

Homolog intrauterin insemination

Forfattere:

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

Korrespondance:

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

Status:

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

Indholdsfortegnelse:

Resume af kliniske rekommandationer	side 3
Skemaer	side 4
Forkortelser	side 5
Indledning:	side 6
Litteratursøgningsmetode	side 6
Fokuserede spørgsmål:	
1) Hvem skal tilbydes IUI-H?	side 7
2) Hvilken stimulation (CC, CC+FSH/hMG, FSH/hMG)?	side 8
3) Antal follikler på ovulationsinduktionsdagen?	side 10
4) Hvilken sædkvalitet accepteres til IUI-H? 5 millioner eller?	side 11
5) Er det relevant med dobbelt insemination?	side 12
6) Skal der altid laves Klamydia podning og HSG/HSU?	side 12
7) Skal kvinden henvises direkte til IVF ved ensidig tuba faktor?	side 14
8) Hvor mange behandlinger skal tilbydes? (Alder)	side 15
9) Skal IUI patienter have progesteron i lutealfasen?	side 16
10) Er der evidens for bedre resultater med HCG trigger end med LH-monitorering?	Side 17
Appendiks 1: Søgeprofiler	side 19

Resume af kliniske rekommandationer:

1	IUI-H bør tilbydes par med normal til let nedsat sædkvalitet, let endometriose, anovulation og uforklaret infertilitet. Se skema for anbefalinger vedr. alder og BMI.	moderat
2	Ved IUI-H bør kvinden stimuleres.	høj
2	Der er ikke belæg for, hvilket stimuleringsregime der bør anvendes ved IUI-H.	lav
3	Sundhedsstyrelsens vejledning angiver, at der efter stimulation med gonadotropiner ikke må være end mere 2-3 follikler > 14 mm, når ovulation induceres.	-
4	Ved IUI-H bør man tilstræbe mindst 1 million motile sædceller i inseminatet	lav
5	Det er ikke påvist, at dobbeltinsemination giver højere graviditetsrater, undtagen ved mild mandlig subfertilitet	moderat
6	Kvinden testes for klamydia før behandling	lav
7	Kvinder med unilateral tubafaktor bør som hovedregel ikke tilbydes IUI-H	moderat
8	Patienter under 38 år skal som hovedregel tilbydes 3 IUI-H forsøg. Hos kvinder over 38 år/lav AMH bør IVF overvejes i stedet for IUI-H	lav
9	Man kan overveje luteal fase støtte med progesteron ved stimulation med ren FSH, mens det ikke er sikkert bevist at hjælpe ved stimulation med CC.	Moderat
10	Der kan ikke anbefales hCG som ovulations induktion fremfor LH peak	Lav

Skemaer

Skema 1

IUI-H	Alder*	Antal behandlinger		Direkte videre til IVF	Max antal follikler	Første valgs hormon stim.
		Ustim. cykli	Stim. cykli			
Let nedsat sæd	<38	0	3-4		2	CC+FSH el. FSH
	38+	0	3		3	CC+FSH el. FSH
Endometriose grad 1,2	<38	0	3		3	CC+FSH el. FSH
	38+	0	0	ja		
Endometriose grad 3,4	<38	0	0	ja		
	38+	0	0	ja		
Uforklaret	<38	0	3		2	CC+FSH el. FSH
	38+	0	0-3		3	CC+FSH el. FSH
Anovulation	<38	0	6		1	CC
	38+	0	3-6		2	CC eller CC+FSH
Tuba faktor	<38	0	0	ja		
	38+	0	0	ja		

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

Skema 2

BMI	Alder	behandling
under 18,5	<35	nej
	35+	nej
18,5-30	<35	ja
	35+	ja
30-35	<35	nej
	35+	ja
35+	<35	nej
	35+	nej

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

Forkortelser:

AFC - antral follicle count

AMH - anti-Müllerske hormon

BMI – Body Mass Index

CD - cyklusdag
HSG - hystero salpingo grafi
HSU - hystero salpingo ultrasonografi
ICSI - intra cytoplasmatisk sædcelle injektion
IUI-H - intra uterin insemination homolog sæd
IUI-D – intra uterin insemination donorsæd
IVF - in vitro fertilisering
RCT- randomiseret kontrolleret studie
TMS - total antal motile sædceller

Indledning:

Definitioner:

Homolog intrauterin insemination (IUI-H) er indføring af sædceller (efter disse er oprenset) i kvindens livmoder omkring ovulationstidspunktet. Formålet er at øge koncentrationen af motile sædceller i tuba, tæt på det ovulerede æg og derved øge chancen for fertilisering og graviditet.

Baggrund:

Homolog intravaginal og intracervical insemination er de tidligste former for assisteret reproduktion og har været anvendt i mange år, dog med ringe resultater. I 80'erne blev det muligt at oprense sædprøver og derved bruge prøven til intrauterin insemination. Dette sammen med forbedrede muligheder for cyklusmonitorering med ultralyd og hormonel stimulation til at øge antallet af modne oocytter, øgede succesraterne markant.

Intrauterin insemination er nu en veletableret del af assisteret reproduktion i Danmark. Den er enkel og billig, og er bortset fra flerfoldsgraviditeter, stort set fri for komplikationer og risici.

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

I 2014 blev der indrapporteret 10.016 inseminationer til Sundhedsstyrelsen (SEI) med anvendelse af homolog sæd, svarende til halvdelen af alle inseminationer udført i Danmark, og 28% af alle fertilitetsbehandlinger.

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline omfatter homolog insemination med eller uden forudgående hormonstimulation. Den omhandler ikke anvendelsen af donorsæd som er specifik belyst i Guideline "Intrauterin insemination med donorsæd". Den omfatter ikke detaljerede laboratorieprocedurer eller sædanalyse.

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: 15-8-2015

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

Søgetermer: se Appendix 1

Tidsperiode: 01.01.1990 – 30.09.2015

Sprogområde: Engelsk, Dansk

Evidensgradering:

GRADE

Emneopdelt gennemgang af fokuserende spørgsmål

1. Hvem skal tilbydes IUI-H?

Problemstilling:

Hvem skal tilbydes IUI-H?

Evidens:

IUI er en etableret behandling af non-tubarbetiget infertilitet, dvs. uforklaret infertilitet, nedsat sædkvalitet, let/moderat endometriose og anovulation. Behandlingsmetoden er enkel, billig og kan gennemføres med et beskedent udstyr. Bortset fra flerfoldsgraviditeter er metoden stort set fri for komplikationer og risici.

Cirka halvdelen af alle par, som søger hjælp for infertilitet hos deres egen læge, vil blive diagnosticeret med enten uforklaret infertilitet eller lettere nedsat sædkvalitet (1). Nogle af dem vil stadig have en god chance for at opnå graviditet uden behandling. Der er kun indikation for behandling, hvis sandsynligheden for graviditet ved naturlig konception er lille og chancen for graviditet øges væsentligt ved behandling (2,3).

En systematisk gennemgang af randomiserede kontrollerede studier viste 3 gange øget sandsynlighed for konception ved IUI sammenlignet med timet coitus hos par med persisterende infertilitet (4).

Et multicenter studie (RCT) sammenlignede in vitro fertilisation (IVF) med single embryo transfer eller IVF i en modificeret naturlig cyklus med IUI i stimuleret cyklus, hvor kvinder i alderen 18-38 år havde diagnosen uforklaret infertilitet eller mild mandlig faktor (5). Outcome var chancen for fødsel af et rask barn efter en 12 måneders behandlingsperiode, som var henholdsvis 52% (IVF), 43% (modificeret naturlig cyklus) og 47% (IUI-H). Antallet af flerfoldsgraviditeter var henholdsvis 6% (IVF), 5% (modificeret naturlig cyklus) og 7% (IUI-H).

I en metaanalyse baseret på 17 randomiserede kontrollerede undersøgelser blev det konkluderet hos par, hvor diagnosen var mandlig infertilitet, at i hormonstimulerede cykli øges graviditetsraten signifikant ved IUI i forhold til timet coitus (6). For par med uforklaret infertilitet er vist, at ovariel stimulation forud for IUI øger graviditetsraten signifikant i forhold til IUI i naturlig cyklus. Dette har ikke kunne vises, når diagnosen er mandlig infertilitet (7). Ved IUI forudgået af ovariel stimulation, er graviditetsraten afhængig af motile sædceller i inseminatet (se senere pico-spørgsmål).

Endometriose er associeret med nedsat fertilitet. Kvinder med laporaskopisk verificeret minimal til moderat endometriose har en kumuleret fødselsrate efter 36 måneders konceptionsforsøg på 20% (8). Den lavere fødselsrate hos endometriosepatienter ses også under behandling (IUI, IVF), sammenlignet med kontrolgrupper med andre årsager til infertilitet (9). Kun få studier beskriver effekten af aktiv behandling ved endometriose og infertilitet, når det gælder IUI. I et literaturstudie blev konkluderet, at patienter med minimal og mild endometriose kan øge deres chance for graviditet, ved stimulation med enten Clomifen citrat eller gonadotropiner forud for IUI (10).

For diagnosen anovulation findes ingen randomiserede kontrollerede studier, som sammenligner ovariel stimulation + IUI med ovariel stimulation + timet coitus. I et større

spektivt studie var den kliniske graviditetsrate pr. cyklus efter ovariel stimulation + IUI hos anovulatoriske kvinder på samme niveau som hos uforklaret infertile (12,2 vs 13,7%) (11). Disse kvinder havde tidligere gennemført 3 stimulerede cykli + timet coitus uden graviditet. Flere studier viser høj graviditetsrate ved IUI for anovulatoriske patienter, hvor årsagen er PCOS. Der er ikke randomiserede kontrollerede studier, som sammenligner anovulation med anden ætiologi.

Resume af evidens	Evidensgrad
Der er højere graviditetsrater ved IUI-H end ved afventende adfærd	moderat

Kliniske rekommandationer	Styrke
IUI-H bør tilbydes par med normal til let nedsat sædkvalitet, let endometriose, anovulation og uforklaret infertilitet. Se skema for anbefalinger vedr. alder og BMI.	moderat

- 1) Brandes M, Hamilton CJ, de Bruin JP, Nelen WL, Kremer JA. The relative contribution of IVF to the total ongoing pregnancy rate in a subfertile cohort. *Human reprod* 2010; 25: 118-26.
- 2) Steures P, Van der Steeg JW, Hompes PG, Habbema JD, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Verhoeve HR, Bossuyt PM, van der Veen F, Mol BW; Collaborative Effort on the Clinical Evaluation in Reproductive Medicine. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomized clinical trial. *Lancet* 2006; 368: 16-21.
- 3) Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Broekmans FJ, van Dessel HJ, Bossuyt PM, van der Veen F, Mol BW; CECERM study group (Collaborative Effort for Clinical Evaluation in Reproductive Medicine). Pregnancy is predictable: a large-scale prospective external validation of the prediction of spontaneous pregnancy in subfertile couples. *Hum Reprod* 2007;22: 536-42.
- 4) Hughes E G, The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a metaanalysis. *Hum. Reprod* 1997; 12: 1865-72.
- 5) Bendsdorp A J, Tjon-Kon-Fat RI, Bossuyt PM, Koks CA, Oosterhuis GJ, Hoek A, Hompes PG, Broekmans FJ, Verhoeve HR, de Bruin JP, van Golde R, Repping S, Cohlen BJ, Lambers MD, van Bommel PF, Slappendel E, Perquin D, Smeenk JM, Pelinck MJ, Gianotten J, Hoozemans DA, Maas JW, Eijkemans MJ, van der Veen F, Mol BW, van Wely M. Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility, *BMJ* 2015; 350: g7771.
- 6) Cohlen B J, Vandekerckhove P, te Velde ER, Habbema JD. Timed intercourse versus intrauterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2): CD000360
- 7) Bendsdorp A J, Cohlen BJ, Heineman MJ, Vandekerckhove P. Intrauterine insemination for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. P. CD000360
- 8) Collins J A, Burrows EA, Wilan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril* 1996; 64: 22-8.
- 9) De Hondt A, Peeraer K, Meuleman C, Meeuwis L, De Loecker P, D'Hooghe TM. Endometriosis and subfertility treatment: a review. *Minerva Ginecol* 2005 Jun; 57 (3): 257-67.
- 10) Allaire C, Endometriosis and infertility: a review. *J Reprod Med* 2006 Mar; 51 (3): 164-8
- 11) Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2.473 cycles. *Acta Obstet Gynecol scand* 2001; 80: 74-81.

2. Hvilken stimulation (CC, CC+FSH/hMG, FSH/hMG)?

Problemstilling:

Der skal kun tilbydes ustimulerede IUI-H behandling, hvis parret ikke kan gennemføre coitus.

Vi har vedlagt skema hvor vores forslag til stimulation er påført. Alder, vægt, antal tidligere forsøg har jo også indflydelse på doseringen af stimulationen.

Evidens:

Der er evidens for at IUI-H i stimuleret cyklus er overlegent IUI-H i naturlig cyklus (1). Vedrørende dosis og hvilken stimulation er alle artikler og metaanalyser med low grade eller very low grade. Vi kan således ikke støtte os til randomiserede undersøgelser (1,2).

Hvis man vil have et standard regime og ikke individualisere hver behandling kunne det være: Patienter under 38 år.

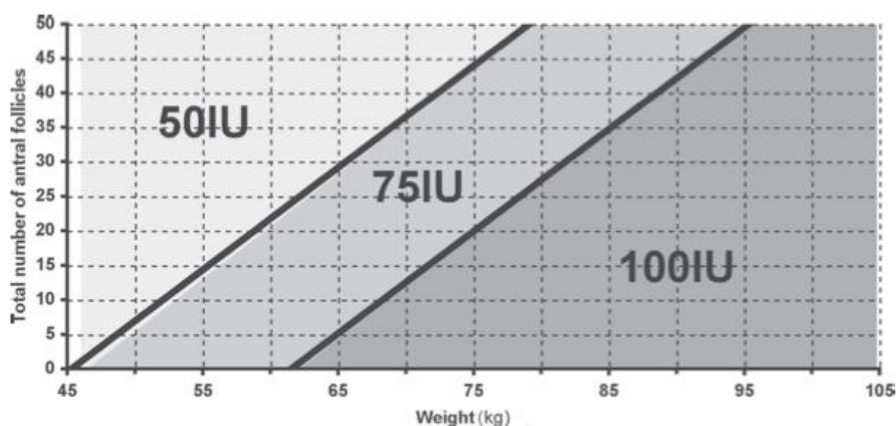
Clomifen 50 mg i 5 dage fra 3. til 7. cyklusdag (CD) og FSH 75ie CD8, og efterfølgende ultralyd. Patienter over 38 år.

Clomifen 100 mg dagligt fra 3. til 7. cyklusdag og FSH 75ie CD8, og efterfølgende ultralyd.

Hvis der bruges hMG anfører enkelte artikler at der skal bruges 50% flere enheder end ved rekombinant FSH for at give samme graviditetsrate for de to typer af hormon. Der er et enkelt studie som sammenligner 50mg Clomifen med 37,5-75 ie hMG, hvor hMG gruppen ser ud til at have højere graviditetsrater (3). Resultaterne kunne muligvis se anderledes ud, hvis man havde brugt 100 mg Clomifen.

BMI, AMH og AFC bør altid tages i betragtning ved planlægning af behandling (4,5).

Ved ovulatoriske kvinder kan også vælges ren FSH stimulation efter Freiesleben et al. nomogram (5):



Dosisnomogram Freiesleben et. al.

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

Resume af evidens	Evidensgrad
IUI-H med stimulation giver højere graviditetsrater end ustimuleret IUI-H	høj
Der er ikke evidens for hvilket stimuleringsregime der bør følges ved IUI-H.	lav

Kliniske rekommandationer	Styrke
Ved IUI-H bør kvinden stimuleres.	høj
Der er ikke belæg for, hvilket stimuleringsregime der bør anvendes ved IUI-H.	lav

1 Veltman-Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility (Review) The Cochrane Collaboration 2012, issue 9.

2 Cantineau AEP, Janssen MJ, Cohlen BJ, Allersma T. Synchronised approach for intrauterine inseminations in subfertile couples (Review) The Cochrane Collaboration 2014, Issue 12.

3 Peeraer K, Debrock S, De Loecker P, Tomassetti C, Laenen A, Welkenhuysen M, Meeuwis L, Pelckmans S, Mol BW, Spiessens C, De Neubourg D, D'Hooghe TM. Low-dose human menopausal gonadotrophin versus clomiphene citrate in subfertile couples treated with intrauterine insemination: a randomized controlled trial. Hum Reprod. 2015 May;30(5):1079-88

4 Freiesleben NL, Lossl K, Bogstad J, Bredkjaer HE, Toft B, Loft A, Bangsbøll S, Pinborg A, Budtz-Jørgensen E, Andersen AN. Predictors of ovarian response in intrauterine insemination patients and development of a dosage nomogram. Reprod Biomed Online. 2008 Nov;17(5):632-41.

5 Freiesleben NI, Rosendahl M, Johannsen TH, Lossl K, Loft A, Bangsbøll S, Friis-Hansen L, Pinborg A, Andersen AN. Prospective investigation of serum anti-Müllerian hormone concentration in ovulatory intrauterine insemination patients: a preliminary study. Reprod Biomed Online. 2010 May;20(5):582-7.

3. Antal follikler på ovulationsinduktionsdagen

Problemstilling:

Hvor mange follikler må der være på ovulationsinduktionsdagen?

Evidens:

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

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

Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning (4) bør insemination aflyses og ubeskyttet coitus frarådes "såfremt der efter stimulation med gonadotropiner er flere end to-tre follikler med en diameter større end 14 mm", når ovulation induceres. Alternativt kan der foretages ultralydsvejledt reduktion af antallet af follikler til 3 eller cyklus kan konverteres til IVF-behandling.

Specielt gælder for kvinder med oligomenorrhoe og anovulation, at der skal udvises yderligere forsigtighed mht. antallet af modne follikler, der kan accepteres før insemination/timet coitus.

Formålet med ovariel stimulation hos disse kvinder er at opnå monofollikulær ovulation (4).

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

Resume af evidens	Evidensgrad
Der er evidens for, at flere follikler giver højere graviditetsrater og højere flerfoldsrater.	Meget høj

Kliniske rekommandationer	Styrke
Sundhedsstyrelsens vejledning angiver, at der efter stimulation med gonadotropiner ikke må være end mere 2-3 follikler > 14 mm, når ovulation induceres.	-

- 1) Ombelet W, De Sutter P, Van der Elst J, Martens G. Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction. Hum Reprod Update 2005; 11: 3-14.
- 2) Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. Lancet 2005; 365: 1807-16.
- 3) Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. Acta Obstet Gynecol Scand 2001 Jan;80 (1): 74-81
- 4) Sundhedsstyrelsens vejledning om sundhedspersoners og vævscentres virksomhed og forpligtelser i forbindelse med assisteret reproduction (VEJ nr 9351 af 26/05/2015)

4. Hvilken sædkvalitet accepteres til IUI-H?

Problemstilling:

Er der evidens for en nedre grænse for antallet af progressiv motile sædceller til heterolog insemination? Der er i litteraturen beskrevet forskellige nedre grænser for antallet af sædceller både i den uoprensede sædprøve og i inseminatet ved homolog IUI. Derudover bliver der brugt forskellige definitioner, hvor det nogle gange er alle motile og andre gange kun er de progressivt motile sædceller som bliver nævnt.

Evidens:

I et større studie fra 2014 (1) med over >6000 cykli angives at ved insemination med helt ned til 500.000 progressive motile sædceller, at der opnås samme graviditetsrater som med højere mængder. Andre studier finder nedre grænser af 2 millioner total antal motile sædceller (TMS) efter oprensning (>4500 cykli, (2)) og op til 10 millioner TMS (>1000 cykli, (3)) hvorefter graviditetsrater falder. En meta-analyse fra 2014 forslår en nedre grænse af 1 millioner motile sædceller i inseminatet (4).

En nedre grænse for total antallet af motile sædceller i den uoprensede sædprøve skal sættes på 5-10 millioner ifølge Ombelet's meta-analyse (4).

Resume af evidens	Evidensgrad
Ingen evidens for en helt klar nedre grænse, disse varierer fra 0,5-10 millioner progressive motile sædceller i inseminatet og 5-10 millioner motile sædceller i den uoprensede prøve. Ved stigende antal sædceller både i den uoprensede og den oprensede prøve er der stigende graviditetsrater.	Lav

Kliniske rekommandationer	Styrke
Ved IUI-H bør man tilstræbe 5-10 millioner motile sædceller i den uoprensede prøve og mindst 1 million motile sædceller i inseminatet.	lav

- 1) Tan O, Ha T, Carr BR, Nakonezny P, Doody KM, Doody KJ. Predictive value of postwashed total progressively motile sperm count using CASA estimates in 6871 non-donor intrauterine insemination cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2014 Sep;31(9):1147-53.
- 2) Dong Fl, Sun Yp, Su Yc, Guo Yh, Hu Ll, Wang F. Relationship between processed total motile sperm count of husband or donor semen and pregnancy outcome following intrauterine insemination. *Syst Biol Reprod Med.* 2011 Oct;57(5):251-5.
- 3) Miller DC, Hollenbeck BK, Smith GD, Randolph JF, Christman GM, Smith YR, Lebovic DI, Ohl DA. Processed total motile sperm count correlates with pregnancy outcome after intrauterine insemination *Urology.* 2002 Sep;60(3):497-501.
- 4) Ombelet W, Dhont N, Thijssen A, Bosmans E, Kruger T. Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2014 Mar;28(3):300-9.

5. Er det relevant med dobbelt insemination?

Problemstilling:

Er det relevant at lave dobbelt insemination ved IUI-H?

Evidens:

Der er evidens for, at dobbelt IUI giver anledning til let højere graviditetsrater hos subfertile par. Denne konklusion er baseret på en Cochrane analyse (1) af resultaterne af fem små randomiserede forsøg og et større forsøg (2). Dobbelt insemination synes at være mere effektiv for par med mild mandlig subfertilitet og hvor flere dominerende follikler er tilgængelige. Samme år blev en anden meta-analyse publiceret fra Polyzos et al (3), hvori en meta-analyse af 6 studier (kun 3 overlappende med cochrane) ikke gav anledning til en forskel i graviditetsrater mellem dobbelt og enkelt insemination ved uforklaret infertilitet.

Resume af evidens	Evidensgrad
Dobbelt insemination giver lidt højere rater ved mild mandlig infertilitet	moderat
Ingen forskel mellem enkelt og dobbelt insemination ved uforklaret infertilitet	

Kliniske rekommandationer	Styrke
Det er ikke påvist, at dobbeltinsemination giver højere graviditetsrater, undtagen ved mild mandlig subfertilitet	moderat

- 1) Cantineau AEP, Heineman MJ, Cohlen BJ Single versus double intrauterine insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples Cochrane review, Issue 11, 2010
- 2) Liu W, Gong F, Luo K, Lu G. Comparing the pregnancy rates of one versus two intrauterine inseminations (IUIs) in male factor and idiopathic infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2006;**23**(2):75–8.
- 3) Polyzos NP, Tzioras S, Mauri D, Tatsioni A. Double versus single intrauterine insemination for unexplained infertility: a meta-analysis of randomized trials *Fert Steril* 2010; 94: 1261–1266

6. Skal der altid laves Klamydia podning før IUI-H?

Problemstilling:

Skal der altid foretages klamydia podning af uxor og vir før behandling?

Der er forskellige testningsstrategier i Danmark, hvor nogle klinikker kun tester kvinden, mens andre tester begge parter.

Evidens:

I artikel fra 1999 af Levy (1) findes, at 10,8% af mænd til infertile kvinder havde C. Trachomatis i ejakulatet. Der findes ingen artikler om prævalensen af Klamydia i Danmark eller i de øvrige skandinaviske lande. I en metaanalyse fra 2015 er prævalensen af klamydia i Iran 12% hos kvinder og 10,9% hos mænd (2). En opgørelse fra Nigeria (3) anføres at 20,5% af de infertile kvinder havde klamydia.

I en engelsk opgørelse af testning af infertile kvinder fra 1999 fandt man en prævalens på 0,9%. Når man søger på klamydia og inseminationer findes ingen artikler. Flere artikler anfører, at klamydia hos manden også giver en kronisk inflammation og må kunne formodes at skade hans fertilitet (4).

Andre anfører, at risikoen for klamydia er ens i den fertile og infertile population, så derfor ingen grund til testning (5).

Der er så vidt, vi kan se, ikke klare retningslinier i hverken USA eller England for, om alle infertile mænd og kvinder skal testes (6,7).

I Danmark testede 26.000 personer positive i 2013 (8) og man mener, at der formodentligt er dobbelt så mange smittede. Hvorvidt disse tal kan overføres til den infertile population, som er ældre, er uvist.

Der er høj evidens for risiko for infektion ved instrumentelle indgreb, når patienten har en aktuel klamydia infektion (9,10).

På basis af Sundhedsstyrelsens anbefaling om testning af klamydia før abortus provocatus og andre instrumentelle indgreb, anbefaler arbejdsgruppen, at man bør teste kvinden for at sikre sig, at hun ikke har en pågående infektion. (11).

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er høj prævalens af klamydia i Danmark, hvorvidt den afspejles i den infertile population, er ukendt.	lav
---	-----

Kliniske rekommandationer

Styrke

Vi anbefaler at kvinden testes for klamydia før behandling	lav
--	-----

1) Levy R, Layani-Milon MP, Giscard D'Estaing S, Najjioullah F, Lornage J, Aymard M, Lina B. Screening for Chlamydia trachomatis and Ureaplasma urealyticum infection in semen from asymptomatic male partners of infertile couples prior to in vitro fertilization. Int J Androl 1999 Apr;22(2) 113-8

2) Ahmadi MH, Mirsalehian A, Bahador A. Prevalence of genital Chlamydia trachomatis in Iran: a systematic review and meta-analysis. Pathog Glob Health. 2015 Sep;109(6):290-9.

3) Morhason-Bello I, Ojengbede O, Oladokun A, Adedokun B, Ajayi A, Adeyanju A, Ogundepo O, Kareem O. The prevalence and outcome of asymptomatic Chlamydia infection screening among infertile women attending gynecologic clinic in Ibadan, South west Nigeria. Ann Med Health Sci Res. 2014 Mar;4(2):253-7

4) Mackern-Oberti JP, Motrich RD, Bresler ML, Sánchez LR, Cuffini C, Rivero VE. Chlamydia trachomatis infection of the male genital tract: and update . J Reprod Immunol 2013 nov; 100(1) 37-53

5) Günyeli I, Abike F, Dündar I, Aslan C, Tapisız OL, Temizkan O, Payaslı A, Erdemoğlu E. Chlamydia, mycoplasma

and ureaplasma infections in infertile couples and effects of these infections on fertility. Arch Gynecol Obstet 2011 Feb;283(2): 379-85

6) Akande V, Turner C, Horner P, Horne A, Pacey A; British Fertility Society. Impact of Chlamydia trachomatis in reproductive setting: British Fertility Society Guidelines for practice. Hum Fertil (Camb). 2010 Sep;13(3):115-25.

7) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2007 17: 128-134

8) Statens serum institut: <http://www.ssi.dk/Service/Sygdomsleksikon/K/Klamydia.aspx>

9) Macmillan S, Templeton A. Screening for Chlamydia trachomatis in subfertile women. Hum Reprod. 1999 Dec;14(12):3009-12

10) Stone SC, de la Maza LM, Peterson EM Recovery of microorganisms from the pelvic cavity after intracervical or intrauterine artificial insemination. Fertil Steril. 1986 Jul;46(1): 61-5

11) <https://sundhedsstyrelsen.dk/publ/vejledninger/99/venera/index.htm>

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

Problemstilling:

Skal der altid laves tuba diagnostik før insemination, enten i form af HSU, HSG eller laparoskopi med metylen blå.

Evidens:

Der findes et mindre studie som sammenligner HSU, HSG eller laparoskopi med metylen blå, som viser, at undersøgelserne er ligeværdige i forhold til IUI-outcome (1).

I en artikel fra 2013 af Lin (2) med 133 patienter med tuba okklusion og 570 kontroller konkluderedes at: "Patienter med unilateral proximal tuba okklusion har samme graviditetsrate som uforklaret infertilitet, mens patienter med medial og distal okklusion unilateralt har svært nedsat graviditetschance ved insemination."

Berker et al (3) konkluderer efter et mindre studie med i alt 161 kvinder med distal unilateral tuba okklusion, at disse kvinder har en signifikant lavere kumuleret graviditetsrate (11% versus 44%) end patienter med uforklaret infertilitet.

Der er formodentlig en højere risiko for ekstrauterin graviditet ved IUI-H ved lette tubaforandringer (4).

For praktiske formål må man som hovedregel tilbyde, alle patienter med unilateral tuba okklusion, som ikke opnår spontan graviditet i løbet af 3-12 måneder (afhængigt af alder), IVF-behandling.

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er evidens for at undersøge for tubafaktor, inden IUI-H påbegyndes	Lav
--	-----

Kliniske rekommandationer

Styrke

Kvinder med tubafaktor bør som hovedregel ikke tilbydes IUI-H	moderat
---	---------

1 Hamilton J, Latache E, Gillott C, Lower A, Grudzinskas JG. Intrauterine insemination results are not affected if Hysterosalpingo Contrast Sonography is used as the sole test of tubal patency. Fertil Steril. 2003 Jul;80(1):165-71.

- 2 Lin MH, Hwu YM, Lin SY, Lee RK. Treatment of infertile women with unilateral tubal occlusion by intrauterine insemination and ovarian stimulation. Taiwan J Obstet Gynecol. 2013 Sep;52(3):360-4
- 3 Berker B Şükür YE, Kahraman K, Atabekoğlu CS, Sönmezer M, Özmen B, Ateş C. Impact of unilateral tubal blockage diagnosed by hysterosalpingography on the success rate of the treatment with controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination. J Obstet Gynecol. 2014; 34(2):127-30.
- 4 Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2.473 cycles. Acta Obstet Gynecol scand 2001; 80: 74-81.

8. Hvor mange behandlinger skal tilbydes?

Problemstilling:

Hvor mange behandlinger skal heteroseksuelle par tilbydes? Har alderen indflydelse på antallet af behandlinger?

Evidens:

Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning (1) bør heteroseksuelle par ikke tilbydes mere end 3-4 inseminationer.

Der findes kun få studier (2), som har undersøgt ældre (38-45 år) kvinders chance for graviditet ved inseminationsbehandling. Et kontrolleret randomiseret studie af 154 par med uforklaret infertilitet, hvor kvinden var 38-42 år, viste signifikant højere graviditetsrate hos par som gik direkte til IVF-behandling sammenlignet med par, som fik ovariel stimulation og IUI i 2 cykli (2). En enkelt undersøgelse (3) viser, at kvinder på 40 år har 9,6% fødselsrate, 41 år 5,2%, 42 år 2,4%, 43 år 0%.

Tal fra ESHREs European IVF monitoring (4) viser, at fødselsraten efter IUI er 9% for kvinder op til 40 år og 3.7% over 40 år. Ligeledes viser de sidste danske tal (5), at graviditetsraten er cirka halveret hos kvinder over 40 år.

Der er i vores skema anført BMI grænser i relation til alder, se DFS' BMI guideline. AMH og/eller AFC bør medtages i en samlet vurdering af patienten.

Resume af evidens	Evidensgrad
Der er stor evidens for faldende graviditetschancer ved stigende alder	høj
Kliniske rekommandationer	
Patienter under 38 år skal som hovedregel tilbydes 3 IUI-H forsøg. Hos kvinder over 38 år/lav AMH bør IVF overvejes i stedet for IUI-H	lav

- 1) Sundhedsstyrelsens vejledning om sundhedspersoners og vævscentres virksomhed og forpligtelser i forbindelse med assisteret reproduction (VEJ nr. 9351 af 26/05/2015)1
- 2) Goldman M B, A randomised clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: The forty and Over Treatment trial (FORT-T). Steril Fert 2014 Jun; 101(6): 1574-81.
- 3) Corsan G, Trias A, Trout S, Kemmann E. Ovulation induction combined with intrauterine insemination in women 40 years of age and older: is it worthwhile? Hum Reprod. 1996 11; 5: 1109-1112.

- 4) M.S. Kupka, A.P. Ferraretti, J. de Mouzon, K. Erb, T. D'Hooghe, J.A. Castilla, C. Calhaz-Jorge, C. De Geyter, V. Goossens, and The European IVF-monitoring (EIM) Consortium for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE Human Reproduction, Vol.29, No.10 pp. 2099–2113, 2014 - Supplementary data
- 5) Rapport 'Assisteret Reproduktion - Tal og analyse 2013' fra Statens Serum Institut

9. Skal IUI patienter have progesteron i lutealfasen?

Problemstilling:

Skal patienter i inseminations behandling have progesteron i lutealfasen?

Evidens:

I et review og en metaanalyse fra 2013 af Hill et al, sammenlignes fem randomiserede kontrollerede forsøg, som omhandler lutealfase støtte med progesteron i forbindelse med IUI. Miralpeix et al har i 2014 publiceret et lignende review, hvor man sammenligner de samme fem randomiserede kontrollerede forsøg om IUI og lutealfase støtte. Begge analyser konkluderer, at ved ovulationsinduktion med ren FSH, er der en signifikant bedre graviditetsrate og antal levende fødte børn ved brug af progesteron i lutealfasen. Ved stimulering med clomifen alene eller clomifen sammen med hMG, kan der ikke dokumenteres effekt af lutealfase støtte med progesteron i forhold til graviditetsrate og antal levende fødte børn. Rashidi et al publicerede i 2014 et randomiseret forsøg med clomifen og hMG, der som metaanalyserne konkluderede, at luteal progesteron ikke øger graviditets- og fødselsrate. En forklaring herpå er givetvis medikamenternes forskellige virkemåde. Således virker eksogent gonadotropin (FSH) direkte på ovarierne med øgning i antal voksende follikler, og dermed stigende serum østradiol både i follikulær – og luteal fasen. Det suprafysiologiske luteale østradiol mindsker hypofysens LH sekretion via negativ feedback mekanisme, hvilket reducerer mængden af cirkulerende progesteron produceret af corpora lutea. Tidligere artikler anslår således, at der på den baggrund udvikles luteal fase defekt i op mod 12-20% af gonadotropin stimulerede cykli. Clomifen derimod øger niveauet af begge gonadotropinerne LH og FSH. På baggrund af den lange halveringstid af clomifen er det luteale LH niveau efter behandling signifikant højere end efter behandling med FSH alene. Den øgede LH profil i luteal fasen har en positiv effekt på corpus luteums funktion, resulterende i både øget progesteron og østrogen niveau (1-3). Tidligere publiceret studie fra Romero Nieto et al., 2014 finder ingen effekt af luteal progesteron støtte på klinisk graviditetsrate og antal levende fødte børn ved insemination efter mild gonadotropin stimulation (4). Et randomiseret studie publiceret af Ghazizadeh Ahsaie et al. fra 2013, finder ingen effekt af progesteron på graviditetsrate og antallet af levende fødte børn i clomifen og hMG stimulerede cykli (5).

Et studie har undersøgt, om lutealfase støtte ved IUI behandling er afhængig af antallet af follikler (1 follikel eller >1 follikel). De patienter, der havde mere end en follikel havde en tendens til bedre graviditets rate, men ikke flere levende fødte børn. Selvom evidencen er lav, er lutealfase support ikke indiceret ved flere follikler (6).

Personerne bag denne guideline er af den holdning, at ved mere end fire follikler og follikel reduktion, bør der suppleres med lutealfase støtte, da lutealfasen så tilnærmelsesvis ligner en IVF behandling. Det har ikke været muligt at finde artikler som støtter denne antagelse.

Anbefalingen ved IUI behandling er derfor at overveje luteal fase støtte med progesteron ved stimulation med ren FSH, men ingen lutealfase støtte ved clomifen evt. kombineret med hMG stimulation.

Resume af evidens	Evidensgrad
Der er evidens for, at lutealfase support ved stimulation med ren rFSH forud for IUI-H øger graviditetsraten og antallet af levende fødte børn.	lav

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

- Hill MJ, Whitcomb BW, Lewis TD, Wu M, Terry N, DeCherney AH, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;100(5):1373-80.
- Miralpeix E, Gonzalez-Comadran M, Sola I, Manau D, Carreras R, Checa MA. Efficacy of luteal phase support with vaginal progesterone in intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(1):89-100.
- Rashidi BH, Tanha FD, Rahmanpour H, Ghazizadeh M. Luteal phase support in the intrauterine insemination (IUI) cycles: A randomized double blind, placebo controlled study. *Journal of Family and Reproductive Health*. 2014;8(4):149-53.
- Romero Nieto MI, Lorente Gonzalez J, Arjona-Berral JE, Del Munoz-Villanueva M, Castelo-Branco C. Luteal phase support with progesterone in intrauterine insemination: a prospective randomized study. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(3):197-201.
- Ghazizadeh Ahsaie M, Rahmanpour H, Davari Tanha F, Hossein Rashidi B. The effect of luteal phase support with vaginal progesterone on pregnancy rates in intrauterine insemination (IUI) cycles. *Fertility and Sterility*. 2013;1):S79-S80. Conferenceabstract.
- Seckin B, Turkcapar F, Yildiz Y, Senturk B, Yilmaz N, Gulerman C. Effect of luteal phase support with vaginal progesterone in intrauterine insemination cycles with regard to follicular response: a prospective randomized study. *J Reprod Med*. 2014;59(5-6):260-6.

10. Er der evidens for bedre resultater med HCG trigger end med LH-monitorering?

Problemstilling:

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

Et randomiseret studie af Kyrou et al. fra 2012 med 300 deltagere har vist bedre ongoing graviditetsrate ved insemination efter spontan serum LH peak målt i serum(1). Mitwally et al. har fået udgivet et retrospektivt studie fra 2004 med 1363 IUI-H cykli, der har vist bedre graviditetsrate i stimulerede cykli efter insemination med HCG som ovulationsinduktion(2). Et cochrane review fra 2014 samt en metaanalyse af Komars et al. fra 2007 omhandlende syv studier med 2326 patienter finder ingen forskel mellem graviditetsrate ved insemination efter HCG trigger sammenlignet med insemination efter spontan LH peak(3-4). Agarwal et al.'s retrospektive studie fra 1995 med 508 cykli, Deaton et al.'s retrospektive studie fra 1997 med 432 cykli og Zreik randomiserede studie fra 1999 med 141 patienter finder alle ingen signifikant forskel i graviditets rate ved insemination efter HCG trigger eller spontan LH peak(5-8). I LH grupperne er der flere drop out, pga. manglende positiv LH test, men selvom der tages højde

for dette, er der ingen forskel i graviditetsraterne. Varigheden af den follikulære fase er længere, hvis spontan LH peak afventes (1). Evidensen er lav eller meget lav, da deltagerantallet i studierne er lavt i forhold til at kunne konkludere noget om graviditetsraten.

Resume af evidens	GRADE
De fleste studier viser ingen forskel i graviditetsrate ved insemination efter LH peak eller hCG som ovulationsinduktion.	Lav

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

1. Kyrou D, Kolibianakis EM, Fatemi HM, Grimbizis GF, Theodoridis TD, Camus M, et al. Spontaneous triggering of ovulation versus HCG administration in patients undergoing IUI: a prospective randomized study. *Reproductive biomedicine online*. 2012;25(3):278-83.
2. Mitwally MF, Abdel-Razeq S, Casper RF. Human chorionic gonadotropin administration is associated with high pregnancy rates during ovarian stimulation and timed intercourse or intrauterine insemination. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2004;2:55.
3. Cantineau AE, Janssen MJ, Cohlen BJ, Allersma T. Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD006942.
4. Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Tournaye H, Devroey P. Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2007;87(3):607-12.
5. Deaton JL, Clark RR, Pittaway DE, Herbst P, Bauguess P. Clomiphene citrate ovulation induction in combination with a timed intrauterine insemination: the value of urinary luteinizing hormone versus human chorionic gonadotropin timing. *Fertil Steril*. 1997;68(1):43-7.
6. Zreik TG, Garcia-Velasco JA, Habboosh MS, Olive DL, Arici A. Prospective, randomized, crossover study to evaluate the benefit of human chorionic gonadotropin-timed versus urinary luteinizing hormone-timed intrauterine inseminations in clomiphene citrate-stimulated treatment cycles. *Fertil Steril*. 1999;71(6):1070-4.
7. Agarwal, S. K. Buyalos, R. P. Corpus luteum function and pregnancy rates with clomiphene citrate therapy: comparison of human chorionic gonadotrophin-induced versus spontaneous ovulation. *Hum Reprod* 1995;10(2):328-31.
8. Madankumar R, Tsang J, Lesser ML, Kenigsberg D, Brenner S. Clomiphene citrate induced ovulation and intrauterine insemination: effect of timing of human chorionic gonadotropin injection in relation to the spontaneous LH surge on pregnancy rates. *J Assist Reprod Genet*. 2005;22(4):155-9.

Appendiks 1: Søgeprofiler

1) Hvem skal tilbydes IUI-H?

Homolog intrauterine insemination, unexplained infertility, male factor, mild endometriosis, anovulation, PCOS

(insemination OR inseminations) AND intrauteri

(insemination OR inseminations) AND intrauterine

Insemination, Artificial

2) Hvilken stimulation (CC, CC+FSH/hMG, FSH/hMG)?

Homolog intrauterine insemination, ovarian stimulation, Clomifen, rFSH, hMG

3) Antal follikler på ovulationsinduktionsdagen?

Homolog intrauterine insemination, ovarian stimulation, preovulatory follicle number, multiple pregnancy

4) Hvilken sædkvalitet accepteres til IUI-H?

Intra uterine insemination semen human quality

5) Er det relevant med dobbelt insemination?

Double insemination human

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

fertility and chlamydia screening

fertility and chlamydia infection and insemination

chlamydia screening and insemination

fertility and chlamydia screening

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

fertility and chlamydia screening

fertility and chlamydia infection and insemination

chlamydia screening and insemination

fertility and chlamydia screening

8) Hvor mange behandlinger skal tilbydes?

Insemination and female age over 38 years and success Filters: English

9) Skal IUI patienter have progesteron i lutealfasen?

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

10. Er der evidens for bedre resultater med HCG trigger end med LH-monitorering?

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