

# Intrauterin insemination – meningsfuld metaanalyse eller kejserens nye klæder

Der er for nylig publiceret en Cochraneanalyse af 14 randomiserede, kontrollerede studier med deltagelse af i alt 1.866 kvinder. Heri konkluderede forfatterne, at der ikke kunne findes evidens for en forskel i hyppighed af fødsler eller flerfoldsgraviditeter ved behandling af par med uforklaret infertilitet med enten insemination eller instruktion i samleje omkring ovulationen, *timed intercourse* (TI), uanset om der blev hormonstimuleret eller ej [1].

Ved standardudredning af infertile par identificerer man ingen kendt årsag hos 25%. Førstevalgsbehandling er intrauterin insemination (IUI) med mandens sæd, hvilket indebærer mild hormonstimulation af kvinden og præovulatorisk intrauterin insemination efter oprensning af de bedste sædceller. Behandlingen optimerer ovulations- og sædcellefunktionen og sikrer bedst mulig timing ved ultralydmonitorering. I Danmark udføres der årligt knap 10.000 inseminationer med mandens sæd, heraf skønsmæssigt 2.500 hos par med uforklaret infertilitet. Chancen for klinisk graviditet er i henhold til nationale data 13%, hvis kvinden er < 40 år, og 7%, hvis kvinden er ≥ 40 år [2].

Graviditetschancen er således ikke overraskende stærkt afhængig af kvindens alder, men varigheden af parrets infertilitetsproblem har også betydning. Hormonstimulation kan bidrage til optimering af ovulationsfunktionen og øger teoretisk chancen for befrugtning, ved at antallet af follikler øges, men indebærer også en øget risiko for flerfoldsgraviditet, som i Danmark var på 10% og 5% i de to nævnte aldersgrupper i 2014. Internationalt ses der op til omkring 40% hyppighed af flerfoldsgraviditet. Flerfoldsgraviditet er principielt en uønsket bivirkning af fertilitetsbehandling. Netop risikoen for flerfoldsgraviditet og de obstetriske og neonatale konsekvenser af denne inspirerer til at revurdere den traditionelle protokol for IUI med mandens sæd og til at sammenligne resultaterne med mindre indgribende strategier i form af tålmodig venten, instruktion i TI eller insemination i naturlig cyklus.

I en Cochraneanalyse er der tale om en metaanalyse af studier, som for flertallets vedkommende ikke er baseret på styrkeberegning; kvindens alder og infertilitetsvarighed er ikke systematisk oplyst, og der er ikke systematisk information om tidligere behandlinger. Det er derfor vanskeligt at vurdere, om de forskellige stu-

diepopulationer er sammenlignelige. Slutmål i de forskellige studier er enten forskelligt eller ikke defineret præcist. Behandlingsmetoderne varierede mellem studierne, hvad angår hormonstimulation, enkelt- eller dobbeltinsemination etc. I analysen sammenlignes fem forskellige tilgange til behandling, og for hver sammenligning foretages der to analyser af hhv. chancen for at få et barn og risikoen for flerfoldsgraviditet. I otte af de ti sammenligninger indgik kun 1-2 studier. Evidensen karakteriseres som lav-moderat efter graduering af den samlede evidens (GRADE).

Metaanalysen udstiller i virkeligheden et stort problem på dette område: Få og gamle studier med få deltagere og deraf følgende stor usikkerhed. I et fag i rivende udvikling er det påfaldende, at kun fire ud af 14 studier er publiceret efter 2000.

Mht. chancen for at få et barn er konklusionerne i bedste fald forvirrende. IUI i naturlig cyklus var signifikant bedre end TI, og IUI i stimuleret cyklus var signifikant bedre end IUI i naturlig cyklus. Men IUI i stimuleret cyklus var ikke bedre end TI, hverken i naturlig eller stimuleret cyklus. Tilfældig variation?

Pga. de meget få deltagere er den mere korrekte konklusion mht. flerfoldsrisiko vel, at vi ikke aner, hvad risikoen er. Brede sikkerhedsintervaller taler deres tydelige sprog, f.eks. oddsratio = 2,00 (95% konfidensinterval: 0,18-22,34).

Hos mange af de uforklaret infertile er alderen nok i virkeligheden den reelle årsag. Med kvindens stigende alder øges andelen af aneuploide embryoner, og det er derfor indlysende, at hormonstimulation bør øge graviditetschancen, da tilstedeværelse af 2-3 oocytter bør give bedre chance for normal befrugtning og embryoudvikling end naturlig cyklus.

Det bør derfor fortsat anbefales, at man tilbyder yngre kvinder (< 35 år) med uforklaret infertilitet hormonstimulation og insemination med mandens sæd med passende iagttagelse af foranstaltninger mod risiko for flerfoldsgraviditet, dvs. 1-2 follikler, undtagelsesvist tre. Er kvinden ældre, kan man overveje in vitro fertilisering.

## LITTERATUR

1. Veltman-Verhulst SM, Hughes E, Ayeleke RO et al. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2016;2:CD001838.
2. www.fertilitetsselskab.dk/images/2016/dfs2015.pdf (12. apr 2016).

## LEDER

Hans Jakob Ingerslev &  
Ulrik Schiøler Kesmodel

Ugeskr Læger  
2016;178:V68280

## KORRESPONDANCE:

Hans Jakob Ingerslev,  
Klinisk Institut, Health,  
Aarhus Universitets-  
hospital. E-mail: hans.  
jakob.ingerslev@clin.au.dk

## INTERESSEKONFLIKTER:

ingen. Forfatterens ICMJE-  
formularer er tilgængelige  
sammen med lederen på  
Ugeskriftet.dk