

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V04210377

Intrauterin insemination med eller uden ovariel stimulation er ofte førstevalg ved fertilitetsbehandling

Mette Petri Lauritsen^{1, 2}, Pernille Fog Svendsen^{2, 3}, Anne Zedeler¹, Anna Klajnbard³ & Nina la Cour Freiesleben^{1, 2}

1) Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Fertilitetsklinikken, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital 2) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet 3) Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Fertilitetsklinikken, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital

Ugeskr Læger 2021;183:V04210377

HOVEDBUDSKABER

- Intrauterin insemination er ofte første behandlingstilbud ved ufrivillig barnløshed, og behandlingen kan varetages i gynækologiske speciallægepraksis.
- Der udføres årligt ca. 18.000 behandlinger med intrauterin insemination i Danmark.
- Ved korrekt selektion af patienterne er prognosen for opnåelse af graviditet ved intrauterin inseminationsbehandling god.

Omkring hvert tiende par i Danmark rammes af ufrivillig barnløshed, og ca. 11% af en dansk fødselsårgang er nu undfanget ved hjælp af fertilitetsbehandling [1]. For mange af de ufrivilligt barnløse, som ønsker fertilitetsbehandling, er intrauterin insemination (IUI) det første behandlingstilbud [2]. De fleste patienter, der har en god prognose for opnåelse af graviditet, foretrækker også at starte med inseminationsbehandling frem for reagensglasbehandling [3]. Ved IUI skelnes der mellem homolog intrauterin insemination (IUI-H), som er insemination med en partners sæd, og insemination med donorsæd (IUI-D). I 2019 udførtes der i Danmark 9.322 behandlinger med IUI-H og 8.433 behandlinger med IUI-D, og det forventede samlede fødselstal for børn født i Danmark efter disse behandlinger var ca. 2.000 [1]. I denne artikel gennemgås udredning inden IUI-behandling og forskellige behandlingsregimer.

INDIKATIONER FOR INTRAUTERIN INSEMINATION OG PRIMÆR UDREDNING

IUI-H er en veletableret behandlingsmetode ved uforklaret infertilitet, let nedsat sædkvalitet, let endometriose og anovulation (Tabel 1). IUI-D tilbydes enlige kvinder og lesbiske samt par, hvor manden har azoo- eller oligozoospermi, og hvor der ikke er opnået graviditet efter intracytoplasmatiske sædcelleinjektion (ICSI) med eller uden testikulær spermatozoaspiration. IUI-D tilbydes desuden som alternativ til eller efter behandling med præimplantationsgenetisk diagnostik ved eventuelle arvelige sygdomme på mandens side.

TABEL 1 Eksempler på indikation for behandling med intrauterin insemination.

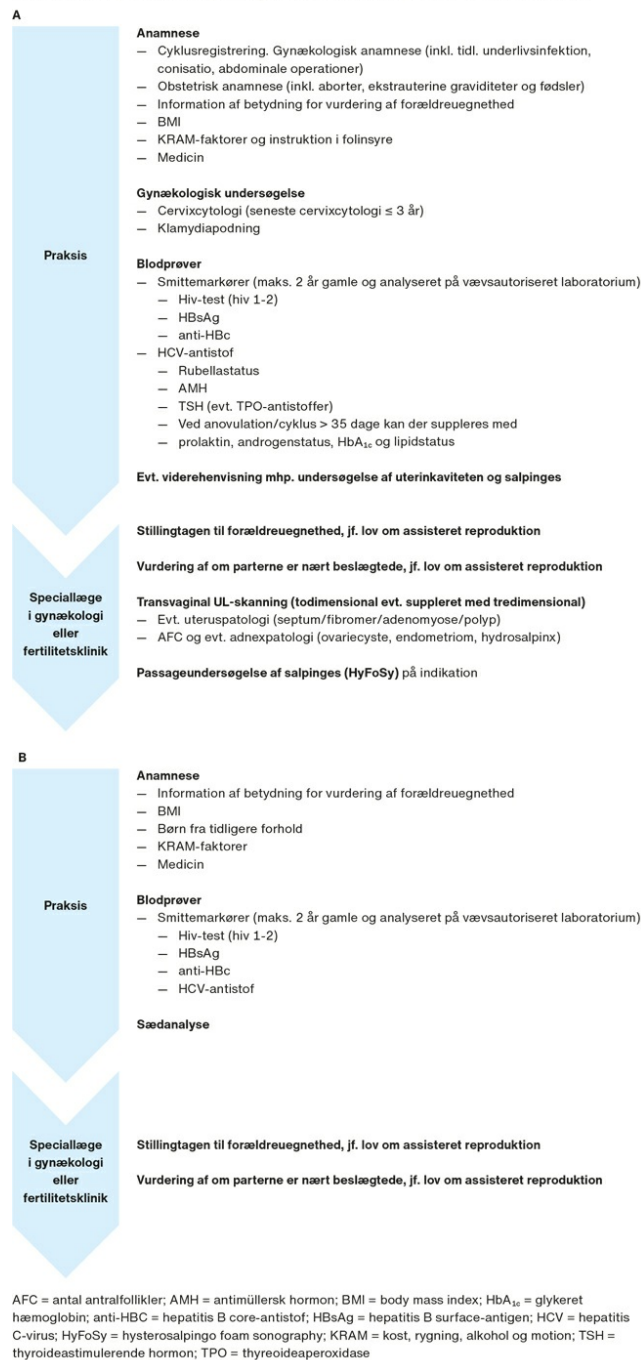
Indikation	Behandlingsmål
<i>Anovulatorisk infertilitet</i>	
Polycystisk ovariesyndrom	Monoovulation
Hypogonadotrop hypogonadisme	Monoovulation
<i>Regelmæssig cyklus</i>	
Uforklaret infertilitet	Modning af 2-3 follikler
Let nedsat sædkvalitet	Modning af 2-3 follikler Optimering af antal tilgængelige sædceller og timing af insemination
Let endometriose	Modning af 2-3 follikler Overvej IVF i stedet
Uden mandlig partner	Timing af insemination med ovulation ^a
Ensidig tubafaktor	Timing af insemination med ovulation Overvej IVF i stedet
Høj kvindelig alder	Overvej IVF i stedet

IVF = in vitro-fertilisering.

a) Ved behandling med donorsæd vil man ofte ikke anvende hormonstimulation initialt.

De overordnede retningslinjer for udredning inden fertilitetsbehandling er beskrevet i **Figur 1**. I henhold til dansk lovgivning må fertilitetsbehandling ikke udføres, efter at kvinden er fyldt 46 år. I offentligt regi tilbydes der ikke fertilitetsbehandling (ud over behandling med fryseæg), efter at kvinden er fyldt 41 år. Inden inseminationsbehandling bør der hos kvinden foreligge en undersøgelse af passageforholdene i æggelederne. Der foretages udredning for thyroidealidelser, og ved anovulatorisk infertilitet måles prolaktinniveauet for at udelukke hyperprolaktinæmi. Der kan suppleres med måling af niveauerne af follikelstimulerende hormon (FSH), luteiniserende hormon (LH) og østradiol for at udelukke hypogonadotrop hypogonadisme eller præmatur ovarieinsufficiens. Ovariereserven vurderes ud fra koncentrationen af antimüllersk hormon (AMH) og/eller antal antralfollikler (AFC) ved transvaginal UL-skanning.

FIGUR 1 A. Udredning af kvinden forud for fertilitetsbehandling. **B.** Udredning af manden forud for fertilitetsbehandling. (Gengivet med tilladelse fra Dansk Fertilitetsselskab).



Hos manden skal der inden inseminationsbehandling foreligge en diagnostisk sædprøve med > 5 mio. progressivt motile spermatozoer/ml efter oprensning. Ved azoospermi, svær oligozoospermi (< 1 mio. spermatozoer/ml) eller ved et pludseligt, uforklaret fald i sædkvaliteten henvises der til specialiseret andrologisk udredning som beskrevet i [4].

Der er konsensus om, at udredning påbegyndes efter et års uhonoreret graviditetsønske, medmindre der er oplagte forklaringer på kvindens/parrets barnløshed.

Hos kvinder med en regelmæssig cyklus vælger man ofte at behandle med en mild hormonstimulation for at modne 2-3 follikler forud for inseminationen. Undtaget herfra er kvinder, der får de første tre behandlinger med donorsæd, kvinder med medicinske sygdomme, hvor man ikke vil risikere flerfoldsgraviditet, og heterologe par, hvor der er forhold, som forhindrer samleje. I sådanne tilfælde følger man kvinden i hendes naturlige cyklus og timer inseminationen med tidspunkt for ovulation. Hos kvinder med en regelmæssig cyklus vælger man typisk først at tilbyde behandling med hormonstimulation og IUI efter mindst et års uhonoreret graviditetsønske. Når mere end én follikel modnes, øges chancen for graviditet, men samtidig øges også risikoen for flerfoldsgraviditet, der som oftest vil være gemelli. Et effektivt inseminationsprogram skal balancere en god graviditetsrate med en lav rate af flerfoldsgraviditeter.

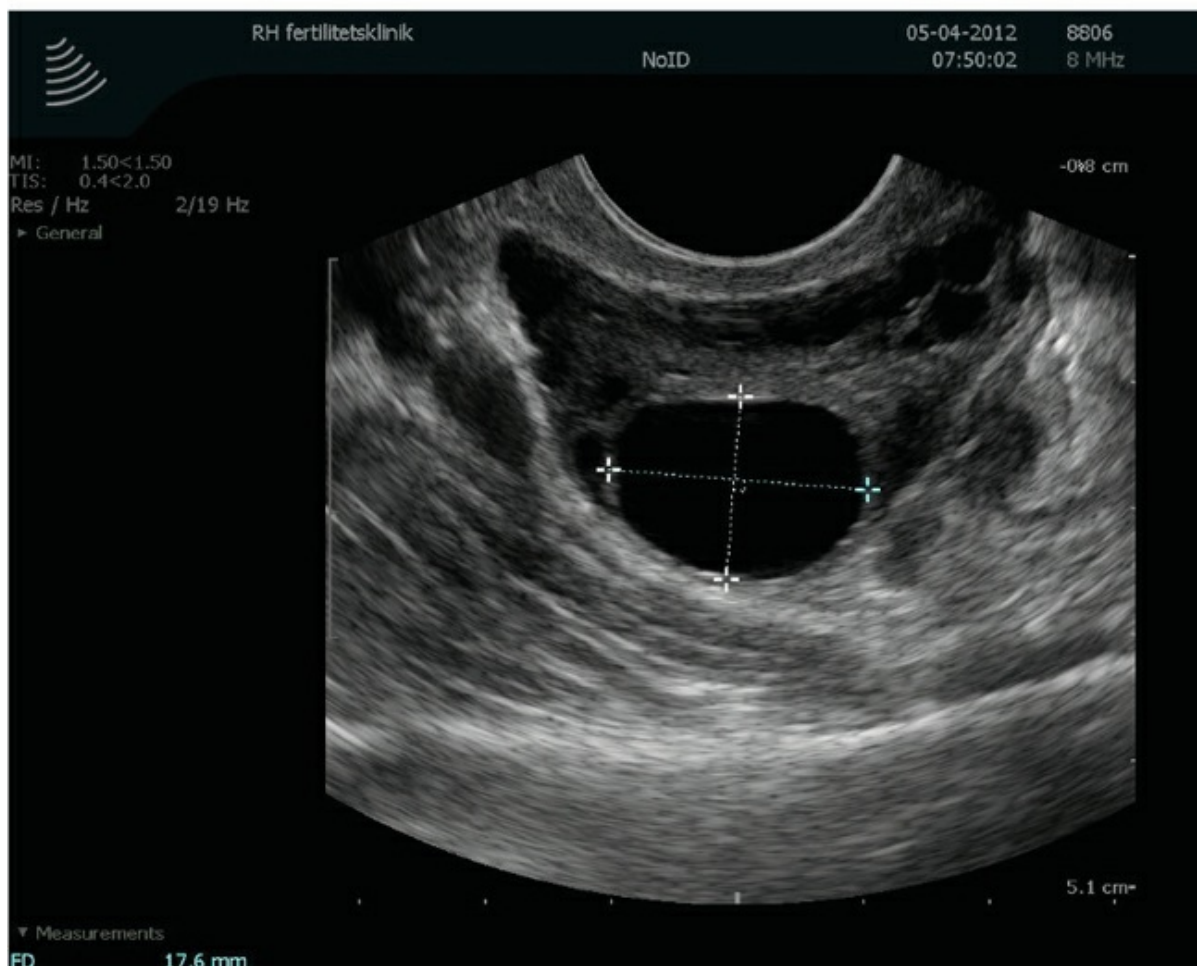
Hormonstimulation hos kvinder med en regelmæssig cyklus påbegyndes på cyklusdag 2-5 afhængigt af cykluslængde. Der gives typisk enten en tabletbehandling i fem dage indeholdende partiel østrogenagonist, antiøstrogen eller aromatasehæmmer (off label) eller subkutane injektioner med et gonadotropinpræparat. Den optimale dosering af hormonet afhænger af individuelle karakteristika hos kvinden, herunder vægt og ovariereserve bedømt ved AFC- [5, 6] eller AMH-niveau [7]. Follikeludviklingen følges med transvaginal UL-skanning. Når der er mindst én follikel ≥ 17 mm i diameter og højst tre follikler ≥ 14 mm, induceres ovulation med injektion med humant choriongonadotropin (hCG), og inseminationen foretages 36-38 timer senere. Ved inseminationen føres et tyndt kateter gennem livmoderhalskanalen, og sædcellerne placeres i uterinkaviteten. Som oftest er det ikke nødvendigt med supplerende progesteronbehandling i lutealfasen. To uger efter inseminationen foretages der graviditetstest ved urin- eller blodprøve, og i tilfælde af et positivt resultat planlægges en transvaginal UL-skanning i gestationsuge 7-8 med henblik på bekræftelse af intrauterin graviditet med levende foster.

INSEMINATIONSBEHANDLING VED ANOVULATION

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) ses hos 10-17% af kvinder i den fertile alder og er den hyppigste årsag til anovulatorisk infertilitet [8]. Behandlingen af anovulatorisk infertilitet ved PCOS er først og fremmest livsstilsændringer, specielt vægttab hos overvægtige kvinder [9]. Et vægttab på 5-10% kan medvirke til at genskabe en normal, ovulatorisk cyklus [10].

Målet med den medicinske behandling af anovulatorisk infertilitet er at opnå udvikling og ovulation af en enkelt moden follikel (monoovulation) (Figur 2) ved indirekte eller direkte stimulation af ovarierne efterfulgt af timet coitus eller insemination [11].

FIGUR 2 Transvaginal UL-skanning af et ovarie med udvikling af en enkelt moden follikel efter stimulationsbehandling med lavdosisgonadotropin.

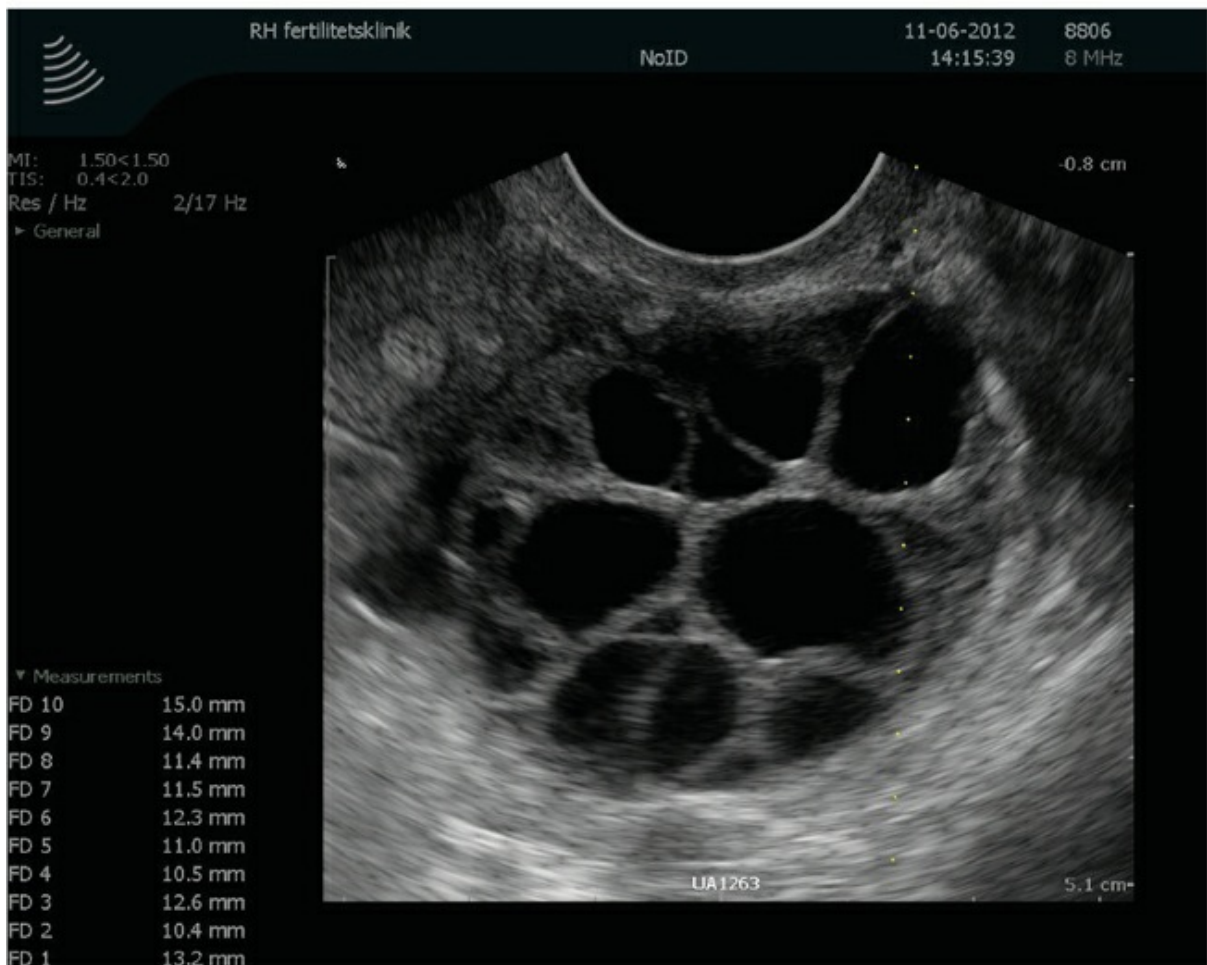


Indirekte stimulation med et antiøstrogen kan inducere ovulation hos mindst 75% af patienterne med PCOS [12]. Behandlingen er billig, let at administrere og forbundet med en lav risiko for hyperrespons. Antiøstrogen gives som tabletter i fem dage fra cyklusdag 2, 3, 4 eller 5 efter en spontan, p-pille- eller gestageninduceret blødning. Tabletbehandling med aromatasehæmmeren letrozol er ligeledes effektiv til ovulationsinduktion ved PCOS [13], men den er off label.

Ved direkte stimulation af ovarierne anvendes injektionsbehandling med gonadotropiner [14]. Behandlingen kan være en klinisk udfordring pga. den øgede risiko for hyperrespons hos kvinder med PCOS (Figur 3), og follikeludviklingen skal monitoreres tæt. Der gives en lav dosis gonadotropin fra cyklusdag 2-5, og kvinden ses til kontrol efter ca. syv dage og derefter ved behov, indtil der ses modning af en enkelt follikel. Ved amenoré og smalt endometrium kan stimulationsbehandlingen påbegyndes på en vilkårlig dag. Når der ses en follikel på 17 mm i diameter, induceres ovulation med hCG. Ved udvikling af to modne follikler bør patienten informeres om risikoen for flerfoldsgraviditet ved IUI. Ved udvikling af tre follikler ≥ 14 mm i diameter kan behandlingen overvejes aflyst eller konverteret til in vitro-fertilisering (IVF). Ved udvikling af mere end tre follikler ≥ 14 mm i

diameter skal cyklus aflyses eller konverteres til IVF. Kvinder med PCOS-relateret infertilitet har generelt gode chancer for at opnå graviditet, når en ovulatorisk cyklus er etableret [15]. Der er rapporteret om kumulative graviditetsrater på op til 78% og en samtidig lav forekomst af flerfoldsgraviditeter (< 3%) og hyperrespons efter ovulationsinduktion med lavdosisgonadotropinstimulation [16].

FIGUR 3 Transvaginal UL-skanning af et ovarie med multifollikulært respons efter stimulationsbehandling med lavdosisgonadotropin. I sådanne tilfælde aflyses inseminationen.



Metformin øger insulinfølsomheden og bruges primært til behandling af type 2-diabetes. Metformin kan i nogle tilfælde medvirke til at genskabe ovulatoriske cykli inden for 1-3 måneder hos kvinder med PCOS, men der er ikke evidens for, at metformin øger chancen for fødsel af et levende barn, hverken når det anvendes alene eller i kombination med antiøstrogen [17].

Kvinder med anovulatorisk infertilitet pga. hypogonadotrop hypogonadisme har typisk lave gonadotropinværdier og responderer derfor ikke på indirekte stimulation med antiøstrogener [18]. Gonadotropinstimulation er førstevalg til denne gruppe, og succesfuld ovulationsinduktion kræver anvendelse af præparater med både FSH- og LH-aktivitet for at sikre sufficient follikelmodning og endometrievækning [19].

GRAVIDITETS RATER VED INTRAUTERIN INSEMINATION

Graviditetschancen efter hver IUI-behandling varierer fra 10% til 20% [1, 2] afhængigt af indikationen for behandlingen, kvindens alder og antal modne follikler [20, 21]. Blandt de kvinder, som opnår graviditet, er risikoen for flerfoldsgraviditet (primært gemelli) 5-10% [1]. For at sikre en lav risiko for flerfoldsgraviditeter må man i tilfælde, hvor kvinden modner for mange follikler, enten aflyse inseminationen eller konvertere cyklus til IVF.

SÆDPRØVEN PÅ INSEMINATIONSDAGEN

Ved IUI-H er en frisk ejakuleret sædprøve at foretrække. I en metaanalyse fra 2014 anbefaler man en nedre grænse for motile sædceller i ejakulatet (råsæden) på 5-10 mio. [22]. Den samlede evidens for en fast nedre grænse er dog lav [23]. Tidligere blev en abstinensperiode på 2-7 dage anbefalet [24]. Det er dog påvist, at en kortere abstinensperiode på ≤ 2 dage giver højere graviditetsrater ved IUI [25]. Sædprøven oprenses før brug, hvilket foretages efter liquificering, som typisk opnås efter 30 min ved 37 °C. Efterfølgende kan sæden håndteres ved stuetemperatur, da sædceller er robuste over for temperatursænkninger. Der findes to oprensningemetoder: gradientcentrifugering og swim-up. Ved gradientcentrifugering isoleres modne sædceller fra sædvæsken og andre uønskede celler ved en densitetscentrifugering. Ved swim-up-metoden findes motile sædceller baseret på deres evne til at svømme fra sædvæsken op i et dyrkningsmedie, som lægges hen over prøven. Udbyttet ved swim-up er lavere end ved gradientcentrifugering, men metoden er mere enkel og bruges især hos privatpraktiserende gynækologer, da den i modsætning til gradientcentrifugering ikke kræver en fuld vævscentertilladelse. Efter oprensning resuspenderes sædcellerne i 0,5 ml pH-bufret dyrkningsmedie, og antallet af hhv. motile og progressivt motile sædceller bestemmes ved mikroskopi før insemination. Det er fundet, at graviditetsraten stiger med stigende antal motile sædceller i inseminatet ved lavere koncentrationer. Det er blevet foreslået at sætte den nedre grænse for sædceller i inseminatet til 1 mio. motile sædceller [22]. En specifik nedre grænse for antallet af sædceller er dog ikke blevet fastlagt.

Ved IUI-D er det mest almindelig at bruge såkaldt ready to use-sædstrå, hvor sæden er oprenset af sædbanken, og inseminationen derfor kan foretages umiddelbart efter optøning. Alternativt kan strå med rå sæd benyttes, hvilket kræver en efterfølgende oprensning som ovenfor beskrevet. Det anbefales, at antallet af motile sædceller altid bestemmes efter optøning, før inseminationen foretages, da mængden af motile sædceller kan variere.

KONKLUSION

Behandling med hormonstimulation og IUI foretages hyppigt og er forholdsvis simpel at udføre. For patienten er behandlingen forbundet med mindre ubehag end f.eks. IVF, som er den behandling, man ofte vil tilbyde, hvis IUI-behandlingen ikke fører til graviditet. For at opretholde et effektivt inseminationsprogram med gode graviditetsrater er det vigtigt med en grundig indledende udredning af patienten/parret, hvorved man kan selektere de patienter, der har en god graviditetschance ved IUI-behandling, samt patienter, hvor det bedste initiale behandlingstilbud vil være IVF. Da der i Danmark er begrænset adgang til offentlig fertilitetsbehandling, kan patienternes præference for enten IUI eller IVF også bero på faktorer som økonomi og pris for en given behandling i privat regi.

Korrespondance *Mette Petri Lauritsen*. E-mail: mettepetri@gmail.com

Antaget 13. august 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 29. november 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V04210377

SUMMARY

Intrauterine insemination with or without ovarian stimulation is often a first-choice treatment for infertility

Mette Petri Lauritsen, Pernille Fog Svendsen, Anne Zedeler, Anna Klajnbard & Nina la Cour Freiesleben

Ugeskr Læger 2021;183:V04210377

In Denmark, intrauterine insemination (IUI) with or without ovarian stimulation is a common treatment for infertility. If strict cancellation criteria are met to reduce the risk of multiple pregnancies in ovarian stimulation cycles, IUI can be considered safe, less invasive and less costly compared to in vitro fertilisation. In 2019, a total of 9,322 homologous IUIs and 8,433 IUIs using donor sperm were performed in Denmark, and 2,000 children were expected to be born after the use of IUI. Thus, in this review we conclude that IUI is an effective treatment for infertility in selected patients.

REFERENCER

1. Dansk Fertilitetsselskab. Årsrapporter. <https://www.fertilitetsselskab.dk> (9. mar 2021).
2. Ferraretti AP, Nygren K, Nyboe Andersen A et al. Trends over 15 years in ART in Europe: an analysis of 6 million cycles. *Hum Reprod Open* 2017;2017:hox012.
3. van Wert JM, van den Broek J, van der Steeg JW et al. Patients' preferences for intrauterine insemination or in-vitro fertilization. *Reprod Biomed Online* 2007;15:422-7.
4. Fode M, Joensen UN, Wiborg MH et al. Udredning og behandling af mandlig infertilitet. *Ugeskr Læger* 2021;183:V07200565.
5. Freiesleben NLC, Lossl K, Bogstad J et al. Predictors of ovarian response in intrauterine insemination patients and development of a dosage nomogram. *Reprod Biomed Online* 2008;17:632-41.
6. la Cour Freiesleben N, Lossl K, Bogstad J et al. Individual versus standard dose of rFSH in a mild stimulation protocol for intrauterine insemination: a randomized study. *Hum Reprod* 2009;24:2523-30.
7. Freiesleben NI, Rosendahl M, Johannsen TH et al. Prospective investigation of serum anti-Müllerian hormone concentration in ovulatory intrauterine insemination patients: a preliminary study. *Reprod Biomed Online* 2010;20:582-7.
8. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod* 2014;29:791-801.
9. Balen AH, Morley LC, Misso M et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update* 2016;22:687-708.
10. Kruckenbecker WK, Groen H, van Asselt SJ et al. In women with polycystic ovary syndrome and obesity, loss of intraabdominal fat is associated with assumption of ovulation. *Hum Reprod* 2011;26:2505-12.
11. Birch Petersen K, Pedersen NG, Pedersen AT et al. Mono-ovulation in women with polycystic ovary syndrome: a clinical review on ovulation induction. *Reprod Biomed Online* 2016;32:563-83.
12. Homburg R. Clomiphene citrate – end of an era? *Hum Reprod* 2005;20:2043-51.
13. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014;37:119-29.
14. Homburg R, Hendriks ML, König TE et al. Clomiphene citrate or low-dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized multinational study. *Hum Reprod* 2012;27:468-73.
15. West S, Vähäsarja M, Bloigu A et al. The impact of self-reported oligo-amenorrhea and hirsutism on fertility and lifetime

- reproductive success: results from the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Hum Reprod* 2014;29:628-33.
16. Veltman-Verhulst SM, Fauser BC, Eijkemans MJ et al. High singleton live birth rate confirmed after ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome: validation of a prediction model for clinical practice. *Fertil Steril* 2012;98: 761-8.
 17. Tang T, Lord JM, Norman RJ et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD003053.
 18. Lauritsen MP, Pinborg A, Loft A et al. Revised criteria for PCOS in WHO Group II anovulatory infertility – a revival of hypothalamic amenorrhoea? *Clin Endocrinol* 2015;82:584-91
 19. Roberts RE, Farahani L, Webber L et al. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2020;11:1-12.
 20. Vargas-Tominaga L, Alarcón F, Vargas A et al. Associated factors to pregnancy in intrauterine insemination. *JBRA Assist Reprod* 2020;24:66-9.
 21. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S et al. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomized, controlled, two-centre trial. *Lancet* 2018;391:441-50.
 22. Ombelet W, Dhont N, Thijsen A et al. Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2014;28:300-9.
 23. Dansk Fertilitetselskab. Kliniske guidelines vedr. intrauterin insemination (IUI-H og IUI-D), 2016. <https://www.fertilitetselskab.dk> (23. apr 2021).
 24. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. World Health Organization, 2010.
 25. Marshburn PB, Alanis M, Matthews ML et al. A short period of ejaculatory abstinence before intrauterine insemination is associated with higher pregnancy rates. *Fertil Steril* 2010;93:286-8.