usædvanlig høj CPR i letrozol +/- hMG gruppen. I 65% af letrozol behandlingerne blev der lagt hMG oveni (Hu et al., 2014b).

Niu Y et al. 2022 sammenligner ligeledes letrozol +/-hMG (n=175), hMG FET (n=226) og HRT FET (n=3540). Studiet præsenterer primært data for sammenligninger mellem stimuleret FET (én af de to første grupper) og HRT FET, men konkluderer dog, at graviditetsoutcome er ens i letrozol +/-hMG og hMG FET, og de rapporterede tal for LBR og CPR er stort set identiske i letrozol +/-hMG og hMG grupperne (Niu et al., 2022).

PICO 5c FET: Letrozol FET sammenlignet med clomifen FET

Population: Anovulatoriske patienter WHO type II

Intervention: Letrozol +/-hMG

Comparison: Stimuleret (clomifen) FET

Outcome: LBR/CPR

Resumé af evidens

Der er ingen studier, som sammenligner letrozol stimuleret FET med clomifen stimuleret FET.

Der er ikke muligt at resumere eller konkludere på PICO 5c.

Tillægsbehandling med letrozol hos pt med hormonfølsom brystkræft eller disposition

Forfattere: Matilde Yde & Lotte Colmorn

Brug af letrozol som tillægsbehandling til follikelstimulerende hormon (FSH) ved fertilitetsbevaring hos kvinder med nydiagnosticeret brystkræft, ved *in vitro* fertilisation (IVF) hos kvinder med tidligere brystkræft, samt ved IVF hos kvinder med BRCA mutation:

Litteratursøgningsmetode:

Søgning i PubMed gav 110 resultater, hvoraf 15 er udvalgt.

Søgestreng:

("Breast Neoplasms"[Mesh] AND "Reproductive Techniques, Assisted"[Mesh] AND ("Letrozole"[Mesh] OR "Tamoxifen"[Mesh])) OR (((breast cancer) OR (breast neoplasms) OR (brca)) AND (assisted reproductive techniques) AND ((letrozole) OR (tamoxifen)))

Problemstilling/introduktion/baggrund

I Danmark tilbydes yngre kvinder med nydiagnosticeret brystkræft fertilitetsbevarende behandling* med nedfrysning af embryoner eller oocytter pga. risiko for præmatur ovarieinsufficiens (POI) som følge af kemoterapi. Da disse kvinder ofte kun har tid til en enkelt stimulation før kemoterapi, er det ønskeligt at optimere behandlingen i en balance mellem at undgå OHSS og få så mange modne oocytter og højkvalitets embryoner som muligt mhp. at maximere den fremtidige graviditetschance. Ovariestimulation medfører suprafysiologiske østrogenniveauer, hvilket kan medføre bekymring for negativ indflydelse på prognosen hos kvinder med hormonfølsomme cancere. Der er dog ikke hidtil påvist forskel i hverken den sygdomsfri overlevelse eller i 5 års overlevelsen hos kvinder, der har undergået fertilitetsbevarende behandling sammenlignet med patienter, der ikke har undergået fertilitetsbevarende behandling (Oktay *et al.*, 2005; Azim *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2016; Arecco *et al.*, 2022). For at minimere den systemiske østrogenpåvirkning under ovarie stimulation ved fertilitetsbevarende behandling foreslog Oktay *et al.* i 2005 en kort antagonist protokol med tillæg af letrozol 5mg til FSH fra CD 2-3 (Oktay *et al.*, 2005). I Danmark anbefales brug af letrozol eller Tamoxifen sammen med FSH til IVF ved fertilitetsbevarende behandling hos brystkræftpatienter* forud for kemoterapi. En rundspørge til de offentlige fertilitetsbevarende klinikker i Danmark (Regionshospitalet Horsens, Odense Universitetshospital Svendborg Sygehus, Regionshospitalet Skive og Rigshospitalet) viser, at kvinderne oftest tilbydes behandling med random-start i kort antagonist protokol, hvor letrozol 5 mg tillægges fra første stimulationsdag og som minimum til triggerdag med gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) eller evt. til 6 dage efter aspiration ved humant-chorion-gonadotropin (hCG) trigger, hvor østradiol faldet indtræder.

***Der henvises til Dansk Fertilitetsselskab (DFS) guideline om fertilitetsbevaring til kvinder med malign sygdom for nærmere detaljer om valg af fertilitetsbevarings metode.**

PICO 6a

Er der forskel i outcomes ved tillægsbehandling med letrozol til FSH mod FSH alene eller Tamoxifen+FSH behandling ved fertilitetsbevarende IVF/ICSI før kemoterapi hos patienter med nydiagnosticeret brystkræft?

P: Kvinder med brystkræft før kemoterapi

I: Letrozol + FSH

C: FSH eller tamoxifen + FSH

O: antal aspirerede oocytter, oocyt/embryon kvalitet, østradiol/progesteron koncentration, evt. sygdomsfri overlevelse og clinical pregnancy rate (CPR)/LBR.

Resumé af evidens:	Evidensgrad
Brug af letrozol påvirker ikke antal MII oocytter eller vitrificerede embryoner sammenlignet med ren FSH eller Tamoxifen+FSH ved fertilitetsbevarende behandling hos kvinder med brystkræft	Lav ⊕⊕⊖⊖
Brug af letrozol medfører lavere peak østradiol niveauer under stimulation til IVF ved fertilitetsbevarende behandling hos kvinder med brystkræft	Lav ⊕⊕⊖⊖
Ved brug af letrozol under stimulation til IVF ved fertilitetsbevarende behandling hos kvinder med brystkræft ses lavere serum progesteron niveau efter brug af GnRHa trigger, men ingen ændring i serum progesteron efter brug af hCG trigger.	Lav ⊕⊕⊖⊖
Brug af letrozol under stimulation til IVF ved fertilitetsbevarende behandling hos kvinder med brystkræft synes ikke at reducere live birth rate (LBR) sammenlignet med en rask infertil baggrundspopulation.	Utilstrækkelig
Fertilitetsbehandling* af kvinder med tidligere brystkræft påvirker ikke den sygdomsfri overlevelse eller dødeligheden sammenlignet med kvinder med tidligere brystkræft, der ikke har undergået fertilitetsbehandling.	Meget lav ⊕⊖⊖⊖
Fertilitetsbehandling* af BRCA bærere synes ikke at have øget risiko for udvikling af brystkræft sammenlignet med BRCA bærere, der ikke har gennemgået fertilitetsbehandling.	Lav ⊕⊕⊖⊖

*Der tales om fertilitetsbehandling generelt uden kendskab til evt tillæg af Letrozol.

Kliniske rekommandationer:	Styrke
Kvinder med hormonfølsom cancer Brug af letrozol+FSH anbefales over isoleret FSH eller FSH+Tamoxifen ved stimulation til IVF som led i fertilitetsbevarende behandling hos kvinder med brystkræft for at sænke den totale østrogenpåvirkning	↑ Svag anbefaling for
Kvinder med tidligere hormonfølsom cancer Tillægsbehandling med letrozol til FSH kan overvejes ved ICSI/IVF fremfor isoleret FSH eller FSH+Tamoxifen hos kvinder med tidligere brystkræft for at sænke den totale østrogenpåvirkning	Ingen anbefaling
Raske kvinder, der er i øget risiko for hormonfølsom cancer Brug af letrozol+FSH kan overvejes over isoleret FSH eller FSH+Tamoxifen hos kvinder med BRCA for at sænke den totale østrogenpåvirkning	Ingen anbefaling

Behandlingsforslag
5 mg letrozol i tillæg til gonadotropin dagligt fra første stimulationsdag til enten triggerdag eller ægudtagning. Trigger ved follikestørrelse 19-21mm

Gennemgang af evidens:

Antallet af oocytter, oocyt/embryon kvalitet og fertilisering: Ved litteraturgennemgangen er fundet 6 relevante studier inkluderende 5 observationsstudier og en metaanalyse, der undersøger tillæg af letrozol til standard gonadotropin protokol hos brystkræftpatienter ved fertilitetsbevarende behandling påvirker ovenstående outcomes.

Letourneau et al har i et randomiseret, ikke-blindet studie sammenlignet effekten af letrozol 5 mg+FSH med tamoxifen 20 mg+FSH på antallet af mature oocytter (MII) efter kort antagonist protokol hos 95 kvinder med østrogenreceptor positiv (ER+) brystkræft. 38 kvinder med østrogenreceptor (ER-) negativ brystkræft i standard kort antagonist protokol var sekundær kontrolgruppe. 45 kvinder blev randomiseret til tamoxifen+FSH og 51 kvinder blev randomiseret til letrozol+FSH. Trigger (hCG eller GnRHa) blev givet ved ledende follikel på 18 mm i tamoxifen+FSH gruppen og ved ledende follikel på 20mm i letrozol gruppen. Letrozol blev titreret op til 10 mg pr. dag under stimulationen ved stigende østradiol niveau over 500 pg/ml (~1,84 nmol/L). Der var ingen signifikant forskel mellem antallet af MII oocytter imellem tamoxifen-FSH og letrozol-FSH grupperne (12+/-8,6 vs. 11,6 +/-7,5, p=0,81, 95% CI [-2,9;3,7]). Der var ligeledes ingen signifikant forskel på antallet af mature oocytter imellem tamoxifen-FSH og letrozol-FSH og kontrolgruppen (12+/-8,6 vs. 12,4 +/-7,2, P=0,81, 95% CI [-3,9;3,1]) (11,6+/-7,5 vs. 12,4+/-7,2, P=0,61, 95% CI [-4;2,3]) (Letourneau et al., 2021).

Ben-Haroush et al undersøgte i et retrospektivt studie antallet af oocytter og mature oocytter ved tillægsbehandling af letrozol til gonadotropin hos 145 brystkræftpatienter forud for kemoterapi, sammenlignet med 168 kvinder med andre onkologiske diagnoser og med 105 kvinder som undergik elektiv oocyt kryopræserving. Der var ingen signifikant forskel på antallet af oocytter (13,1 +/-11,9 vs. 14,4 +/- 11,0 vs. 13,6 +/-10,8, P=0,593) eller andelen af mature oocytter (85 +/- 16 vs. 81 +/- 22 vs. 80 +/- 20, P=0,125) imellem grupperne (*Ben-Haroush et al.*, 2018).

Et retrospektivt kohortestudie af *Shulman et al* har sammenlignet antallet af oocytter, mature oocytter, andelen af embryoner med abnorm fertilisering (1PN/3PN), samt antal høj kvalitets embryoner (4 celler dag 2, eller 8 celler dag 3, samt fragmenteringsgrad under 10%), hos 118 kvinder med brystkræft som har undergået fertilitetsbevarende behandling forud for kemoterapi, hvoraf 36 patienter modtog enten letrozol (5 mg)+standard gonadotropin, 30 tamoxifen (20 mg)+standard gonadotropin eller 52 standard gonadotropin stim protokol. Størstedelen af patienterne undergik kort antagonist protokol (83-93%), mens en mindre andel af patienterne indgik i lang agonist (6-8%) eller kort agonist protokol (11%). Tamoxifen og letrozol blev administreret fra første stimulationsdag frem til triggerdag (hCG eller GnRHa). Antallet af oocytter, MII oocytter, fertiliserings-raten og varigheden af stimulationen samt gonadotropin dosis var ens i letrozol- og tamoxifen gruppen sammenlignet med kontrolgruppen. Der fandtes signifikant flere embryoner med abnorm fertilisering i letrozol-gruppen sammenlignet med kontrolgruppen (7,8% vs. 3,6%, P=0,0015), mens andelen af top kvalitets embryoner ikke var signifikant lavere i letrozol gruppen sammenlignet med kontrolgruppen (37,9% vs. 39,4%, P= 0,808) (*Shulman et al.*, 2021).

Marklund et al har i et prospektivt multicenter studie sammenlignet antallet af kryopræservede oocytter og embryoner hos 380 kvinder med brystkræft, der undergik fertilitetsbevarende behandling, hvoraf 224 (59%) fik tillægsbehandling med letrozol. Den totale dosis af FSH var signifikant højere i letrozolgruppen (P<0,05), mens det totale antal kryopræservede oocytter og embryoner var ens i de 2 grupper (9,7 vs. 10, P=0,81 og 4,0 vs. 5,3, P=0,075). I letrozol gruppen blev GnRHa benyttet hos 43%. Antral follicle count (AFC) og anti-müllersk hormon (AMH) var signifikant højere i denne gruppe sammenlignet med hCG trigger. Brug af GnRHa var signifikant associeret med højere antal kryopreserverede oocytter (P<0,05) og embryoner (P<0,005). Efter justering for AFC og AMH blev der fortsat fundet signifikant højere antal kryopreserverede embryoner i GnRHa gruppen (P = 0,04) (*Marklund et al.*, 2020).

Oktay et al. 2005 sammenlignede i et prospektivt kontrolleret studie, antallet af modne follikler på triggerdag (17-18mm), antallet af oocytter, MII oocytter og antal embryoner (2PN stadiet) hos 60 kvinder med brystkræft, der undergik fertilitetsbevarende behandling i kort antagonist protokol med enten 1) Tamoxifen 60mg + FSH 150 IU fra CD 2-3 til triggerdag, (n=7) eller 2) letrozol 5mg fra CD 2-3, med tillæg af FSH 150U efter 2 dage indtil trigger dag (hCG n=11). GnRH-antagonist blev tillagt ved serum østradiol > 250 pg/mL og trigger givet når største follikel var 17-18 mm. Befrugtning ved intracytoplasmatisk sperm injektion (ICSI). Antallet af follikler>17mm på triggerdag (3,2 ± 0,4 vs. 2,6 ± 0,4), var højere i letrozol + FSH sammenlignet med Tamoxifen+FSH, mens der ikke var signifikant forskel på antallet af MII oocytter (8,5 ± 1,6 vs. 5,1 ± 1,1), samt antallet af 2PN embryoner (5,3 ± 0,8 vs. 3,8 ± 0,8) grupperne imellem (*Oktay et al.*, 2005).

Bonardi et al. 2020 har i en metaanalyse sammenholdt resultaterne fra 11 artikler, hvoraf 6 kun beskrev outcome hos cancerpatienter ved ovarie stimulation med/uden letrozol. Den samlede konklusion var at der ikke er forskel på antallet af det totale oocytter, antallet af MII oocytter, fertiliseringsraten eller antal

kryopæserverede embryoner. Det noteres dog i konklusionen at antallet af mature oocytter synes at være lavere ved trigger ved follikelstørrelse 17 mm end ved 19-21 mm (Bonardi *et al.*, 2020).

Konklusion

Der er tale om studier med stor heterogenitet imellem stimulations-protokollerne. Generelt rapporteres, at letrozol ikke har negativ indflydelse på hverken det totale antal modne oocytter ved aspiration eller antallet af embryoner. Et enkelt studie har vist en øget andel af embryoner med abnorm fertilisering efter letrozol, dog uden at påvirke den endelige andel af top-kvalitetsembryoner.

Progesteron-, østrogenniveau:

2 studier har som primært outcome undersøgt effekten af tillægsbehandling med tillægsbehandling med letrozol til standard gonadotropin protokol på progesteron-niveauet og sekundært østradiol niveauet hos brystkræftpatienter i fertilitetsbevarende behandling.

Lalami *et al.* har i et retrospektivt studie sammenlignet progesteron- og østrogenniveauerne efter antagonist protokol med GnRHa trigger hos 84 patienter behandlet med tillægsbehandling med letrozol 5mg til FSH med en kontrolgruppe på 162 kvinder i standard antagonist gonadotropin protokol. 77 kvinder (47,5%) i kontrolgruppen var brystkræftpatienter, mens resterende havde andre benigne lidelser. Serum progesteron- samt østrogenniveauerne var signifikant lavere i letrozol gruppen dagen efter GnRHa trigger sammenlignet med kontrolgruppen ($8,6 \pm 0,7$ vs. $10,5 \pm 0,5$ ng/ml, $P < 0,01$) og ($650,3 \pm 57,7$ vs. $2451,4 \pm 144,0$ pg/mL, $P < 0,01$). GnRHa induceret LH stigning var signifikant højere i letrozolgruppen ($71,9 \pm 4,6$ vs. $51,2 \pm 2,6$ IU/L, $P < 0,01$) (Lalami *et al.*, 2022).

Et andet studie udført af Goldrat *et al.* har sammenlignet progesteron og østrogen niveauerne, efter standard antagonist protokol med hCG trigger, hos 21 brystkræftpatienter som undergik letrozol associeret stimulation med 21 infertile kvinder som undergik standard stimulation. Østrogen- og progesteron blev målt på hCG triggerdagen, aspirationsdagen og på dag 3 og 8 efter aspiration. Østrogenniveauet var signifikant lavere i letrozol gruppen end kontrolgruppen ($P < 0,001$). Der var ingen signifikant forskel på progesteronniveauet i de 2 grupper (Goldrat *et al.*, 2015).

Et yderligere studie havde østradiol niveauet som sekundært outcome (Oktay *et al.*, 2005). Her konkluderede de også, at peak-østradiol niveauet var signifikant lavere hos kvinder, der fik letrozol+FSH sammenlignet med kvinder, der fik tamoxifen+FSH (380 ± 57 pg/ml vs 1182 ± 271 pg/ml, $P < 0,05$) (Oktay *et al.*, 2005).

Konklusion:

Brugen af letrozol under stimulation til IVF ved fertilitetsbevarende behandling hos kvinder med brystkræft synes ikke at påvirke progesteronniveauet sammenlignet med standard stimulation ved brug af hCG trigger, hvorimod brug af GnRH agonist trigger muligvis er associeret med lavere serum progesteron niveau. Der skal tages forbehold for det beskedne antal studier med relativt få inkluderede.

Brugen af letrozol under stimulation reducerer signifikant peak-østradiolniveauet.

Ingen sikker evidens for at tillægsbehandling med letrozol forbedrer (recidivfri) overlevelse i forhold til gonadotropin alene hos kvinder med brystkræftanamnese, men tillægsbehandling anbefales pga. den reducerede systemiske østradiol (progesteron) koncentration under behandlingen.

Graviditet, LBR:

Et enkelt observations kohortestudie af Oktay *et al.* 2015 har set på LBR ved frozen embryo transfer (FET) af

embryoner fra fertilitetsbevarende behandling i cykli, hvor der var benyttet letrozol+FSH. Studiet inkluderede 33 ud af 131 kvinder som tidligere havde gennemgået fertilitetsbevarende behandling forud for kemoterapi. I alt blev 40 embryoner transfereret enten til egen uterus (n=18) eller en rugemor (n=22), med et gennemsnit på $1,97 \pm 0,7$ embryoner pr transfer. Alle FET cykli var substituerede cykli forudgået af nedregulering med GnRH fra midtlutealfase, med opstart af østrogenplaster fra CD 2 og tillæg af vaginal progesteron 200 mg fra trelaget endometrium på 7mm. Embryotransfer efter 3-5 dages progesteron og med tillæg af intramuskulær progesteron 50 mg i 7 dage efter transferering. Gennemsnitsalderen var 41,5 år, med en median tid fra embryo kryopreservering på 5,25 år. CPR var 65% og LBR 45% (18/40) pr. FET. Ved sammenligning af resultater med nationale registerdata (SART data for frisk embryo transfer blandt infertile kvinder) fandtes ingen signifikant forskel på LBR ved FET efter fertilitetsbevarende behandling vs. registerdata (45% vs. 38%, $P=0,2$) (Oktay *et al.*, 2015).

Konklusion

Behandling med letrozol+FSH synes ikke at reducere LBR ved efterfølgende FET sammenlignet med LBR efter frisk transferering i en almindelig infertilitets population. Der må dog tages forbehold for det meget lille studie, og at det er forskellige behandlingsregimer (frisk vs frozen), der sammenlignes.

PICO 6b

Er der forskel i outcome ved tilæg af letrozol+FSH mod FSH alene eller tamoxifen+FSH behandling ved fertilitetsbevarende IVF/ICSI hos patienter med tidligere brystkræft?

P: Kvinder med tidligere brystkræftdiagnose

I: Letrozol + FSH

C: FSH eller tamoxifen + FSH

O: antal aspirerede oocytter, oocyt/embryon kvalitet, østradiol/progesteron koncentration, evt. sygdomsfri overlevelse og CPR/LBR.

Baggrund

Da patienter med tidligere østradiolreceptor (ER) positiv brystkræft ofte har begrænset tid til at opnå graviditet pga. behov for pausering fra deres antihormon behandling (ofte 1-1,5år), tilbydes disse patienter hurtig opstart af fertilitetsbehandling for at reducere 'time to pregnancy'.

Som ved fertilitetsbevarende behandling af patienter med nydiagnosticeret brystkræft forud for kemoterapi, kan man være bekymret for om de suprafysiologiske niveauer af østradiol, som følge af stimulation til IVF, kan påvirke prognosen for tidligere brystkræftpatienter negativt. Der er dog ikke påvist forskel i sygdomsfri overlevelse eller øget dødelighed blandt kvinder med tidligere brystkræft, der har undergået fertilitetsbehandling efter brystkræft sammenlignet med patienter, der ikke har undergået fertilitetsbehandling (Oktay *et al.*, 2005; Azim *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2016; Condorelli *et al.*, 2021; Arecco *et al.*, 2022).

Guidelinegruppen har dog ikke fundet studier, der beskriver reproduktive outcome af IVF, den sygdomsfri overlevelse og dødelighed ved de undersøgte stimulationsprotokoller (letrozol+FSH mod tamoxifen+FSH eller FSH alene). Der foreligger ikke faste anbefalinger vedrørende brugen af letrozol som tillægsbehandling ved stimulation til IVF hos kvinder med tidligere brystkræft på landsplan og ved rundspørge fremgår det at praksis varierer mellem de forskellige klinikker.

Guidelinegruppen finder derfor ikke grundlag for at kunne komme med evidensbaserede kliniske rekommandationer om brugen af letrozol specifikt til kvinder med tidligere brystkræft. Pga. fraværet af evidens for og imod tillæg af letrozol til FSH stimulation hos kvinder med tidligere brystkræft, vil gruppen dog ud fra teoretiske overvejelser og et forsigtighedsprincip opfordre til, at man overvejer at tillægge letrozol til stimulation med FSH hos denne patientgruppe.

PICO 6c

Er der forskel i outcome ved tillæg af letrozol til FSH mod FSH alene eller Tamoxifen+FSH ved fertilitetsbehandling (IVF/ICSI) af kvinder med BRCA mutation?

P: BRCA patienter som skal i fertilitetsbehandling

I: Letrozol + FSH

C: FSH eller tamoxifen + FSH

O: antal aspirerede oocytter, samt oocyt/embryon kvalitet, østradiol/progesteron koncentration, evt. sygdomsfri survival og CPR/LBR.

Baggrund

Kvinder, der bærer en BRCA1/2 mutation har væsentlig højere livstidsrisiko for at udvikle brystkræft end baggrundsbefolkningen. Risikoen for brystkræft er associeret til endokrine og hormonelle faktorer som bl.a. tidspunkt for menarche, alder ved første fødsel, paritet og amning. Der har derfor været bekymring om, hvorvidt fertilitetsbehandling, der medfører midlertidige suprafysiologiske østrogenniveauer, øger risikoen for brystkræft hos BRCA bærere, og om disse patienter derfor bør tilbydes letrozol ved fertilitetsbehandling for at reducere det samlede østrogenniveau under behandlingen. Der foreligger ingen studier, der specifikt ser på brugen af letrozol hos BRCA patienter, hverken i forhold til cancer risiko, eller outcome på fertilitetsbehandling, men tre studier på i alt ca 2000 kvinder med BRCA mutation har ikke kunne påvise en øget risiko for udvikling af brystkræft hos BRCA bærere, der har gennemgået fertilitetsbehandling, sammenlignet med ikke behandlede (Kotsopoulos *et al.*, 2008; Derks-Smeets *et al.*, 2018; Perri *et al.*, 2021). Da protokoller og evt. tillæg af letrozol ikke er beskrevet i studierne, finder guidelinegruppen det for nuværende ikke muligt at udarbejde evidensbaserede kliniske rekommandationer om brug af letrozol ved stimulation til IVF specifikt til raske BRCA bærere, men henstiller til, at letrozol i denne patientkategori benyttes i henhold til de øvrige anbefalinger i denne guideline.

Patientvejledning til letrozol behandling

Forfattere: Dorthe Andersen & Pernilla Andersen

Se vejledning i appendix

Referencer

- Abu Hashim H, El Rakhawy M, Abd Elaal I. Randomized comparison of superovulation with letrozole vs. clomiphene citrate in an IUI program for women with recently surgically treated minimal to mild endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;**91**:338–345.
- Akbari S, Ayazi Roozbahani M, Ayazi Roozbahani F. Comparing of letrozole versus clomiphene citrate combined with gonadotropins in intrauterine insemination cycles. *Iran J Reprod Med* 2012;**10**:29–32.
- Akbari Sene A, Ghorbani S, Ashrafi M. Comparison of the pregnancy outcomes and the incidence of fetal congenital abnormalities in infertile women treated with letrozole and clomiphene citrate. *J Obstet Gynaecol Res* 2018;**44**:1036–1041.
- Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004;**82**:1561–1563.
- Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, Ceppi M, Latocca MM, Marrocco C, Boutros A, Spagnolo F, Razeti MG, Favero D, et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2022;**37**:954–968.
- Arslan M, Bocca S, Arslan EO, Duran HE, Stadtmauer L, Oehninger S. Cumulative exposure to high estradiol levels during the follicular phase of IVF cycles negatively affects implantation. *J Assist Reprod Genet* 2007;**24**:111–117.
- Aslih N, Dorzia D, Atzmon Y, Estrada D, Ellenbogen A, Bilgory A, Shalom-Paz E. Ovulatory-Based FET Cycles May Achieve Higher Pregnancy Rates in the General Population and among Anovulatory Women. *J Clin Med* 2021;**10**:703.
- Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008;**26**:2630–2635.
- Badawy A, Elnashar A, Totongy M. Clomiphene citrate or aromatase inhibitors combined with gonadotropins for superovulation in women undergoing intrauterine insemination: a prospective randomised trial. *J Obstet Gynaecol* 2010;**30**:617–621.
- Bansal S, Goyal M, Sharma C, Shekhar S. Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in anovulatory women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;**152**:345–350.
- Barroso G, Menocal G, Felix H, Rojas-Ruiz JC, Arslan M, Oehninger S. Comparison of the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole and clomiphene citrate as adjuvants to recombinant follicle-stimulating hormone in controlled ovarian hyperstimulation: a prospective, randomized, blinded clinical trial. *Fertil Steril* 2006;**86**:1428–1431.
- Bayar U, Tanriverdi HA, Barut A, Ayoğlu F, Ozcan O, Kaya E. Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. *Fertil Steril* 2006;**85**:1045–1048.
- Baysoy A, Serdaroglu H, Jamal H, Karatekeli E, Ozornek H, Attar E. Letrozole versus human menopausal gonadotrophin in women undergoing intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online* 2006;**13**:208–212.
- Bechtejew TN, Nadai MN, Nastri CO, Martins WP. Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle-stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;**50**:315–323.
- Ben-Haroush A, Wertheimer A, Klochendler E, Sapir O, Shufaro Y, Oron G. Effect of letrozole added to gonadotropins in controlled ovarian stimulation protocols on the yield and maturity of retrieved oocytes. *Gynecol Endocrinol* 2018;**1**–4.
- Biljan MM, Hemmings R, Brassard N. The Outcome of 150 Babies Following the Treatment With Letrozole or Letrozole and Gonadotropins. *Fertility and sterility* 2005;**84**:S95.
- Bonardi B, Massarotti C, Bruzzone M, Goldrat O, Mangili G, Anserini P, Spinaci S, Arecco L, Del Mastro L, Ceppi M, et al. Efficacy and Safety of Controlled Ovarian Stimulation With or Without Letrozole Co-administration for Fertility Preservation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020;**10**:574669.
- Bordewijk EM, Wang R, Askie LM, Gurrin LC, Thornton JG, Wely M van, Li W, Mol BW. Data integrity of 35 randomised controlled trials in women's health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;**249**:72–83.
- Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Hum Reprod Update* 2003;**9**:515–522.
- Broer SL, Disseldorp J van, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, Eijkemans MJC, Mol B-WJ, Broekmans FJM, on behalf of the IMPORT study group, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Human Reproduction Update* 2013a;**19**:26–36.
- Broer SL, Dólleman M, Disseldorp J van, Broeze KA, Opmeer BC, Bossuyt PMM, Eijkemans MJC, Mol BW, Broekmans FJM, Broer SL, et al. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. *Fertility and Sterility* 2013b;**100**:420–429.e7.
- Bülow and Dreyer Holt, Skouby SO, Birch Petersen K, Englund ALM, Pinborg A, Macklon NS. Co-treatment with letrozole during ovarian stimulation for IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2022;**44**:717–736.

- Bülow NS, Skouby SO, Warzecha AK, Udengaard H, Andersen CY, Holt MD, Grøndahl ML, Nyboe Andersen A, Sopa N, Mikkelsen ALE, *et al.* Impact of letrozole co-treatment during ovarian stimulation with gonadotrophins for IVF: a multicentre, randomized, double-blinded placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2021;deab249.
- Buzdar AU, Robertson JFR, Eiermann W, Nabholz J-M. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer* 2002;**95**:2006–2016.
- Cantineau AE, Rutten AG, Cohlen BJ. Agents for ovarian stimulation for intrauterine insemination (IUI) in ovulatory women with infertility. In Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet] 2021;**2021**.
- Condorelli M, De Vos M, Lie Fong S, Autin C, Delvigne A, Vanden Meerschaut F, Wyns C, Imbert R, Cheruy C, Bouziotis J, *et al.* Impact of ARTs on oncological outcomes in young breast cancer survivors. *Hum Reprod* 2021;**36**:381–389.
- D'Amato G, Caringella AM, Stanziano A, Cantatore C, Palini S, Caroppo E. Mild ovarian stimulation with letrozole plus fixed dose human menopausal gonadotropin prior to IVF/ICSI for infertile non-obese women with polycystic ovarian syndrome being pre-treated with metformin: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol* 2018;**16**:89.
- Danhof NA, Wang R, Wely M van, Veen F van der, Mol BWJ, Mochtar MH. IUI for unexplained infertility-a network meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2020;**26**:1–15.
- Davar R, Tayebi N, Aflatoonian A. Comparison of the use of letrozole and clomiphene citrat in regular ovulating women undergoing intrauterine insemination. *Middle East Fertility Society Journal* 2006;**11**:113–118.
- Derks-Smeets IAP, Schrijver LH, Die-Smulders CEM de, Tjan-Heijnen VCG, Golde RJT van, Smits LJ, Caanen B, Asperen CJ van, Ausems M, Collée M, *et al.* Ovarian stimulation for IVF and risk of primary breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2018;**119**:357–363.
- Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, Christman GM, Ager J, Huang H, Hansen KR, *et al.* Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med* 2015;**373**:1230–1240.
- Dreyer Holt M, Skouby SO, Bülow NS, Englund ALM, Birch Petersen K, Macklon NS. The impact of suppressing estradiol during ovarian stimulation on the unsupported luteal phase: a RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;dgac409.
- Eskew AM, Bedrick BS, Hardi A, Stoll CRT, Colditz GA, Tuuli MG, Jungheim ES. Letrozole Compared With Clomiphene Citrate for Unexplained Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2019;**133**:437–444.
- Esteves SC, Alviggi C, Humaidan P, Fischer R, Andersen CY, Conforti A, Bühler K, Sunkara SK, Polyzos NP, Galliano D, *et al.* The POSEIDON Criteria and Its Measure of Success Through the Eyes of Clinicians and Embryologists. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;**10**:814.
- Fatemi HM, Kolibianakis E, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem AC, Devroey P. Clomiphene citrate versus letrozole for ovarian stimulation: a pilot study. 2003;**7**:543–546.
- Forman R, Fries N, Testart J, Belaisch-Allart J, Hazout A, Frydman R. Evidence for an adverse effect of elevated serum estradiol concentrations on embryo implantation. *Fertil Steril* 1988;**49**:118–122.
- Fouda UM, Sayed AM. Extended letrozole regimen versus clomiphene citrate for superovulation in patients with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: A randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;**9**:84.
- Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. In Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;**113**:218.
- Franik S, Le Q-K, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;**9**:CD010287.
- Ganesh A, Goswami SK, Chattopadhyay R, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of letrozole with continuous gonadotropins and clomiphene-gonadotropin combination for ovulation induction in 1387 PCOS women after clomiphene citrate failure: a randomized prospective clinical trial. *J Assist Reprod Genet* 2009;**26**:19–24.
- Godiwala P, Makhijani R, Bartolucci A, Grow D, Nulsen J, Benadiva C, Grady J, Engmann L. Pregnancy outcomes after frozen-thawed embryo transfer using letrozole ovulation induction, natural, or programmed cycles. *Fertil Steril* 2022;**118**:690–698.
- Goldrat O, Gervy C, Englert Y, Delbaere A, Demeestere I. Progesterone levels in letrozole associated controlled ovarian stimulation for fertility preservation in breast cancer patients. *Hum Reprod* 2015;**30**:2184–2189.
- Gregoriou O, Vlhos N, Konidaris S, Papadias K, Botsis D, Creatsas G. Randomized controlled trial comparing superovulation with letrozole versus recombinant follicle-stimulating hormone combined with intrauterine insemination for couples with unexplained infertility who had failed clomiphene citrate stimulation and intrauterine insemination. *Fertility and sterility* 2008;**90**:678–683.
- Guan L, Wu H, Wei C, Pang C, Liu D, Yu X, Xiang S, Lian F. The effect of mildly stimulated cycle versus artificial cycle on pregnancy outcomes in overweight/obese women with PCOS prior to frozen embryo transfer: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022;**22**:394.
- Gunn DD, Bates GW. Evidence-based approach to unexplained infertility: a systematic review. *Fertil Steril* 2016;**105**:1566-1574.e1.

- Haas J, Bassil R, Gonen N, Meriano J, Jurisicova A, Casper RF. The VEGF and PEDF levels in the follicular fluid of patients co-treated with LETROZOLE and gonadotropins during the stimulation cycle. *Reprod Biol Endocrinol* 2018;**16**:1–5.
- Haas J, Bassil R, Meriano J, Samara N, Barzilay E, Gonen N, Casper RF. Does daily co-administration of letrozole and gonadotropins during ovarian stimulation improve IVF outcome? 2017;1–5.
- Haq Nawaz F, Virk S, Qadir T, Imam S, Rizvi J. Comparison of Letrozole and Clomiphene Citrate Efficacy along with Gonadotrophins in Controlled Ovarian Hyperstimulation for Intrauterine Insemination Cycles. *J Reprod Infertil* 2013;**14**:138–142.
- Hassan A, Shehata N, Wahba A. Cost effectiveness of letrozole and purified urinary FSH in treating women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial. *Hum Fertil (Camb)* 2017;**20**:37–42.
- Hembram M, Biswas R, Jain A. A Study of Controlled Ovarian Stimulation with Clomiphene Citrate or Letrozole in Combination with Gonadotropins and IUI in Unexplained Infertility. *J Hum Reprod Sci* 2017;**10**:173–177.
- Henry HL, Norman AW, editors. *Encyclopedia of hormones*. 2003; Academic Press: Amsterdam ; Boston.
- Hosseini-Najarkolaei A, Moini A, Kashani L, Farid Mojtahedi M, Hosseini-Najarkolaei E, Salehi E. The effect of letrozole versus artificial hormonal endometrial preparation on pregnancy outcome after frozen-thawed embryos transfer cycles: a randomized clinical trial. *Reprod Biol Endocrinol* 2020;**18**:115.
- Hu X-L, Feng C, Lin X-H, Zhong Z-X, Zhu Y-M, Lv P-P, Lv M, Meng Y, Zhang D, Lu X-E, *et al*. High Maternal Serum Estradiol Environment in the First Trimester Is Associated With the Increased Risk of Small-for-Gestational-Age Birth. *J Clin Endocrinol Metab* 2014a;**99**:2217–2224.
- Hu Y-J, Chen Y-Z, Zhu Y-M, Huang H-F. Letrozole stimulation in endometrial preparation for cryopreserved-thawed embryo transfer in women with polycystic ovarian syndrome: a pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014b;**80**:283–289.
- Ibrahim MI, Moustafa RA, Abdel-Azeem AA. Letrozole versus clomiphene citrate for superovulation in Egyptian women with unexplained infertility: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2012;**286**:1581–1587.
- Kaçar MT, Biler A, Köse C, Şahin Güleç E, Demir A. Letrozole as an adjunct treatment in antagonist cycles that previously failed in poor responders. *Ginekol Pol* 2021;
- Kahraman A, Tulek F. Effects of letrozole co-treatment on outcomes of gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles in POSEIDON groups 3 and 4 expected poor responders. *Arch Gynecol Obstet* 2022;**306**:1313–1319.
- Khanna SC, Kumar A, Joy SG, Tanwar R, Sharma S, Prasad S. Is letrozole superior to clomiphene for ovarian stimulation prior to intrauterine insemination? *Arch Gynecol Obstet* 2013;**287**:571–575.
- Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;**101**:1364–1371.
- Kotsopoulos J, Librach CL, Lubinski J, Gronwald J, Kim-Sing C, Ghadirian P, Lynch HT, Moller P, Foulkes WD, Randall S, *et al*. Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2008;**19**:1111–1119.
- Kristensen SG, Mamsen LS, Jeppesen JV, Bøtkjær JA, Pors SE, Borgbo T, Ernst E, Macklon KT, Andersen CY. Hallmarks of Human Small Antral Follicle Development: Implications for Regulation of Ovarian Steroidogenesis and Selection of the Dominant Follicle. *Frontiers in Endocrinology* 2017;**8**:376.
- Lalami I, Labrosse J, Cedrin-Durnerin I, Comtet M, Vinolas C, Krief F, Sifer C, Peigne M, Grynberg M. Is letrozole during ovarian stimulation useful in breast cancer patients undergoing fertility preservation to reduce early luteal progesterone levels following GnRH-agonist trigger? *Reprod Biol Endocrinol* 2022;**20**:87.
- Lee MW, Kumolosasi E, Razi ZR, Makmor MB, Aziz SA. Efficacy of letrozole and clomiphene in patients with multiple-cause infertility undergoing intrauterine insemination. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2012;**4**:264–269.
- Letourneau J, Juarez-Hernandez F, Wald K, Ribeiro S, Wang A, McCulloch CE, Mok-Lin E, Dolezal M, Chien AJ, Cedars MI, *et al*. Concomitant tamoxifen or letrozole for optimal oocyte yield during fertility preservation for breast cancer: the TAMoxifen or Letrozole in Estrogen Sensitive tumors (TALES) randomized clinical trial. *J Assist Reprod Genet* 2021;**38**:2455–2463.
- Li S, Zhang Y, Chai X, Nie M, Zhou Y, Chen J, Tao G. Letrozole ovulation induction: an effective option in endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer. *Arch Gynecol Obstet* 2014;**289**:687–693.
- Løssl K, Freiesleben N la C, Wissing ML, Birch Petersen K, Holt MD, Mamsen LS, Anderson RA, Andersen CY. Biological and Clinical Rationale for Androgen Priming in Ovarian Stimulation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;**11**:627.
- Ma W, Song H, Das SK, Paria BC, Dey SK. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;**100**:2963–2968.
- Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BCJM. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev* 2006;**27**:170–207.
- Marklund A, Eloranta S, Wikander I, Kitlinski ML, Lood M, Nedstrand E, Thurin-Kjellberg A, Zhang P, Bergh J, Rodriguez-Wallberg KA. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols

- for emergency fertility preservation in young women with breast cancer—a prospective nationwide Swedish multicenter study. *Hum Reprod* 2020;**35**:929–938.
- Mitwally M, Casper R. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *FNS* 2001;**75**:305–309.
- Niu Y, Zhao D, Wang Y, Suo L, Zou J, Wei D. Ovulation induction regimens are associated with a higher rate of livebirth after frozen single-blastocyst transfer among women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;**13**:987813.
- Oktaç K, Büyük E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol* 2005;**23**:4347–4353.
- Oktaç K, Turan V, Bedoschi G, Pacheco FS, Moy F. Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015;**33**:2424–2429.
- Perri T, Naor-Revel S, Eliassi-Revivo P, Lifshitz D, Friedman E, Korach J. Fertility treatments and breast cancer risk in Jewish Israeli BRCA mutation carriers. *Fertil Steril* 2021;**116**:538–545.
- Poulsen LC, Warzecha AK, Bülow NS, Bungum L, Macklon NS, Yding Andersen C, Skouby SO. Effects of letrozole cotreatment on endocrinology and follicle development in women undergoing ovarian stimulation in an antagonist protocol. *Hum Reprod* 2022;deac119.
- Pourali L, Ayati S, Tavakolizadeh S, Soleimani H, Teimouri Sani F. Clomiphene citrate versus letrozole with gonadotropins in intrauterine insemination cycles: A randomized trial. *Int J Reprod Biomed* 2017;**15**:49–54.
- Pundir J, Achilli C, Bhide P, Sabatini L, Legro RS, Rombauts L, Teede H, Coomarasamy A, Zamora J, Thangaratinam S. Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2021;**27**:474–485.
- Qin F, Zhou Y, Huan L, Gui W. Comparison of clomiphene and letrozole for superovulation in patients with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;**99**:e21006.
- Qin Y. Effects of using letrozole in combination with the GnRH antagonist protocol for patients with poor ovarian response: A meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021;**50**:102139.
- Rezk M, Shaheen A-E, Saif El-Nasr I. Clomiphene citrate combined with metformin versus letrozole for induction of ovulation in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol* 2018;**34**:298–300.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;**19**:41–47.
- Sharma S, Ghosh S, Singh S, Chakravarty A, Ganesh A, Rajani S, Chakravarty BN. Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment. *PLoS ONE* 2014;**9**:e108219.
- Shi S, Hong T, Jiang F, Zhuang Y, Chen L, Huang X. Letrozole and human menopausal gonadotropin for ovulation induction in clomiphene resistance polycystic ovary syndrome patients: A randomized controlled study. *Medicine (Baltimore)* 2020;**99**:e18383.
- Shulman Y, Almog B, Kalma Y, Fouks Y, Azem F, Cohen Y. Effects of letrozole or tamoxifen coadministered with a standard stimulation protocol on fertility preservation among breast cancer patients. *J Assist Reprod Genet* 2021;**38**:743–750.
- Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman R. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. 2018;1–201.
- Tutulandi T, Martin J, ALFADHLI R, KABLI N, FORMAN R, HITKARI J, LIBRACH C, GREENBLATT E, Casper RF. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertility and sterility* 2006;**85**:1761–1765.
- Wang L, Lv S, Li F, Bai E, Yang X. Letrozole Versus Clomiphene Citrate and Natural Cycle: Endometrial Receptivity During Implantation Window in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;**11**:532692.
- Wang R, Kim BV, Wely M van, Johnson NP, Costello MF, Zhang H, Ng EHY, Legro RS, Bhattacharya S, Norman RJ, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2017;j138.
- Wang R, Li W, Bordewijk EM, Legro RS, Zhang H, Wu X, Gao J, Morin-Papunen L, Homburg R, König TE, et al. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2019;**25**:717–732.
- Yang X, Lin G, Lu G, Gong F. Letrozole supplementation during controlled ovarian stimulation in expected high responders: a pilot randomized controlled study. *Reprod Biol Endocrinol* 2019;**17**:43.
- Yland JJ, Chiu Y-H, Rinaudo P, Hsu J, Hernán MA, Hernández-Díaz S. Emulating a target trial of the comparative effectiveness of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction. *Hum Reprod* 2022;**37**:793–805.

- Yun J, Choi YS, Lee I, Won YB, Lee JH, Seo SK, Cho S, Lee BS, Yun BH. Comparison of congenital malformations among babies born after administration of letrozole or clomiphene citrate for infertility treatment in a Korean cohort. *Reprod Toxicol* 2018;**82**:88–93.
- Zadehmodares S, Niyakan M, Sharafy SA, Yazdi MH, Jahed F. Comparison of treatment outcomes of infertile women by clomiphene citrate and letrozole with gonadotropins underwent intrauterine insemination. *Acta Med Iran* 2012;**50**:18–20.
- Zhang J, Liu H, Wang Y, Mao X, Chen Q, Fan Y, Xiao Y, Kuang Y. Letrozole use during frozen embryo transfer cycles in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility* 2019;**112**:371–377.
- Zhang Jie, Wei M, Bian X, Wu L, Zhang S, Mao X, Wang B. Letrozole-induced frozen embryo transfer cycles are associated with a lower risk of hypertensive disorders of pregnancy among women with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2021;**225**:59.e1-59.e9.
- Zhang Junwei, Li Z, Sun L, Guan Y, Du M. Comparison of Pregnancy and Neonatal Outcomes of Single Frozen Blastocyst Transfer Between Letrozole-Induction and HRT Cycles in Patients With Abnormal Ovulation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;**12**:664072.
- Zhang W, Liu Z, Zhang J, Ren B, Liu M, Li J, Zhang W, Guan Y. Comparison of Perinatal Outcomes of Letrozole-Induced Ovulation and Hormone Replacement Therapy Protocols in Patients With Abnormal Ovulation Undergoing Frozen-Thawed Embryo Transfer: A Propensity Score Matching Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;**13**:837731.
- Zhang Wenjuan, Liu Z, Zhang J, Ren B, Liu M, Li J, Zhang W, Guan Y. Comparison of Perinatal Outcomes of Letrozole-Induced Ovulation and Hormone Replacement Therapy Protocols in Patients With Abnormal Ovulation Undergoing Frozen-Thawed Embryo Transfer: A Propensity Score Matching Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;**13**:837731.
- Zhao J, Xu B, Huang X, Yan Y, Li Y. Whether Letrozole could reduce the incidence of early ovary hyperstimulation syndrome after assisted reproductive technology? A systematic review and meta-analysis. *Reprod Health* 2020;**17**:181.

Appendix

Patientvejledning

Tabel 1 Letrozol vs clomifen til ovulationsinduktion til anovulatoriske patienter

Tabel 2 Letrozol vs gonadotropin til ovulationsinduktion til anovulatoriske patienter

Tabel 3 Letrozol vs clomifen / gonadotropin til stimulation før insemination til ovulatoriske patienter

Tabel 4 Letrozol vs HRT stimuleret FET anovulatoriske patienter