

Barn født etter intracyto- plasmatiske spermieinjeksjon

Metodevurdering basert på egen litteraturgranskning

**SINTEF Unimed**Postadresse: Boks 124, Blindern
0314 Oslo

Besøksadresse: Forskningsveien 1

Telefon: 22 06 73 00

Telefaks: 22 06 79 09

Foretaksregisteret: NO 948 007 029 MVA

SINTEF RAPPORT

TITTEL

Intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI)

FORFATTER(E)

Tanbo Tom, Bakketeig Leiv S, Jacobsen Geir, Ørstavik Karen
Helene, Lie Rolv Terje, Lyngstadaas Anita

OPPDRAAGSGIVER(E)

Helsedepartementet

RAPPORTNR. SFT 78A02403	GRADERING Åpen	OPPDRAAGSGIVERS REF.	
GRADER. DENNE SIDE Åpen	ISBN 82-14-02763-2	PROSJEKTNR.	ANTALL SIDER OG BILAG 113
ELEKTRONISK ARKIVKODE Document2		PROSJEKTLEDER (NAVN, SIGN.) Berit Mørland	VERIFISERT AV (NAVN, SIGN.)
ARKIVKODE	DATO 2002-05-23	GODKJENT AV (NAVN, STILLING, SIGN.) Berit Mørland	<i>Berit Mørland</i>

SAMMENDRAG

En utredningsgruppe har i regi av Senter for medisinsk metodevurdering kritisk vurdert foreliggende dokumentasjon på resultater av intracytoplasmatisk spermieinjeksjon

STIKKORD	NORSK	ENGELSK
GRUPPE 1	intracytoplasmatisk spermieinjeksjon	intracytoplasmic sperminjection
GRUPPE 2	mikroinjeksjon	microinjection
EGENVALGTE		

Forord

Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) ble våren 2000 anmodet av Sosial- og helsedepartementet (SHD) om å utføre en systematisk og kritisk gjennomgang av den foreliggende dokumentasjon på resultater av intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI), en form for *in vitro* fertilisering (prøverørsbefruktning) ved mannlig subfertilitet. Den foreliggende rapporten oppsummerer og vurderer risiko for utviklingsavvik hos barna, samt faren for overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon. SHD har vært kontinuerlig orientert om utredningsgruppens arbeid.

Metodevurderingen er utført av en tverrfaglige ekspertgruppe med følgende sammensetning:

- Leder: Overlege Tom Tanbo, Seksjon for reproduksjonssvikt, Rikshospitalet
- Professor Leiv S. Bakketeig, CEMTV, Danmark
- Professor Geir Jacobsen, Institutt for samfunnsmedisin, NTNU
- Professor Karen Helene Ørstavik, Avdeling for medisinsk genetikk, Rikshospitalet
- Professor Rolv Terje Lie, Medisinsk fødselsregister, Bergen
- Prosjektkoordinator: Dr.scient Anita Lyngstadaas, Senter for medisinsk metodevurdering

Ekspertgruppen har kompetanse innenfor fertilitetsbehandling, epidemiologi, statistikk, medisinsk genetikk og metodologi. Dr.phil. Bjørn Hofman, Senter for medisinsk etikk, har bidratt med etiske betraktninger knyttet til problemstillingen, mens seniorforsker dr. med. Ivar Sønbo Kristiansen, SMM, har vurdert økonomiske aspekter ved ICSI.

Alle medlemmer i ekspertgruppen har avlevert habilitetserklæring om at de ikke har kommersielle interesser eller bindinger som kan influere på en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnlaget. Det er også redegjort for økonomiske og faglige forhold, samt oppgaver eller verv som er av relevans for prosjektet.

Rapporten er godkjent av styringsgruppen for SMM.

Oslo, april 2002

Berit Mørland
Direktør

Anita Lyngstadaas
Seniorforsker

Innhold

FORORD	3
INNHold	5
1. SMMs OPPSUMMERING OG KOMMENTAR	7
2. MANDAT	11
OPPDRAK	11
MANDAT	11
TOLKNING AV MANDAT	11
3. BAKGRUNN	13
BEHANDLING AV UFRIVILLIG BARNLØSHET MED IVF OG ICSI	13
UTVIKLINGSAVVIK	16
MEDFØDTE MISDANNELSER	16
VEKSTFORSTYRRELSER	17
NEVROLOGISK FUNKSJONSAVVIK	18
KROMOSOMFEIL	18
OVERFØRING AV NEDSATT SÆDKVALITET TIL NESTE GENERASJON	20
4. LITTERATURSØK OG LITTERATURVURDERING	22
INKLUSJONSKRITERIER	22
SØKESTRATEGI OG IDENTIFISERING	23
SORTERING	23
LITTERATURGRANSKNING	24
METODEPROBLEMER	24
GRADERING AV KVALITET OG VALIDITET	26
OPPSUMMERING OG SYNTSE AV LITTERATUR	26
KVALITATIV SAMLEANALYSE	27
KVANTITATIV SAMLEANALYSE - METAANALYSE	27
5. OPPSUMMERING OG RESULTATER	29
OPPSUMMERING – KVALITATIV SAMLEANALYSE	29
MEDFØDTE MISDANNELSER	29
OPPSUMMERING	31
VEKSTFORSTYRRELSER	31
OPPSUMMERING	32
NEVROLOGISK FUNKSJONSAVVIK	32
OPPSUMMERING	33
KROMOSOMFEIL	33
OPPSUMMERING	35
OVERFØRING AV NEDSATT SÆDKVALITET TIL NESTE GENERASJON	35
OPPSUMMERING	35
SYNTSE AV SAMLET DOKUMENTASJON	36

	KVANTITATIV METAANALYSE AV MEDFØDTE ALVORLIGE MISDANNELSER INKLUSIVE KROMOSOMFEIL	36
	RELEVANSE FOR NORSKE FORHOLD	38
	OPPSUMMERING	38
	NYERE STUDIER	38
6.	ØKONOMISKE ASPEKTER VED ICSI	40
7.	LOVGIVNING	43
8.	ETISKE PROBLEMSTILLINGER	44
9.	FORSKNINGSBEHOV	47
10.	SAMMENDRAG OG KONKLUSJONER	48
11.	ENGLISH SUMMARY	50
12.	REFERANSELISTE	52
13.	ORDLISTE	62
14.	VEDLEGG	71
	VEDLEGG 1: MEDLINE SØKESTRATEGI	71
	VEDLEGG 2: TRINN 3 SKJEMA	72
	VEDLEGG 3: GRADERING AV EVIDENS	79
	VEDLEGG 4: EKSKLUDERTE PUBLIKASJONER	81
	VEDLEGG 5: EVIDENSTABELLER	82
	EVIDENSTABELLER KVALITETSKLASSE A	82
	EVIDENSTABELLER KVALITETSKLASSE B	94

1. SMMs oppsummering og kommentar

Formål og bakgrunn

In vitro fertilisering (IVF), befruktning utenfor kroppen eller populært kalt prøverørsbefruktning, har gjennom de siste 25 år utviklet seg til å bli et tilbud til de fleste grupper ufrivillig barnløse. Snaut to prosent av alle barn som fødes i Norge er unnfanget ved hjelp av ulike IVF-teknikker.

Standard IVF er ikke alltid vellykket. Intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI) er en form for IVF-metode som benyttes der ufrivillig barnløshet er forårsaket av dårlig sædkvalitet. ICSI-metoden ble utviklet på slutten av 1980-tallet, og de første vellykkede graviditeter ble beskrevet i 1992. Ved metoden isoleres én enkelt spermie som så injiseres i egget med en mikropipette, såkalt mikroinjeksjon. Normalt isoleres spermien fra ejakulat, men spermier kan også uthentes fra testikler eller bitestikler. I Norden er det til nå født minst 10 000 barn ved hjelp av denne teknikken. ICSI-behandling ble tillatt i Norge som prøveordning fra høsten 1995, men bare med spermier fra ejakulert sæd. ICSI utgjør nå ca. 1/3 av alle IVF-forsøk i Norge. Snaut 2000 barn antas født etter ICSI-metoden her til lands.

Flerlingesvangerskap og høy alder hos mor er faktorer som påvirker frekvens av utviklingsavvik hos barnet uavhengig av konsepsjonsmåte. Flerlinger har økt risiko for perinatal død, medfødte misdannelser, varige funksjonsforstyrrelser og annen sykdom, mens økende alder hos mor øker risikoen for kromosomfeil hos barnet.

For å øke sjansen for graviditet ved IVF innføres oftest to befruktede egg i kvinnens livmor. Kvinner som søker hjelp for barnløshet og som blir gravide, er som regel eldre enn kvinner som ikke har problem med å bli gravid.

Ved vurdering av risiko for utviklingsavvik hos barn født etter ICSI er det viktig å skille mellom utviklingsavvik hos ICSI-barn som skyldes allerede kjente faktorer fra standard IVF (flerlinge-barn og mors alder) og de som kan knyttes til ICSI som *metode* eller til *genetiske faktorer* hos subfertile menn. Det er fortsatt uklart om injeksjonen av spermien inn i eggets cytoplasma kan indusere kromosomskade, og i hvilken grad spermier fra menn med genetisk betinget nedsatt sædkvalitet overfører den aktuelle kromosom- eller DNA-feilen til barnet og således øke andelen subfertile menn i befolkningen.

Arbeidsform og metode

En utredningsgruppe har i regi av Senter for medisinsk metodevurdering utført en kritisk og systematisk gjennomgang av vitenskapelig litteratur omkring skadevirkninger ved ICSI målt som utviklingsavvik hos fødte barn.

Den vitenskapelige litteraturen er identifisert ved søk i Medline, Embase, Cochrane Controlled Clinical Database Register, Cochrane Database of Systematic Reviews,

Health Technology Assessment (HTA) Database og ved håndسøk i relevante tidsskrifter, samt gjennomgang av referanselister i sentrale artikler.

Utredningsgruppen har vurdert tilgjengelig litteratur som sammenligner utviklingsavvik hos barn født etter ICSI med barn født etter IVF og/eller normalt fødte barn. Utviklingsavvik ble registrert i forhold til fem ulike endepunkt; medfødte misdannelser, vekstforstyrrelser, nevrologisk funksjonsavvik, kromosomfeil, og overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon. Risikoestimer for alvorlige medfødte misdannelser fra kontrollerte studier ble statistisk analysert i en kvantitativ metaanalyse.

Resultater

Det er gjennomført flere risikovurderinger av ICSI der ett eller flere utviklingsavvik inngår som endepunkt. Det finnes ikke resultater fra randomiserte kontrollerte studier; all publisert litteratur omfatter observasjonstudier (kohort studier og pasientserier).

Tretti studier utgjør dokumentasjonsgrunnlaget; 13 studier med godt definert kontrollgruppe og 17 med dårlig definert kontrollgruppe og dermed dårligere kvalitet. Studiene har en generell lav studiekvalitet med betydelig risiko for innslag av bias og konfundering, og dermed en sannsynlighet for at sammenhenger ikke er kausale. Foreliggende dokumentasjon har således svak eller dårlig beviskraft for alle endepunkt på utviklingsavvik.

Medfødte misdannelser er det eneste endepunktet der det foreligger et visst antall rimelig gode studier med systematisk registrering av *alvorlige* medfødte misdannelser i både studie- og kontrollgruppen. Resultater fra metaanalysen antyder at det totalt sett ikke er noen signifikant øket risiko for alvorlige medfødte misdannelser ved ICSI sammenlignet med annen IVF ($RR = 1.13$, $p = 0.06$). Overført til norske forhold viser beregninger at 13 ICSI-barn vil bli født hvert år med alvorlige misdannelser, en økning på halvannet barn per år dersom ICSI-barna hadde vært født med "normal" risiko for alvorlige misdannelser. Det er imidlertid ikke mulig å påvise øket risiko for noen spesifikke typer misdannelser med tilgjengelige data.

Dokumentasjonsgrunnlaget for de andre endepunktene – vekstforstyrrelser, nevrologisk funksjonsavvik, kromosomfeil og overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon – er basert på til dels få og svært heterogene studier. En kvalitativ gjennomgang av studiene i) viser at det er mangelfull dokumentasjon omkring pre- eller postnatale vekstforstyrrelser, ii) antyder ingen økning i nevrologiske og psykomotoriske funksjonsforstyrrelser, iii) avklarer ikke om ICSI gir økt forekomst av kromosomfeil generelt eller hos avkom når foreldrene har normale kromosomer, og iv) viser at mikrolelesjoner på Y kromosomet som genetisk årsak til nedsatt sædkvalitet overføres til neste generasjon.

Behov for forskning

Den systematiske litteraturgjennomgangen viser at det fremdeles foreligger behov for forskning innenfor fagområdet in vitro fertilisering og varianter av metoden (ICSI). Forskningsbehovet for ICSI omfatter alle de fem viktigste utviklingsavvik som angitt i denne rapporten.

Ytterligere forskning bør tilstrebe studier av høy kvalitet med sammenlignbare grupper, lang observasjonstid og komplett registrering av utfall i både studie- og kontrollgruppen. Randomisering av par der *kvinnen* er årsak til parets barnløshet til hhv. tradisjonell IVF og ICSI vil kunne besvare om ICSI-metoden *per se* øker risikoen for medfødte misdannelser og andre utviklingsavvik hos barnet. Kontrollerte studier som systematisk registrerer kromosomfeil hos foreldre og barn vil kunne belyse om en eventuell overrisiko ved ICSI skyldes genetiske faktorer knyttet til gruppen subfertile menn. Siden et betydelig antall ICSI-barn nå er nådd tidlige barneår, bør det gjennomføres gode studier der nevrologisk funksjonsavvik analyseres med valide testmetoder. Fravær av studier med pålitelige mål for vekstforstyrrelser (SGA) viser også behov for forskning omkring dette endepunktet. Etter hvert som valide risikomål fra gode studier publiseres bør det også stilles strengere kvalitetskrav ved inklusjon av data i fremtidige metaanalyser.

Utviklingsavvik som definert over, er relativt sjeldne utfall. Troverdige og presise risikoestimer krever systematisk registrering av utfall fra store pasient- eller populasjonsgrupper. I praksis vil dette ofte kreve komplette, kvalitetsikrede data basert på nasjonale fødsels- og misdannelsesregistre (nasjonale kohortstudier). Tilsvarende vil korrekt beregning av risiko for sjeldne, spesifikke misdannelser, eksempelvis hypospadi, kreve internasjonalt samarbeide for inklusjon av et tilstrekkelig antall pasienter (multisenterstudier).

Siden grunnlaget for gode oppfølgingsstudier baserer seg på korrekt og fullstendig registrering over en viss observasjonsperiode, vil første ledd for et norsk forskningsbidrag til fagfeltet være å etablere og/eller kvalitetssikre særskilte registre for ICSI og prospektiv oppfølging av svangerskap etter ICSI og annen assistert befruktning. Foruten å publisere norske erfaringer ved ICSI, kunne Norge ha som fremtidig mål å designe og gjennomføre prospektive kontrollerte studier med sterk beviskraft, eksempelvis kohortstudier med klart definerte kontrollgrupper.

Andre vurderingselementer

Meningene om, og i hvilken grad, prøverørsbehandling bør ha offentlig støtte har vært delte og skiftende. Behandlingen er kostbar. Kunstig befruktning koster opptil 40 000 kroner per behandling, hvorav hormonpreparatene utgjør en stor del av kostnadene. Mange par trenger både to og tre forsøk før behandlingen eventuelt gir et vellykket resultat. Full egenbetaling for IVF/ICSI ble innført 1. januar 2002. Politiske signaler tyder imidlertid på at egenbetalingen kan bli fjernet eller redusert.

ICSI faller inn under «Lov om kunstig befruktning» fra 1987 og «Lov om medisinsk bruk av bioteknologi» fra 1994. Sistnevnte lov forventes behandlet av Stortinget i inneværende år, og i den forbindelse vil ICSI som prøveordning bli evaluert. SMMs utredning av risiko for utviklingsavvik hos barn født etter ICSI vil stå sentralt ved en eventuell godkjenning av ICSI som behandlingsmetode.

Beslutning om offentlig støtte til ICSI har etiske implikasjoner. Barnløshet kan utløse dype savn blant dem det gjelder. Mye av debatten har vært om ufrivillig barnløshet er en sykdom og om det er en menneskerett å få barn. Innføring av ICSI representerer således en likestilling ved at metoden hjelper infertile menn. ICSI berører imidlertid viktige

problemstillinger knyttet til eugenikk og menneskeverd. De infertiles behov for å få barn må settes opp mot mulige utviklingsavvik hos barnet og en eventuell overført nedsatt sædkvalitet, samtidig som menneskeverdet til barn med avvik ikke svekkes.

Kommentar

Den systematiske litteraturgjennomgangen viser at kunnskapsgrunnlaget om eventuell overrisiko ved ICSI er basert på studier som i varierende grad er preget av metodologiske svakheter. Resultatene fra de fleste studiene er påvirket av at studie- og kontrollgruppen som sammenlignes er forskjellige med hensyn til kjente prognostiske faktorer (som flerlingebarn og mors alder) og mulig konfunderende variable. Andre metodeproblemer omfatter bias, ufullstendig registrering av utfall og begrenset observasjonstid.

Metaanalyser av observasjonsstudier har metodologiske begrensninger. Det er alltid en fare for å forsterke allerede eksisterende bias fra enkeltstudiene. Ingen av de inkluderte studiene er fullstendig beskyttet mot bias og andre feilkilder. Resultatene fra metaanalysen av alvorlige medfødte misdannelser bør derfor tolkes med forsiktighet.

Rapporten viser at forskningen ikke har fremskaffet valide data for utviklingsavvik hos barn født etter ICSI. Beslutningsgrunnlaget på dette punktet for videreføring av ICSI i Norge er således svakt. Kvalitetssikring av helsetjenestens IVF-aktiviteter for å ta rede på metodenes effekt og eventuelle skadevirkninger er viktige fremtidige føringer. Det kan synes nødvendig at godkjente institusjoner iverksetter en langsiktig oppfølgingsstudie av barn som fødes vha. ICSI og at annen klinisk forskning gjennomføres på området.

2. Mandat

Oppdrag

Intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI) er en variant av assistert befruktning kjent under den faglige betegnelsen in vitro fertilisering (IVF). Prosedyren for ICSI skiller seg fra standard IVF ved at én enkelt spermie injiseres i egget. Det har vært knyttet usikkerhet til metoden i forhold til mulige bivirkninger/senskader på barn født etter ICSI.

Sosial- og helsedepartementet (SHD) skulle evaluere ICSI som behandlingsmetode innen utgangen av 1999. Metoden har vært til behandling hos flere offentlige organer, bl.a. Bioteknologinemnda, Statens helsetilsyn og Den nasjonale forskningsetiske komité. Alle anbefalte at en eventuell godkjenning av ICSI, eller en utvidelse av prøveordningen, burde baseres på en fullstendig gjennomgang av vitenskapelig dokumentasjon. SHD anmodet derfor Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) våren 2000 om å utarbeide en metodevurdering av ICSI. Prøveordningen ble samtidig tillatt i ytterligere 3 år til utgangen av 2002.

Mandat

Etter dialog med SHD fastsatte Styringsgruppen ved SMM følgende mandat for utredningsgruppen:

- Foreta en systematisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjon av resultatene ved intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI), en form for in vitro fertilisering (IVF) ved mannlig subfertilitet, med hensyn til utviklingsavvik hos barna.
- I tillegg skal risikoen for overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon belyses.

Tolkning av mandat

Utredningsgruppen anså det som viktig at metodevurderingen favnet bredt. Utviklingsavvik ble inndelt i fem grupper og Tabell 2.1 oppsummerer utredningsgruppens forståelse av mandatet og hva utredningen skal fokusere på:

Endepunkt utviklingsavvik	Registrering av utfall
Medfødte misdannelser Medfødte misdannelser <u>uten</u> kjent kromosomfeil.	Individer Utviklingsavvik registreres hos <u>barne</u> umfanget ved ICSI. <i>Kommentar: Utviklingsavvik registrert hos foster ved fosterdiagnostikk og hos dødfødte barn inkluderes.</i>
Vekstforstyrrelser Vekstforstyrrelser intrauterint (foster) og i tidlige barneår.	For å belyse risiko for kromosomfeil inkluderes studier som registrerer kromosomfeil på <u>embryoet</u>.
Neurologisk funksjonsavvik Funksjonsforstyrrelser i tre kategorier: nevro-motorisk funksjonshemminger, psykisk utviklingshemning (mental retardasjon), og syn- og hørselsdefekter.	Vurdering av risiko for overføring av kromosomfeil generell og arvemessige årsaker til nedsett sædkvalitet krever registrering av kromosom- og/eller DNA-feil hos alle <u>foreldre og barn</u>. <i>Kommentar: Siden barn født etter ICSI ennå ikke er nådd befruktningsdyktig alder, kan risikoen for overføring av infertiltet bare diskuteres på teoretisk grunnlag.</i>
Kromosomfeil Kromosomfeil bekreftet ved kromosomanalyse.	Alvorlighetsgrad Alle utviklingsavvik registreres uavhengig av antatt alvorlighetsgrad.
Overføring av nedsett sædkvalitet til neste generasjon Forårsaket av kromosomfeil, mikrodelsjoner på Y-kromosomet eller enkeltgen-mutasjoner der disse er bekreftet ved kromosom- og/eller DNA-analyse.	Oppdagelsestidspunkt Utviklingsavvik registreres både før, ved og/eller etter fødsel. <i>Kommentar: Mange utviklingsavvik vil først bli oppdaget i tidlige barneår.</i>
	Observasjonstid Utviklingsavvik registreres gjennom hele observasjonstiden. <i>Kommentar: De ulike utviklingsavvik krever ulik oppfølgingsid for komplett registrering av utfall.</i>

Tabell 2.1. Definisjon utviklingsavvik og omfang for registrering av utfall

3. Bakgrunn

Behandling av ufrivillig barnløshet med IVF og ICSI

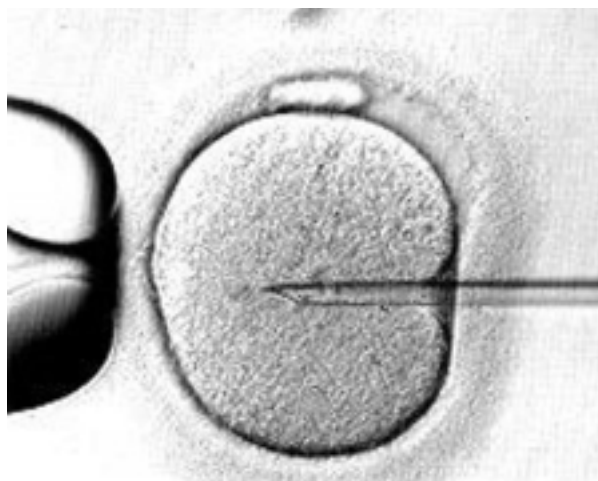
Ufrivillig barnløshet, infertilitet, defineres som ikke å ha oppnådd å bli gravid i løpet av ett års forsøk. Undersøkelser av infertilitet blant par i befruktningsdyktig alder angir en forekomst på mellom 10-13% (112, 67).

Det er tre hovedårsaker til infertilitet: 1) nedsatt sædkvalitet, 2) ødelagte eggledere, og 3) egglosningsforstyrrelser. Ufrivillig barnløshet forårsaket av svært dårlig sædkvalitet ble tidligere behandlet med inseminasjon av sæd fra fremmed giver (sæddonasjon). Ved ødelagte eggledere var kirurgisk behandling alternativet, men resultatene var ofte dårlige. Ved egglosningsforstyrrelser benyttes hormonbehandling eller kirurgi.

In vitro fertilisering (IVF), eller prøverørsbefruktning, ble først utviklet for par der årsaken til infertiliteten lå hos kvinnen. Fødselen av det første IVF-barnet i 1978 førte til betydelig økt interesse for infertilitet og reproduksjonsfysiologi (109). Det første barn i Norge ble født i 1984 (66). I Europa blir det født omtrent 40 000 barn per år alle IVF teknikker medregnet. Av omtrent 60 000 levende fødte barn i Norge per år er snaut to prosent unnfanget ved hjelp av IVF og liknende metoder, såkalt assistert befruktning. IVF-aktiviteten i Norge er på tilsvarende nivå som Sverige, mens Danmark har betydelig høyere aktivitet enn Norden forøvrig.

Bruk av IVF resulterte i frykt for økt hyppighet av medfødte misdannelser og andre utviklingsavvik selv om selve befruktningsprosessen foregår på normal måte. Publiserte studier viser noe varierende angivelse når det gjelder hyppigheten av misdannelser og kromosomfeil ved IVF (124,14,29). Nyere publikasjoner har konkludert at IVF-barn oftere har lav fødselsvekt samt visse former for nevrologisk funksjonsavvik sammenlignet med normalfødte barn (52,10).

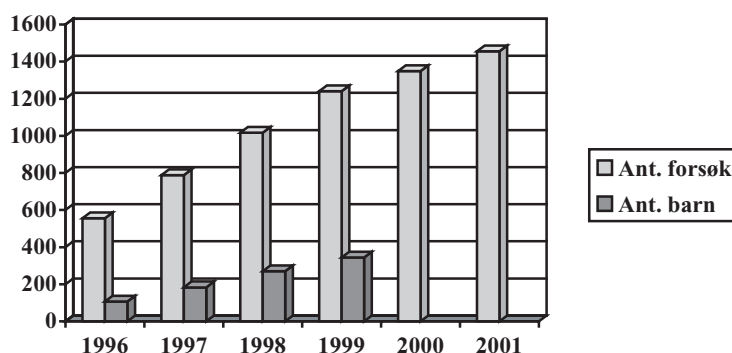
Tradisjonell IVF kan ikke brukes ved ufrivillig barnløshet forårsaket av betydelig nedsatt sædkvalitet. Derfor ble intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI) utviklet som et alternativ. Prosedyren ved ICSI er lik standard IVF bortsett fra selve befruktningen av egget. Ved ICSI velges det ut én enkelt spermie som injiseres direkte gjennom egghinnen og inn i eggets cytoplasma (Figur 3.1). Normalt isoleres sædcellen fra ejakulat. En videreutvikling av metoden består av uthenting av spermier fra testikler (testis) og bitestikler (epididymis).



Figur 3.1. Mikroinjeksjon av en spermie inn i et modent egg. Egget holdes fast i egghinnen (zona pellucida) med en pipette (til venstre på bildet) som er tilkopleet et sug. Injeksjonspipetten har perforert egghinnen og spissen står midt inne i eggets cytoplasma. Inne i pipetten ligger en enkelt spermie.

Det første ICSI-barn ble født i 1992 (91). I Norden er omtrent 10 000 barn født ved hjelp av metoden. I Norge ble ICSI-behandling først tillatt som prøveordning ved visse institusjoner fra 1.11.95*, men bare med spermier fra ejakulat. De første norske resultatene ble publisert i 1998 (115).

Fra metoden ble tatt i bruk årsskiftet 1995-96 har antall behandlingsforsøk økt jevnt og utgjør nå ca. 1/3 av alle IVF-forsøk i Norge. Figur 3.2 viser antall påbegynte ICSI-forsøk til og med 2001 og antall fødte barn som resultat av behandling i det samme året. I perioden 1996-1999 ble det født i underkant av 1000 barn ved hjelp av ICSI-metoden, og nærmere 2000 barn forventes nå å være født.



Figur 3.2. Antall påbegynte ICSI-forsøk og antall ICSI-barn født som resultat av behandlingen per år i Norge i tidsrommet fra 1996 - 2001. Tall for fødte barn foreligger ennå ikke for år 2000 og 2001.

* Rikshospitalet, Ullevål sykehus, Regionsykehuset i Trondheim, Regionsykehuset i Tromsø, Haukeland sykehus, Fylkessykehuset i Haugesund, Volvat medisinske senter og Røde Kors Klinikk AS

Standard utredning av infertilitet er påvisning av eggøsning, testing av om egglederne er åpne, og undersøkelse av sædprøve på konsentrasjon, bevegelighet og utseende av spermier. Ved lav spermiekonsentrasjonen (< 10 mill/ml) utføres kromosomanalyse. I senere tid er det også blitt vanlig å utføre DNA analyse for undersøkelse av mikrolelesjoner på Y kromosomet og mutasjoner i genet for cystisk fibrose (CF). Som regel vil man finne en sannsynlig årsak til barnløsheten og dermed gruppere parene til hhv. tradisjonell IVF eller ICSI i tilfeller hvor assistert befruktning synes hensiktsmessig. Årsaken til infertilitet er imidlertid ikke alltid kjent. Par hvor alt finnes tilsynelatende normalt utgjør omtrent 15% av parene som oppsøker hjelp ved infertilitet. Denne gruppen uforklarlig barnløse tilbys vanligvis først inseminasjonsbehandling med ektefelles/samboers sæd og deretter IVF. Hvis standard IVF gir få eller ingen befruktede egg vil ICSI kunne forsøkes.

I en normal spermiepopulasjon vil ca. 10% ha et avvikende kromosommønster, mens hyppigheten av kromosomfeil i modne egg er ca. 30%. Blant nyfødte generelt er imidlertid hyppigheten av kromosomfeil bare ca. 0,6%, og det skjer derfor et betydelig «frafall» i form av tidlige spontanaborter. Det samme gjelder for misdannelser som ikke er knyttet til kromosomfeil (89). Ved IVF er det en teoretisk fare for befruktning av egg med unormalt kromosommønster, og etter IVF har snaut 40% av befruktede egg en kromosomfeil (97). Det er uavklart om en eventuell overrisiko av kromosomfeil hos barn unnfanget ved IVF kan tilskrives genetiske faktorer hos foreldrene.

Ved befruktning av egget ved ICSI-metoden omgås kjente sperre- og seleksjonsmekanismer i befruktningsprosessen. Enkelte har fryktet at injeksjonen av spermien inn i eggets cytoplasma kan indusere kromosomskade. Siden en morfologisk vurdering av egg og spermier ikke kan selekttere ut kjønnsceller med unormalt kromosommønster, er faren for befruktning med kjønnsceller med kromosomfeil ytterligere økt ved ICSI. Blant menn med spermiekonsentrasjon < 10 mill/ml (azoospermi) vil inntil en fjerdedel av mennene ha en genetisk årsak til sin dårlige sædkvalitet, enten i form av en strukturell eller numerisk kromosomfeil (5-15%), eller en mindre defekt i Y kromosomet (mikrolelesjoner) (5-15%). En gutt født etter ICSI-behandling kan få overført de aktuelle kromosom- og DNA-feilene og dermed arve barnløshetsproblemet fra faren (120). Diagnostiske metoder som kromosom- og DNA-analyser kan imidlertid fange opp menn med unormalt kromosommønster og mikrolelesjoner på Y kromosomet, og dermed veilede menn for eventuell videre behandling.

Sammenlignet med standard IVF vil ICSI-metoden teoretisk kunne gi økt risiko for misdannelser, kromosomfeil og overføring av barnløshet til neste generasjon på grunn av to forhold:

- injeksjon av spermier med avvikende kromosom- og DNA-mønster (genetiske forhold).
- ”noe kan gå galt” ved at injeksjonen skader spindelapparatet eller andre intracellulære organeller som er essensielle for en normal befruktning (metode-spesifikke forhold).

Det er således knyttet usikkerhet i forhold til mulige utviklingsavvik på barn født etter ICSI. Vurdering av ICSI og risiko for utvikling av misdannelser samt kliniske erfaringer er tidligere beskrevet i norsk fagpresse (26).

Utviklingsavvik

Medfødte misdannelser

Medfødte misdannelser er kroppslige defekter som skyldes feilutvikling i løpet av fostertiden. En entydig inndeling av misdannelser i *alvorlige* og *mindre alvorlige* finnes ikke. De fleste studier klassifiserer alvorlige misdannelser som de som trenger operativ behandling og/eller har funksjonelle konsekvenser, og alt annet som mindre alvorlige misdannelser.

Denne inndelingen har imidlertid svakheter. For det første kan mindre alvorlige misdannelser som i seg selv ikke har noen alvorlig medisinsk eller kosmetisk konsekvens for barnet eksempelvis indikere annen alvorlig patologi. For det andre finnes det forskjellige alvorlighetsgrader av medfødte misdannelser, for eksempel hypospadi. I tillegg kan enkelte mindre alvorlige misdannelser ha sin årsak i kromosomfeil.

Forekomsten av medfødte misdannelser avhenger av en rekke forhold knyttet til registrering av utfall:

- klassifisering
- nøyaktighet ved diagnostikk
- registrering av antall barn med misdannelser eller antall faktiske misdannelser
- oppdagelsestidspunkt og observasjonstid

Det europeiske misdannelsesregisteret EUROCAT arbeider for en bedre samordnet registrering (43). EUROCAT har utarbeidet en liste over mindre alvorlige misdannelser som ikke blir registrert dersom de opptrer isolert, men som blir registrert dersom de opptrer sammen med andre og alvorlige misdannelser. Eksempelvis anbefaler EUROCAT at hypospadi kun registreres når urinrørsåpningen munner ut innenfor penishodet.

Vanligvis registreres medfødte misdannelser ved fødselen. Forekomst av misdannelser er imidlertid høyere tidligere i svangerskapet. En del fostre med alvorlige misdannelser vil spontanaborteres eller bli oppdaget ved fosterdiagnostikk og deretter aborteres. Misdannelser hos aborterte fostre og dødfødte barn vil bare bli registrert der det finnes systemer for dette. I tillegg vil mange misdannelser først oppdages i barneårene idet hyppigheten av alvorlige misdannelser ved 2-4 års alder er omtrent dobbelt så høy som ved fødselen. Fullstendig kartlegging av misdannelser vil således kreve definerte regler for inklusjon av fostre/barn og fastsatte registreringstidspunkter innenfor en lang observasjonstid.

I Norge registreres alle misdannelser påvist ved fødselen til Medisinsk Fødselsregister (MFR) (79). I tillegg skal alle svangerskap som avsluttes fra og med 16. svangerskapsuke meldes til MFR. I perioden 1990-98 var den totale forekomsten av misdannelser i Norge påvist ved fødselen 3,3% per år, mens forekomsten av misdannelser klassifisert som alvorlige var 2,3%.

Foruten ulik registreringspraksis påvirkes forekomsten av medfødte misdannelser av en rekke faktorer, f.eks.:

- Kromosomfeil
- Foreldrenes alder
- Flerlinger
- Arv

Medfødte misdannelser kan ha sin årsak i kromosomfeil. Risikoen for misdannelser knyttet til kromosomfeil i form av trisomier øker med økende alder hos mor.

Førstegangsfødende kvinner hos par som søker hjelp for ufrivillig barnløshet har oftere en høyere gjennomsnittsalder. Medfødte misdannelser forekommer oftere hos tvillinger enn hos enkeltfødte, særlig gjelder dette tvillinger av likt kjønn eller eneggede tvillinger (40).

Arvelige faktorer kan gi opphav til misdannelser. Mange hyppige medfødte misdannelser skyldes multifaktoriell arv der det foreligger en lett arvelig disposisjon og ofte helt ukjente miljøfaktorer. Andre mer sjeldne misdannelser kan skyldes såkalt enkel Mendelsk arvegang, der misdannelsen nedarves direkte fra en av foreldrene (dominant arv) eller der friske foreldre får barn med misdannelser som skyldes recessiv arv eller X-bundet arv.

Ved IVF er høy alder hos mor og flerlingesvangenskap typiske kjennetegn. Den høye andelen flerlinger blant IVF-barn skyldes at to eller flere befruktede egg som oftest innføres i kvinnens livmor. Enkelte studier har rapportert økt hyppighet av medfødte misdannelser også hos enkeltfødte IVF-barn. Det er således uklart om misdannelser hos IVF-barn kan knyttes til genetiske forhold hos pasientgruppen eller IVF-metoden *per se*.

Ved ICSI vil medfødte misdannelser kunne ha samme årsaksforhold som beskrevet for tradisjonell IVF. I tillegg vil genetiske forhold hos far teoretisk kunne representere en ytterligere risikofaktor.

Vekstforstyrrelser

Vekstforstyrrelser defineres som pre- og/eller postnatal veksthemning eller økt vekst. Vekt ved fødselen beskrives ofte som lav fødselsvekt (low birthweight, LBW) og veldig lav fødselsvekt (very low birth weight, VLBW). En vanlig benyttet definisjon av LBW er fødselsvekt < 2500 gram og VLBW som fødselsvekt < 1500 gram. For at fødselsvekt skal representere et valid mål på prenatal (intrauterin) vekstforstyrrelse, må imidlertid denne relateres til svangerskapets varighet. «Small for gestational age» (SGA) er det begrepet som best uttrykker intrauterin vekstforstyrrelse for utviklingsavvik.

En vanlig definisjon av SGA er fødselsvekt under 10 percentilen i forhold til svangerskapsvarighet (dvs. de 10% av barna med lavest fødselsvekt innen hver svangerskapsvarighetskategori). SGA defineres av og til som vekt under 2,5 percentilen eller svarende til to standardavvik under gjennomsnittsvekten for den aktuelle svangerskapsvarighet (vanlig i nordisk litteratur). Hvilken definisjon som benyttes vil derfor være bestemmende for graden av intrauterin vekstforstyrrelse. SGA brukes ofte synonymt med begrepet intrauterin veksthemning, men begrepene bør holdes adskilt. Et SGA barn er ikke nødvendigvis veksthemmet, og et veksthemmet barn trenger ikke å falle inn i kategorien SGA barn.

Lav fødselsvekt kan skyldes intrauterin veksthemning, eller at fødselen har funnet sted for tidlig - eller ofte begge deler. En rekke faktorer synes å være assosiert med for tidlig

fødsel og med intrauterin veksthemning. Disse faktorene er både genetiske, fysiologiske og omgivelsesbaserte. Ofte er det de samme faktorer som øker risikoen for såvel tidlig fødsel som intrauterin veksthemning.

Nevrologisk funksjonsavvik

Nevrologiske funksjonsavvik kan grovt inndeles i tre kategorier: Nevro-motoriske funksjonshemninger, mental retardasjon og syns- og hørselsdefekter.

Cerebral parese (CP) er den hyppigste blant nevro-motoriske funksjonshemninger og medfører oftest også mental retardasjon. CP er i all hovedsak resultatet av en hjerne-skade som opptrer før, under eller like etter fødselen, men CP ses også i forbindelse med cerebrale utviklingsavvik. Kort gestasjonsalder og lav fødselsvekt, ikke uvanlige kjennetegn ved tvillingsvangerskap, kan være medvirkende årsaker. Kromosomfeil er en hyppig årsak til mental retardasjon eksempelvis Downs syndrom. Prematuritet kan være årsak til syns- og hørselsdefekter.

IVF-barn behøver habiliteringskontakt oftere enn andre barn, har oftere CP-skade, kontrolleres oftere for mistenkt forsinket utvikling og har oftere synsskade (10,87,110). Den økte risikoen for de nevnte tilstander har imidlertid også sammenheng med høyere forekomst av flerlingesvangerskap, lav fødselsvekt og prematuritet. Dette er faktorer som trolig også spiller en rolle for den økte risiko som finnes blant enkeltfødte IVF-barn (10,87).

Ved ICSI vil mange nevrologiske utviklingsavvik således kunne tilskrives faktorer allerede kjent fra standard IVF.

Mange nevro- og psykomotoriske utviklingsavvik vil først kunne oppdages i barnets tidlige leveår eksempelvis ved skolealder. Fullstendig kartlegging av nevrologiske utviklingsavvik vil således kreve lang observasjonstid. Siden ICSI er en ny metode der de fleste fødte barn ennå ikke har nådd skolealder, er en eventuell økning av risiko for nevrologisk funksjonsavvik ved ICSI lite belyst i litteraturen.

Kromosomfeil

Kromosomfeil inndeles i to kategorier: de numeriske som skyldes feil i antall, og de strukturelle som skyldes for mye eller for lite kromosommateriale på det enkelte kromosom. Kromosomfeil innebærer vanligvis medfødte misdannelser og mental retardasjon. Unntak fra dette er feil i kjønnskromosomene X og Y samt balanserte kromosomfeil (se under).

Numeriske kromosomfeil er vanligvis trisomier eller monosomier. Av trisomiene er det bare trisomi 21 (Down syndrom), trisomi 18 og trisomi 13 som er forenlig med liv, mens monosomier bare er forenlig med liv når det gjelder mangel på kromosom X eller Y. Ved numeriske kromosomfeil er det vanlig at foreldrene har normale kromosomer, og kromosomfeilen er derfor normalt ikke nedarvet.

Strukturelle kromosomfeil omfatter translokasjoner og kan nedarves fra foreldre til barn. Ubalanserte translokasjoner innebærer at det er for mye eller for lite kromosommateriale og fører i de fleste tilfeller til medfødt misdannelse og psykisk utviklingshemning. Balanserte translokasjoner innebærer at det er normal mengde kromosommateriale og

fører derfor vanligvis ikke til sykdom. Noen balanserte kromosomfeil er imidlertid årsak til nedsatt fertilitet. Ved ubalanserte translokasjoner finner man enten normale foreldre (*de novo* translokasjon) eller at en av foreldrene har en balansert translokasjon.

Kjønnskromosomfeil er mindre alvorlige enn feil på autosomene. En av de hyppigste kjønnskromosomfeil er Klinefelter syndrom, som er menn med et ekstra X kromosom (XXY). Klinefelter syndrom forekommer hos ca. 1 av 1000 menn og er den hyppigste årsak til genetisk betinget infertilitet. Ved dette syndromet vil det vanligvis ikke finnes spermier i ejakulat. Symptomene ved Klinefelter syndrom varierer sterkt, og vil i noen tilfeller ikke bli oppdaget før mannen blir utredet for infertilitet. Siden menn med Klinefelter syndrom ikke har fått barn tidligere, finnes det lite systematisk kunnskap om kromosommønsteret hos barn av menn med dette syndromet. Den teoretiske risikoen for at barna skal få det samme syndromet er imidlertid lav (74,59).

Kromosomfeil forekommer hos noe under 1% av levendefødte, 5% av dødfødsler og 30-50% av spontanaborter. Påvisning av kromosomfeil gjøres ved kromosomanalyse som vanligvis krever celler som er i deling. Det finnes imidlertid nye teknikker (fluorescence in situ hybridisation, FISH analyse) der man kan undersøke kromosomene direkte i celler som ikke er i deling. Kromosomfeil kan oppdages allerede på *embryo*-stadiet før implantasjon av det befruktede egget ved genetisk preimplantasjonsdiagnostikk. Kromosomanalyse ved fostervannsprøve eller morkakeprøve kan benyttes for å identifisere eventuelle kromosomfeil hos *foster*. Etter fødsel kan *individet* undersøkes for kromosomfeil, vanligvis ved en blodprøve.

Utredning av infertilitet omfatter kromosomanalyse av mannen, eventuelt av paret, som ledd i genetisk veiledning for IVF- og ICSI-behandling. De kromosomfeil man finner vil normalt være av to hovedtyper: Klinefelter syndrom og balanserte kromosomfeil.

Ved påvist kromosomfeil hos foreldre er det vanlig praksis å tilby paret fosterdiagnostikk i form av fostervannsprøve og kromosomanalyse av fosteret. Kromosomanalyse på fosteret gjøres således bare der det er økt risiko for kromosomfeil. Siden fosterdiagnostikk har en risiko for abort på grunn av selve prøvetakingen, tar ikke alle imot dette tilbudet. En utelukkelse av kromosomfeil i tilfeller der fosteret ikke er kromosomundersøkt krever en kromosomanalyse i form av en blodprøve av det fødte barn. Selv om kromosomanalyser ikke rutinemessig utføres på alle fostre/barn, vil de fleste barn med kromosomfeil bli erkjent kort tid etter fødselen pga. misdannelser. Det er særlig feil ved kjønnskromosomene, som for eksempel Klinefelter syndrom, som vil bli oversett, fordi disse barna vanligvis ikke vil ha noen tegn på kromosomfeil ved fødselen.

Frekvens av påviste kromosomfeil avhenger således av en rekke forhold knyttet til registrering av utfall som tidspunkt for og omfang av kromosomanalyse. Kontrollerte studier med systematisk rapportering av kromosomfeil vil kunne belyse risiko for kromosomfeil generelt og om kromosomfeil skyldes genetiske forhold hos den spesielle pasientgruppen eller metode-spesikke forhold knyttet til selve mikroinjeksjonen. Registrering av kromosomfeil hos samtlige fødte barn vil belyse risiko for kromosomfeil i hhv. studie- og kontrollgruppe. Tilsvarende vil en systematisk registrering av kromosomfeil hos både foreldre og barn belyse risiko for kromosomfeil hos avkom når foreldrene har normale kromosomer (*de novo* kromosomfeil) og risiko for overføring av

kromosomfeil fra foreldre til avkom. I de fleste sammenhenger vil imidlertid en slik systematisk rapportering av kromosomfeil være etisk uakseptabelt.

Ved vurdering av risiko for å få barn med kromosomfeil er det viktig å skille mellom foreldre som har normale kromosomer, og derfor i utgangspunktet en lav risiko for å få barn med kromosomfeil, og foreldre som er bærere av balanserte kromosomfeil der det er en høy risiko for at barna arver en kromosomfeil. Siden mange par som henvises til IVF og ICSI er eldre, er det imidlertid viktig å påpeke at eldre kvinner har en øket risiko for å barn med trisomi.

Overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon

Nedsatt sædkvalitet kan være genetisk betinget. Overføring av mannlig infertilitet kan tilskrives ulike mekanismer.

- Klinefelter syndrom
- Balanserte kromosomfeil (fra far og/eller mor)
- Endringer i arvestoffet på Y kromosomet (mikrodelesjoner)
- Overføring av bæreregenskap for cystisk fibrose (genfeil)
- Andre mekanismer

Som nevnt over er det en lav teoretisk risiko for at barn av fedre med Klinefelter syndrom skal arve det samme syndromet (74,59).

Balanserte kromosomfeil nedarvet fra både mor og far kan forårsake nedsatt sædkvalitet. En fullstendig risikovurdering av overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon krever således kromosomanalyse av begge foreldre og avkommet.

Hos inntil en fjerdedel av menn med ekstremt nedsatt sædkvalitet (azoospermi) foreligger en arvemessig årsak, enten en kromosomfeil eller en genfeil i form av mikrodelesjoner i AZF-regionen på Y kromosomet (111). Ved bruk av ICSI, der disse menn gjøres fertile, vil dette kunne gi overføring av nedsatt sædkvalitet og mannlig infertilitet til neste generasjon. I tillegg vil mutasjoner i genet for cystisk fibrose (CFTR-genet) gi manglende utvikling av sædledere, CBAVD (congenital bilateral absence of vas deference), som gir infertilitet. Alle barn av en mann med cystisk fibrose vil bli arvebærere for sykdommen, men vil ikke bli syke dersom de ikke også arver et gen for cystisk fibrose fra moren. Andre teoretiske modeller for genetisk betinget infertilitet ved ICSI omfatter endret overføringsmekanisme av mitokondrielt DNA og metyleringsanomalier (avvik fra normalt metyleringsmønster) (37,78).

Mens påvisning av kromosomfeil krever en kromosomanalyse, krever påvisning av mikrodelesjoner en DNA-analyse der man leter etter forandringer i bestemte områder på Y kromosomet hvor slike forandringer er hyppige ved mannlig infertilitet. En normal DNA-undersøkelse kan derfor ikke utelukke at det finnes forandringer på Y kromosomet knyttet til infertilitet. Siden en sønn alltid arver sin fars Y kromosom, vil infertilitet knyttet til mikrodelesjoner *alltid* overføres til sønnene. Siden mikrodelesjoner på Y kromosomet som gir infertilitet sannsynligvis ikke kan nedarves ved naturlig befruktning, antas det at frekvensen av nye mutasjoner er høy (2).

Ved hjelp av matematiske modeller har man forsøkt å regne ut hvor stor økningen i forekomst av mikrodelesjoner på Y kromosomet kan bli ved anvendelse av ICSI (70,46).

Ved slike modeller må man blant annet anslå hvor mange menn med mik rodelesjon som vil benytte seg av ICSI. Hvis menn med mik rodelesjon får halvparten så mange barn som andre menn kan det føre til at antallet menn med mik rodelesjon vil bli fordoblet i løpet av 5-7 generasjoner, noe som altså innebærer en beskjeden økning i nærmeste fremtid.

På samme måte som kromosomfeil kan genfeil også påvises på embryo før implan- tasjon, på foster ved fostervanns- eller morkakeprøve og på født barn. Genfeil kan påvises i alle vev som inneholder cellekjerner. Frekvens av påviste mik rodelesjoner og spesifikke genfeil avhenger også av forhold knyttet til tidspunkt og omfang av DNA- analyse.

4. Litteratursøk og litteraturvurdering

Inklusjonskriterier

Identifikasjon av litteratur om ICSI og utviklingsavvik er basert på inklusjonskriterier som vist i Tabell 4.1. I tillegg til relevant pasientgruppe, intervensjon og hvilket utviklingsavvik som er studert (endepunkt) er det stilt krav til studiekvalitet (studiedesign).

Pasientgruppe Par som trenger assistert befruktning på grunn av nedsatt sædkvalitet eller hvor ordinære IVF-forsøk ikke har resultert i befruktede egg på tross av tilsynelatende normal sædkvalitet vurdert ved konvensjonelle parametre (konsentrasjon, bevegelighet og utseende av spermier).
Intervensjon - Intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI), ofte betegnet IVF med mikroinjeksjon eller kun mikroinjeksjon. - Mikroinjeksjon basert på sædceller fra ejakulat, samt mikroinjeksjon kombinert med uthenting av spermier fra testikler (testis) og bitestikler (epididymis). <i>Kommentar: Kun spermier fra ejakulat er tillatt benyttet i forbindelse med ICSI i Norge. Den internasjonale litteraturen inkluderer ofte data på spermier fra testikler og bitestikler i risikoanalysen hvilket vanskeliggjør en separat vurdering av spermier fra ejakulat. Utnedningsgruppen anser rapportering av skadeeffekter for alle ICSI varianter som sentral i diskusjonen om en mulig fremtidig utvidelse av ICSI-metoden i Norge.</i>
Utviklingsavvik - Medfødte misdannelser, vekstforstyrrelser, nevrologisk funksjonsavvik, kromosomfeil, og overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon. - ICSI-metodens tekniske egenskaper, slik som antall oppnådde befruktninger og graviditeter, og obstetriske utfall, slik som antall aborterte fostre, levende og dødfødte barn, der dette gir relevante data for tolkning av kliniske endepunkt - Alle alvorlighetsgrader av utviklingsavvik; alvorlige (major) og mindre alvorlige (minor) - Alle utviklingsavvik i hele observasjonstiden.
Studiedesign* - Systematiske oversikter: meta-analyser, Cochrane reviews og metodevurderinger (HTA-rapporter) - Primærstudier med kontroll- eller sammenligningsgruppe: - Eksperimentelle studier - Randomiserte kontrollerte kliniske studier - Pseudorandomiserte kontrollerte studier - Observasjonsstudier - Kohortstudier (kan baseres på registre) - Prospektiv kohortstudie med samtidig kontroll - Prospektiv kohortstudie med historisk kontroll - Historisk prospektiv kohortstudie - Kasus-kontroll studier - Epidemiologisk kartleggingsmetoder/prevalensstudier med element av sammenligning tilstede (sammenligningsgruppe) - Pasientserier - Registerstudier - Rapporter/registerdata med systematisk sammenligning av ICSI og definert kontrollgruppe. - Deskriptive registerdata fra Medisinsk fødselsregister kan benyttes som bakgrunnsinformasjon.
Øvrige inklusjonskriterier <u>Språk</u> - Artikler som har engelskspråklige abstrakter. - Norsk litteratur som for øvrig faller inn under inklusjonskriteriene. <u>Tidsperiode</u> - Fra og med 1988. <i>Kommentar: ICSI ble først tatt i bruk som IVF-metode i 1992, hvilket forklarer hvorfor litteratursøket begrenses i nedre tidsperiode.</i>

Tabell 4.1. Inklusjonskriterier for litteratur om ICSI og utviklingsavvik. * De ulike studietypene er rangert i et hierarki etter sin beviskraft, som gjenspeiler beskyttelse mot feilkilder.

Søkestrategi og identifisering

Et systematiske litteratursøk etter primærstudier og metaanalyser ble utført i følgende databaser:

- Medline
- Embase
- Cochrane Controlled Clinical Database Register (CCTR)

Spesifisert søkestrategi i Medline (Ovid per august 2001) er vist i Vedlegg 1. Et litteratursøk med tilsvarende søkestrategi ble utført i Embase (DIALOG) samt i Cochrane-databasen CCTR. Totalt ble 2167 referanser identifisert.

Ingen metaanalyser ble identifisert i litteratursøket. Supplerende håndsøk i relevante tidsskrifter og av referanselister i sentrale artikler, identifiserte ingen ytterligere referanser.

Det ble søkt etter systematiske litteraturoversikter i følgende databaser:

- INAHTA-databasen*
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)

Dette søket identifiserte 4 mulig relevante metodevurderingsrapporter fra sentra tilknyttet INAHTA:

- Health Council of the Netherlands (GR), 1996 (5).
- Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR), 1997 (65).
- Statens beredning för medisinsk utvärdering (SBU), 2000 (10).
- Center for Evaluering og MTV (CEMTV), 2001 (80).

Utredningsgruppen har ekskludert alle rapportene. Årsak for eksklusjon omfatter: i) oppsummeringen anses ikke å være oppdatert og benyttes kun som bakgrunnsinformasjon, ii) ingen separate ICSI data, og/eller iii) faller utenfor problemstillingen i denne metodevurderingen.

Ingen relevante systematiske oversikter ble identifisert i Cochrane-databasen.

Utredningsgruppens henvendelse til sentra/registre som kartlegger medfødte misdannelser etter varianter av IVF identifiserte to rapporter der resultater etter ICSI sammenlignes med relevant og definert kontrollgruppe (standard IVF), begge fra samme sentra:

- Assisted Conception Australia and New Zealand 1997 (63)
- Assisted Conception Australia and New Zealand 1998-1999 (64)

I tillegg ble en delrapport fra den svenske Socialstyrelsen som tar for seg nevrologiske funksjonsforstyrrelser hos barn født etter prøverørsbefruktning identifisert (87).

Rapporten beskriver nevrologiske utfall i tidsrommet frem til 1995 og omfatter derfor bare tradisjonell IVF. Denne rapporten er heller ikke relevant her.

Sortering

Abstrakter evt. titler ble vurdert av to eksperter uavhengig av hverandre (trinn 1).

* INAHTA = International Network of Agencies for Health technology Assessment

Fulltekstartikler ble bestilt for relevante abstrakt (enighet mellom eksperter) og for abstrakt det var uenighet om. I trinn 2 ble artikler i fulltekst vurdert av tre uavhengige eksperter (én ekspert fungerte som dommer ved uenighet mellom to eksperter). Artikler det var uenighet om ble diskutert i plenum hvor på utredningsgruppen ble enig om inklusjon eller eksklusjon for omfattende granskning i trinn 3 (totalt 45 artikler). Tabell 4.2 viser fordeling av referanser mellom de ulike trinnene og oppsummerer det systematiske litteratursøket.

Bibliografisk database	Antall referanser identifisert (trinn 1)	Vurderte artikler i fulltekst (trinn 2)	Grunnlag for litteraturgranskning (trinn 3)
Medline	2122 (2115 + 7)	398	44
Embase	45*	45	1
Cochrane (CCTR)	0	0	0
Totalt	2167	443	45

* Antall representerer unike Embase-referanser. Ytterligere 7 Embase-referanser viste seg også å være indeksert i Medline, men ikke identifisert ved søkestrategien vist i Vedlegg 1.

Tabell 4.2 Referanser identifisert ved systematisk litteratursøk og resultat av sortering av titler, abstrakter og fulltekstartikler etter relevans og kvalitet.

Litteraturgranskning

Alle artikler som danner grunnlaget for litteraturgranskningen (trinn 3) undergikk faktaregistrering og kritisk vurdering mht. studiens relevans, kvalitet og validitet. Et eget faktaregistrerings- og evalueringsskjema ble utarbeidet for dette formål (Vedlegg 2). Vurdering av intern validitet ble utført etter en generell «sjekkliste» for risikovurderinger modifisert etter Levine et al. 1994 (73). Femten av artiklene var irrelevante og/eller hadde uakseptabel lav kvalitet og ble derfor ekskludert (Vedlegg 4).

Tretti studier oppfylte de fastsatte inklusjons- og kvalitetskriteriene og utgjør faktagrunnlaget for rapporten.

Metodeproblemer

Ingen av de inkluderte arbeidene har eksperimentell design, men er basert på observasjoner og kartlegging. Studiedesign omfatter kohortstudier og pasientserier. Nasjonale kohortstudier basert på registre finnes også (registerstudier). Ingen arbeider er klassifisert som kasus-kontroll studie.

Ved vurdering av kvalitet og validitet av inkluderte studier er det i denne metodevurderingen spesielt lagt vekt på følgende elementer (Tabell 4.3):

Vurderingselement	Kriterier for rangering av kvalitet
Studiedesign	Prospektive studier har generelt en bedre design enn retrospektive. Alle kohortstudier klassifiseres som prospektive. Retrospektive pasientserier er oftest basert på prospektiv registrering av utfall.
Kontrollgruppe	<u>Relevans</u> IVF-gruppen er den mest relevante kontrollgruppen, selv om en sammenligning mot normalfødte barn også er av interesse. Foruten å være relevant er det lagt vekt på at kontrollgruppen er godt definert. En dårlig definert kontrollgruppe betegnes sammenligningsgruppe. <u>Samtidig versus historisk kontroll</u> Studier med samtidige kontroller har generelt en bedre kvalitet enn studier med historiske kontroller fra en tidligere tidsperiode. Kohortstudier inndeles i tre studietyper avhengig av om intervensjonen innledes i nåtid eller ble startet tilbake i tid og om kontrollgruppen er samtidig eller historisk (se Tabell 4.1).
Matching/justering	Studier som kontrollerer for kjente prognostiske og/eller mulig konfunderende faktorer (pasientrelaterte faktorer) har bedre studiekvalitet enn studier uten noen korrigering. Korrigering reduserer bidraget fra feilkilder og kan utføres ved matching (gjøre like) av studie- og kontrollgruppe før analyse og/eller ved justering av ulike variable i analysen. Studier der de enkelte pasienter i kontrollgruppen er selektert på basis av å være mest mulig like pasienter i studiegruppen (matchet kontroll) har generelt en bedre kvalitet enn studier som først justerer for kjente og mulig konfunderende faktorer i analysen. Ved ICSI er det aktuelt å kontrollere/korrigere for demografiske variabler, eksempelvis alder, kjønn, paritet og flerlingesvangerskap, og sosiodemografiske variabler, eksempelvis karakteristika som utdanning, yrke og opphavsland.
Pasientdata	Forskjeller i definisjoner av utviklingsavvik samt ulik oppfølging/omfang ved rapportering av utfall påvirker kvaliteten på pasientdata. Ufullstendig rapportering kan eksempelvis oppstå ved mer omfattende registrering av utfall i ICSI-gruppen enn i kontrollgruppen, alternativt ved en usystematisk registrering av utfall i begge grupper. Ulik registrering av utviklingsavvik i studie- og kontroll-/sammenligningsgruppe medfører redusert studiekvalitet.

Tabell 4.3. Spesifikke vurderingselementer for vurdering av kvalitet og validitet av inkluderte studier.

Feilkilder som kan påvirke utfallet av sammenligningen og medføre at forskningsresultatet tolkes feil eller ufullstendig kan i all hovedsak inndeles i systematiske feil («bias») og ukjente feil ("confounding"). For den vitenskapelige litteraturen i denne rapporten er følgende feilkilder sentrale:

- **Seleksjonsbias**
Skjevhet i seleksjonen oppstår når pasientene i gruppene som sammenlignes er forskjellige. Mangler ved kontrollgruppen er den vanligste årsak til seleksjonsbias. Systematiske forskjeller i gruppene kan motvirkes ved å justere for prognostiske og mulig konfunderende faktorer i den statistiske analysen.
- **Informasjons- eller deteksjonsbias**
Skjevhet i informasjon av utfall oppstår når registrering av utfall er mer omfattende i den ene gruppen, oftest studiegruppen. Studiedesign med «svak» kontrollgruppe er ofte beheftet med deteksjonsbias, fordi kontrollgruppen ikke har gjennomgått tilsvarende systematisk registrering av utfall. Varierende registreringspraksis som medfører systematiske forskjeller i utfallsvurderingen kan ikke rettes opp i den statistiske analysen.

- "Confounding"

En konfunderende faktor (confounding) er en forstyrrende, ukjent variabel som har relasjon både til eksposisjon og effektmålene. Konfunderende faktorer er pasientrelaterte og kan eksempelvis representere en oversett årsaksfaktor (ukjent prognostisk faktor). Studier kan kontrollere for mulig konfunderende faktorer i den statistiske analysen ved matching og/eller justering.

Gradering av kvalitet og validitet

De 30 inkluderte studiene ble inndelt i to kvalitetsklasser (A og B) etter kvalitetsvurdering av kontrollgruppen som beskrevet i Tabell 4.4.

Kvalitetsklasse	Studiekvalitet	Kontrollgruppe
A	Akseptabel	Relevant, godt definert
B	Akseptabel med visse reservasjoner	Dårlig definert / udefinert

Tabell 4.4. Prinsipp for sortering av inkluderte studier til kvalitetsklasser.

De to australske rapportene (63,64) har relevant kontrollgruppe (ICSI versus IVF), men siden pasientgruppene ikke er nærmere definert, ble rapportene ikke tatt med i kvalitetsklassifiseringen.

Dokumentasjonens troverdighet for *den enkelte studie* uttrykkes i *evidensnivå* ("level of evidence"). Graderingen gjenspeiler hvor godt studien er beskyttet mot systematiske feil og konfunderende faktorer. Graderingssystemet, utarbeidet etter mal fra Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (53), baserer seg på besvarelse av sjekklisten (Vedlegg 2), påfølgende rangering av kvalitet (++ , + og -) med resulterende gradering av evidensnivå i fire nivåer (1-4) (Vedlegg 3). Dokumentasjon gradert til evidensnivå 1 har høy beviskraft, mens dokumentasjon gradert til evidensnivå 4 har lav beviskraft.

Oppsummering og syntese av litteratur

Tabell 4.5 klassifiserer de inkluderte studiene mht. kvalitetsklasse, studiedesign, angivelse av utviklingsavvik, omfang av utfallsregistrering, og evidensnivå.

- Kvalitetsklasse og studiedesign

Alle 13 studier klassifisert til kvalitetsklasse A er kohortstudier. Sytten studier er klassifisert til kvalitetsklasse B, hvorav 13 er pasientserier. Fire studier i kvalitetsklasse B er kohortstudier, men siden kontrollgruppen har visse mangler ved seg og/eller studien på annen måte er dårlig gjennomført, har ikke disse kohortstudiene nådd opp til beste kvalitetsnivå.

- Endepunkt

Utfall som representerer primært endepunkt og/eller rapporteres komplett/systematisk er markert med uthevet x (X). i Tabell 4.5. Medfødte misdannelser som primært og systematisk rapportert endepunkt er angitt i 9 studier i kvalitetsklasse A og 12 studier i kvalitetsklasse B. Av ni studier som oppgir å ha vekstforstyrrelser som endepunkt er det kun én studie i kvalitetsklasse A som har komplette data vedrørende vekstforstyrrelser (SGA). Det foreligger data om nevrologisk funksjonsavvik i åtte publiserte arbeider, hvorav fem studier i kvalitetsklasse A rapporterer nevrologiske

funksjonsavvik systematisk. I tillegg er det tre studier som mangler data på nevrologisk funksjonssvik til tross for at dette er beskrevet som endepunkt i artikkelen. Data på kromosomfeil er registrert i 19 publiserte studier, men i bare fem studier er det utført kromosomanalyse på hele materialet, hvorav tre studier er i kvalitetsklasse A. I to av disse er kromosomanalyse utført på embryoer og ikke på fødte barn. Overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon er primært endepunkt i to studier tilhørende kvalitetsklasse B, men problemstillingen belyses i ytterligere tre studier der kromosomfeil er endepunkt. Utfall som ikke representerer primært endepunkt og/eller er ufullstendig eller usystematisk rapportert er markert med liten x (x) i Tabell 4.5.

- Evidensnivå
Dokumentasjonen for studier i kvalitetsklasse A og kvalitetsklasse B ble gradert til hhv. evidensnivå 2+ og evidensnivå 3.

En samleanalyse av de inkluderte studiene (Tabell 4.5) ble utført både *kvalitativt* og *kvantitativt*.

Kvalitativ samleanalyse

Det er foretatt en kvalitativ analyse med påfølgende styrkegradering av den samlede evidens. Uttrykket *evidensstyrke* ("strength of evidence") beskriver den grad av sikkerhet vi kan ha for at det samlede effektestimatet er korrekt. Gradering av evidensstyrke i fire nivåer (A-D) ble utført etter modell fra det skotske nettverket SIGN (53) (Vedlegg 3). Mens samlet dokumentasjon med evidensstyrke A har høy beviskraft, har dokumentasjon gradert til evidensstyrke D dårlig eller ingen beviskraft.

Kvantitativ samleanalyse - metaanalyse

Det er også utført en kvantitativ samleanalyse (metaanalyse) der risikomål fra kontrollerte enkeltstudier med akseptabel kvalitet (kvalitetsklasse A) ble slått sammen og analysert statistisk. Metaanalyse fordrer studier med kontrollgruppe. De 13 studiene i kvalitetsklasse A danner derfor utgangspunktet for eventuelle metaanalyser.

Det er foretatt en rekke metodologiske vurderinger (bl.a. heterogenitet). Den eneste typen utfall det foreligger et visst antall rimelig gode studier for er medfødte misdannelser. Denne kategorien er imidlertid også svært heterogen. Samlet risikoestimat ble derfor beregnet for *alvorlige* medfødte misdannelser inklusive kromosomfeil der dette var angitt (hovedsakelig Downs syndrom). Siden materialet fra Sutcliffe et al. 1999 (113) inngår i Sutcliffe et al. 2001 (114), og Bonduelle et al. 1995 (19) inngår i Aytoz et al. 1999 (8), ekskluderes disse to studiene fra metaanalysen. Syv studier danner således grunnlaget for hovedanalysen.

Registreringen av alvorlige medfødte misdannelser er systematisk utført både i ICSI- og IVF-gruppen i det australske misdannelsesregisteret, og gruppene antas derfor å være sammenlignbare. Registeret antas å ha høy kvalitet, og det er derfor valgt å utføre metaanalyse med data fra de to australske rapportene.

Tabell 4.5 viser studier og rapporter som ble inkludert for metaanalyse.*

*Metaanalyse er basert på programmet Metan i statistikkpakken STATA (108). Der de tilgjengelige antallene for en kategori var svært små, ble det gjort metaanalyse basert på såkalte eksakte metoder for stratifiserte data ved hjelp av statistikkpakken StatXact (36).

I tillegg er det innhentet data for separate metaanalyser av følgende spesifikke alvorlige misdannelser:

- hypospadi (urinrørsdefekt)
- leppe-/ganespalte
- nevrallrørsdefekt (NTD)
- hjertemisdannelser
- atresier
- klumpfot og andre ekstremitetsmisdannelser

Kvalitetsklasse A									
Studie *	Studiedesign	Medfødte misdannelser	Vekstforstyrrelser	Nevrologisk funksjonsavvik	Kromosomfeil	Overføring infertilitet	Evidensnivå**	Meta-analyse	
Aboulghar et al. 2001 (1)	Kohortstudie				X		2+		
Aytoz et al. 1999 (8)	Kohortstudie	X	X Ikke kompl.data		X Ufullst.rapport.		2+	Ja	
Bider et al. 1999 (16)	Kohortstudie	X					2+	Ja	
Bonduelle et al. 1995 (19)	Kohortstudie	X	X Ikke kompl.data	X Ikke prim.endepunkt	X Ufullst.rapport.		2+		
Bonduelle et al. 1998 (22)	Kohortstudie			X			2+		
Bowen et al. 1998 (27)	Kohortstudie	X	X Ikke kompl.data	X			2+	Ja	
Ericson and Källen 2001 (42)	Kohortstudie	X			X Ufullst.rapport.		2+	Ja	
Gianaroli et al. 2000 (49)	Kohortstudie				X (embryoer)		2+		
Govaerts et al. 1998 (50)	Kohortstudie	X	X		X Ufullst.rapport.	X Belyses	2+	Ja	
Munne et al. 1998 (85)	Kohortstudie				X (embryoer)		2+		
Sutcliffe et al. 1999 (113)	Kohortstudie	X		X			2+		
Sutcliffe et al. 2001 (114)	Kohortstudie	X		X			2+	Ja	
Van Golde et al. 1999 (121)	Kohortstudie	X	X Ikke kompl.data	X	X Ufullst.rapport.		2+	Ja	
Kvalitetsklasse B									
Studie *	Studiedesign	Medfødte misdannelser	Vekstforstyrrelser	Nevrologisk funksjonsavvik	Kromosomfeil	Overføring infertilitet	Evidensnivå		
Anonymous 1998 (6)	Pasientserie	X			X Ufullst.rapport.		3		
Aytoz et al. 1998 (7)	Pasientserie		X Ikke kompl.data				3		
Bonduelle et al. 1996 (20)	Pasientserie	X	X Ikke kompl.data	X Ufullst.rapportering	X Ufullst.rapport.		3		
Bonduelle et al. 1996 (21)	Pasientserie	X	X Ingen data	X Ufullst.rapportering	X Ufullst.rapport.		3		
Bonduelle et al. 1998 (23)	Pasientserie	X	X Ikke kompl.data	X Ingen data	X Ufullst.rapport.		3		
Bonduelle et al. 1999 (24)	Pasientserie	X		X Ingen data	X Ufullst.rapport.		3		
Causio et al. 1999 (31)	Pasientserie				X Belyses		3		
Cram et al. 2000 (35)	Pasientserie					X	3		
Kent-First et al. 1996 (68)	Kohortstudie					X	3		
Kurinczuk and Bower 1997 (71)	Kohortstudie	X			X Ufullst.rapport.		3		
Loft et al. 1999 (75)	Pasient serie	X			X Ufullst.rapport.		3		
Ludwig et al 1999 (76)	Pasientserie	X		X Manglende data			3		
Palermo et al. 1996 (92)	Kohortstudie	X					3		
Palermo et al. 2000 (93)	Pasientserie	X			X Ufullst.rapport.		3		
Porcu-Buisson et al. 2001 (98)	Pasientserie	X			X Ufullst.rapport.		3		
Testart et al 1996 (116)	Pasientserie				X	X Belyses	3		
Wennerholm et al. 2000 (123)	Kohortstudie	X					3		
Rapport *	Studiedesign	Medfødte misdannelser	Vekstforstyrrelser	Nevrologisk funksjonsavvik	Kromosomfeil	Overføring infertilitet	Evidensnivå	Meta-analyse	
Hurst et al. 1999 (63)	Deskriptiv registerdata	X					ND	Ja	
Hurst and Lancaster 2001 (64)	Deskriptiv registerdata	X					ND	Ja	

*Tabell 4.5. Klassifisering av inkluderte studier/rapporter mht. kvalitetsklasse, studiedesign, angivelse av utviklingsavvik, omfang av utfallsregistrering, evidensnivå og inklusjon for kvantitativ metaanalyse. Primære endepunkt med komplette data er markert med uthevet X. Utfall som er ufullstendig og på annen måte ikke komplett rapportert er markert med liten x med påfølgende forklaring. Forkortelser: kompl.=komplette, prim.=primært, ufullst.=ufullstendig. *Se referanseliste for fullstendig referanse. **Vedlegg 3.*

5. Oppsummering og resultater

Evidenstabellene som oppsummerer studiene som inngår i vurderingen gis i Vedlegg 5. I dette kapitlet oppsummeres hovedfunnene for hvert utviklingsavvik, en samleanalyse (syntese) samt en kort omtale av 2 studier som er publisert i 2002.

Oppsummering – kvalitativ samleanalyse

Medfødte misdannelser

Tjueen arbeider inneholder opplysninger om medfødte misdannelser (Tabell 4.5). De fleste studiene har gruppert misdannelsene som ”major” og ”minor” som uttrykk for alvorlighetsgrad.

Ni av studiene har en definert kontrollgruppe (barn født etter standard IVF og/eller etter naturlig befruktning). Tabell 5.1 oppsummerer resultater fra studiene ved å angi totalt antall misdannelser samt antall misdannelser klassifisert som alvorlige og mindre alvorlige i hhv. ICSI- og kontrollgruppe.

Studie *	ICSI				Kontroll				
	Antall fødte	Antall misdannelser	Alvorlig	Mindre alvorlig	Type	Antall fødte	Antall misdannelser	Alvorlig	Mindre alvorlig
Bonduelle et al. 1995 (19)	130	22 (16,9)	4 (3,1)	18 (13,8)	IVF	130	27 (20,8)	6 (4,6)	21 (16,2)
Govaerts et al. 1998 (50)	141	4 (2,8)			IVF	126	3 (2,4)		
Bowen et al. 1998 (27)	89	4 (4,5)			IVF & normalt unnfanget	84 & 80	3 (3,6) & 4 (5,0)		
Aytoz et al. 1999 (8)	277		7 (2,5)		IVF	417		15 (3,6)	
Bider et al. 1999 (16)	102	3 (2,9)			IVF	132	2 (1,5)		
Sutcliffe et al. 1999 (113)	123	20 (16,3)	6 (4,9)	14 (11,4)	Normalt unnfanget	123	14 (11,4)	5 (4,1)	9 (7,3)
Van Golde et al. 1999 (121)	120	2 (1,7)			IVF	132	4 (3,0)		
Ericson and Källen 2001 (42)	1652	165 (10,0)	109 (6,6)	56 (3,4)	IVF	7523	559 (7,4)	381 (5,1)	178 (2,3)
Sutcliffe et al. 2001 (114)	208	32 (15,4)	10 (4,8)	22 (10,6)	Normalt unnfanget	221	24 (10,8)	10 (4,5)	14 (6,3)

Tabell 5.1. Studier med definert kontrollgruppe (kvalitetsklasse A) som rapporterer medfødte misdannelser, sortert etter publikasjonsår. Misdannelsesfrekvens (%) i parentes. *Se referanseliste for fullstendig referanse.

Tolv av studiene har dårlig definert kontrollgruppe eller ingen kontrollgruppe med henvisning til data fra nasjonale registre eller tidligere publiserte studier. Tabell 5.2 beskriver studienes resultater ved å angi totalt antall misdannelser samt misdannelser klassifisert som alvorlige og mindre alvorlige misdannelser hos barn født etter ICSI.

Studie *	Antall fødte	Antall misdannelser.	Alvorlig	Mindre alvorlig
Bonduelle et al. 1996 (21)	423	101 (23,8)	14 (3,3)	87 (20,5)
Bonduelle et al. 1996 (20)	877	139 (15,8)	23 (2,6)	116 (13,2)
Palermo et al. 1996 (92)	578	15 (2,6)	9 (1,6)	6 (1,0)
Kurinczuk and Bower 1997 (71)	420	34 (8,1)	31 (7,4)	3 (0,7)
Anonymous 1998 (6)	807	17 (2,1)		
Bonduelle et al. 1998 (23)	161	18 (11,1)	4 (2,4)	14 (8,7)
Loft et al. 1999 (75)	730	29 (3,9)	20 (2,7)	9 (1,2)
Ludwig et al. 1999 (76)	267	(14,9)	(3,4)	(10,5)
Bonduelle et al. 1999 (24)	1987	67 (3,4)		
Palermo et al. 2000 (93)	2059	34 (1,7)	18 (0,9)	16 (0,8)
Wennerholm et al. 2000 (123)	1008	87 (7,6)	47 (4,7)	40 (2,9)
Porcu-Buisson et al. 2001 (98)	111	7 (6,3)		

Tabell 5.2. Studier med dårlig eller udefinert kontrollgruppe (kvalitetsklasse B) som rapporterer medfødte misdannelser, sortert etter publikasjonsår. Misdannelsesfrekvens (%) i parentes. *Se referanseliste for fullstendig referanse.

To australske rapporter som angir hyppigheten av alvorlige misdannelser ved IVF og ICSI til og med 1997 (63) og for 1998 (64) er også inkludert som faktagrunnlag. Registerdata fra Australia er oppsummert i Tabell 5.3.

Rapport *	ICSI		Kontroll		
	Antall fødte	Antall alvorlige misdannelser	Type	Antall fødte	Antall alvorlige misdannelser
Hurst et al. 1999 (63)	4237	118 (2,8%)	IVF	20376	529 (2,6%)
Hurst and Lancaster 2001 (64)	1830	31 (1,7%)	IVF	1951	44 (2,3%)

Tabell 5.3. Registerdata som rapporterer medfødte misdannelser, sortert etter publikasjonsår. Misdannelsesfrekvens (%) i parentes. *Se referanseliste for fullstendig referanse.

Flere av Bonduelle's arbeider inneholder tidligere publiserte data, men med noe forskjellige vinklinger i hvert arbeide (8,19,20,21,23,24). Oppdatering av materiale fra samme forskergruppe gjelder også to arbeider fra Storbritannia (113,114). I tillegg inngår Wennerholm's materiale (123) i studien til Ericson og Källen (42). Kurinczucs arbeide (71) er en rekalkulering av data fra en tidligere publisert belgisk studie (21).

Forekomsten av alvorlige misdannelser hos ICSI-barna var 2,5-6,6% mot 3,6-5,1% i kontrollgruppen (Tabell 5.1). Mindre alvorlige misdannelser fantes hos 3,4-13,8% i ICSI-gruppen mot 2,3-16,2% hos kontrollene.

De kontrollerte studiene varierer mht. sammenligningsgruppe, oppdagelsestidspunkt og observasjonstid. Av syv studier med standard IVF som kontrollgruppe oppgir tre studier forekomst av misdannelser rundt fødselstidspunktet. Ingen av arbeidene fant noen statistisk signifikant forskjell i total forekomst av misdannelser (50,121,16). En av studiene (16) analyserte bare nyfødte flerlinger.

Fire studier, som sammenligner ICSI versus IVF, fulgte barna i inntil 2 år etter fødselen (19,27,8,42). Et av arbeidene, en svensk kohortstudie, er basert på nasjonale registre og representerer det største materialet vurdert i denne rapporten (42). Studien viser en statistisk økt risiko for hypospadi i ICSI-gruppen. I to studier som undersøkte barn ett år etter fødselen ble det ikke funnet noen signifikant forskjell i misdannelsesfrekvens mellom gruppene (27,8). En studie fant ingen forskjell i misdannelsesfrekvens mellom tilbakesetting av ferske embryo versus nedfrosne/tinte embryo etter ICSI (8).

Tre kontrollerte studier har sammenliknet misdannelsesfrekvens mellom barn etter ICSI og normalt unnfangede barn med en oppfølging til 1-2 års alder (27,113,114). I to arbeider ble bare barn fra enkeltsvangerskap inkludert (113,114). Alle tre studier konkluderte med at det ikke var noen forskjell i forekomsten av alvorlige misdannelser mellom barn i ICSI- og kontrollgruppen. To av studiene (113,114) antyder imidlertid en økning (ikke signifikant) av mindre alvorlige misdannelser blant ICSI-barna.

Forekomsten av misdannelser i de tolv studiene uten noen adekvat sammenlikningsgruppe (Tabell 5.2) varierer mellom 1,7% og 23,8%, hvorav alvorlige misdannelser varierer mellom 0,9% til 4,7%.

To arbeider i Tabell 5.2 fortjener nærmere omtale. Den ene studien (92) skiller seg ut ved å rapportere en signifikant lavere forekomst av misdannelser i ICSI-gruppen enn kontrollgruppen (IVF). Forklaringen for dette er trolig en intensiv fosterdiagnostikk der det ikke redegjøres for alle prenatale diagnoser og induserte aborter.

I den andre studien (71) ble forekomsten av misdannelser fra en tidligere publisert belgisk studie (21) rekalkulert og sammenliknet mot misdannelsesfrekvensen i det vestaustralske misdannelsesregisteret. I den belgiske studien ble det benyttet et klassifiseringssystem som bare registrerer misdannelser påvist i løpet av de 28 første levedager. Dette valget av klassifiseringssystem kan ha resultert i en underrapportering av alvorlige misdannelser. Utredningsgruppens vurdering er at både rapporteringssystemene og populasjonene som sammenlignes er så forskjellige at det ikke bør gjøres noen direkte sammenligninger mellom dem.

Oppsummering – medfødte misdannelser

De fleste studier har middels kvalitet/validitet. Bare én studie (42) påviser en liten, men signifikant økt risiko for hypospadi. Resultatene i denne studien må vektlegges høyt fordi flere fødte barn er undersøkt i denne ene studien enn i de andre kontrollerte studiene til sammen. Registerdataene fra Australia (63,64) viser ingen forskjell i misdannelsesfrekvens ved ICSI og IVF. De studiene som sammenliknet forekomsten av alvorlige misdannelser ved ICSI mot normalt unnfangede barn viste ingen forskjell.

Vekstforstyrrelser

Kun en kohortstudie oppgir lav fødselsvekt relatert til svangerskapsvarighet dvs. som small for gestational age (SGA) (Tabell 4.5). Denne studien er derfor det eneste arbeidet som rapporterer komplette data om vekstforstyrrelse prenatalt (50). Det ble ikke funnet

signifikant forskjell på forekomst av SGA hverken blant enkeltfødte eller tvillinger etter ICSI og IVF (1,5% i begge grupper for enkeltfødte, ICSI 11,8% vs. IVF 7,4% for tvillinger). Tallmaterialet er imidlertid svært lite med liten statistisk styrke.

Ingen inkluderte arbeider oppgir data på eventuelle vekstforstyrrelser i de første leveår.

Oppsummering - vekstforstyrrelser

Det er mangelfull dokumentasjon på vekstforstyrrelser av foster og barn i tidlige barneår. En studie med akseptabel kvalitet/validitet som studerte intrauterin vekstretardasjon viste ingen forskjell i SGA mellom ICSI- og IVF-gruppen.

Nevrologisk funksjonsavvik

Det foreligger data om nevrologisk funksjonsavvik i åtte publiserte arbeider (Tabell 4.5). Seks studier har en definert kontrollgruppe hvorav fem studier har nevrologisk funksjonsavvik som eneste eller primære endepunkt (22,27,113,114,121). Tre studier som har dårlig eller udefinert kontrollgruppe har ufullstendig eller manglende rapportering for dette endepunktet (20,21,76).

De åtte studiene rapporterer nevrologiske tilstander og psykomotorisk utvikling. Ingen av arbeidene har undersøkt syns- og hørselsdefekter. Resultatet av utviklingen blant ICSI-barn er sammenstilt i Tabell 5.4 og Tabell 5.5.

Studie *	ICSI (antall)	Kontrollgruppe (antall og type)	Alder ved undersøkelse	Måleinstrument	Resultat: ICSI vs Ktr
Van Golde et al. 1999 (121)	120	132 IVF	6-18 mnd.	Catalan Developmental Scale	3,4% vs 2,4%
Sutcliffe et al 1999 (113)	123	123 matchede, naturlig unnfangete barn	12-24 mnd. (gj.snitt alder: 17 mnd.)	Griffiths Mental Developmental Score (normal = 100)	101 vs 102
Sutcliffe et al. 2001 (114)	208	221 matchede, naturlig unnfangete barn	12-24 mnd.	Griffiths Score, jfr ovenfor	"Likt utfall" dvs. gj.snittlig kvotient = 98,69
Bonduelle et al. 1995 (19) **	130	130 IVF, matchet for alder	a) 0-2 mnd. b) 12 mnd. c) planlagt senere, men ikke gjennomført	a+b) Nevrologisk status og psykomotorisk test (utført av pediater)	a) 2 hos ICSI-barn vs 0 IVF-barn b) Data ikke analysert pga lite antall
Bonduelle et al. 1998 (22)	201	131 IVF	22-26 mnd. Uten korrigering for gestasjonsalder	Bayley Scale of Infant Development	a) Median avvik (95% CI): (0,11 - 4,87) vs (-1,64 - 3,42) b) Gj.snittlig avvik (95% CI): (-1,22 - 4,2) vs (-1,37 - 2,86)
Bowen et al. 1998 (27)	92	a) 86 IVF b) 82 naturlig unnfangete barn	1 år	Mental Developmental Index (MDI) (Fra Bayley Scale of Infant Development)	Sign lavere MDI for ICSI sm.lignet med begge de to andre kat., spesielt for gutter

*Tabell 5.4. Studier med definert kontrollgruppe (kvalitetsklasse A) som rapporterer nevrologiske og psykomotoriske utfall. *Se referanseliste for fullstendig referanse.*

***Ufullstendig rapportering.*

Studie *	ICSI (antall)	Sammenligning	Alder ved oppfølging	Måleinstrument	Resultat
Bonduelle et al. 1996** (20)	877	Registerdata (Belgia)	a) 2 mnd. (n =700; 70%) b) 1 år/2 år (n=194; 22%)	a) Medisinsk / psykomotorisk utvikling b) Nevrologisk / psykomotorisk utvikling (Bayley test)	a) 2,5% avvik b) "Andel m/avvik red."
Ludwig et al. 1999 (76)	227	Populasjonsdata fra to tyske regioner	Ved fødsel	Nevrologisk funksjonsavvik ved fødsel	"Samme som bakgrunns-populasjon"

*Tabell 5.5. Studier med dårlig eller udefinert kontrollgruppe (kvalitetsklasse B) der nevrologiske og psykomotoriske utfall er ufullstendig rapportert. *Se referanseliste for fullstendig referanse. **De fleste barna var ikke nådd 2 års alder på tidspunkt for publisering.*

De inkluderte studiene er heterogene; oppfølgingen av barna foregikk ved ulike alderstrinn, det er forskjell i hvem ICSI-barna ble sammenlignet med, og studiene måler utfall ved hjelp av ulike evalueringsmetoder. Flere av studiene har ufullstendig rapportering ved evalueringstidspunktet. To studier (20,113) er subpopulasjoner av senere arbeider fra samme forskergruppe (22,114).

Barna er bare undersøkt i løpet av de to første leveår. Det foreligger ingen systematisk studie av ICSI-barn ved skolealder eksempelvis for å se om deres leseferdigheter er nedsatt.

Som måleinstrument er det hovedsaklig benyttet «Griffiths mental developmental score» (113,114) og varianter av «Bayley's scale of infant development» (27,22). En studie som videreutviklet den originale «Bayley's scale» i form av en «Mental developmental index», MDI, fant at ICSI guttebarn hadde en signifikant lavere MDI både når de ble sammenlignet med IVF-barn og naturlig unnfangete barn (27). En oppfølgingsstudie der Bayley's test var tilpasset et alderstrinn på 22-26 måneder fant ingen forskjell i nevrologiske utfall mellom ICSI- og IVF-barna. (22). I et av de andre arbeider fra Bonduelle et al. (19) er det anført at barnas nevrologiske status ved fødsel var lik i ICSI- og IVF-gruppen. En studie som brukte en egen skala utviklet for barn i Catalonia i Spania fant samme forekomst av somatiske og mentale utviklingsavvik blant ICSI- og standard IVF-barn (121).

To studier med ufullstendig utfallsrapportering (20,76) anfører at det var samme forekomst av nevrologiske funksjonsavvik i ICSI-gruppen som i bakgrunnspopulasjonen, men er ikke belagt med opplysninger om evalueringsmetode eller data.

Oppsummering – nevrologisk funksjonsavvik

Med ett unntak (27) er det ikke dokumentert at ICSI-barn har økt risiko for nevrologiske lidelser eller forsinket psykomotorisk utvikling sammenlignet med barn født etter andre IVF-metoder eller bakgrunnspopulasjonen.

Kromosomfeil

Langt de fleste studier med kromosomfeil som utfallsregistrering har ufullstendig rapportering av dette endepunktet (Tabell 4.5). I bare fem arbeider er kromosomfeil det primære og eneste endepunkt. Tre studier har IVF som kontrollgruppe (1,49,85), mens

foreldrene til ICSI-barna fungerer som en intern kontrollgruppe i to av studiene (31,116). To av studiene med definert kontrollgruppe har studert kromosomfeil på embryoer og ikke på fødte barn (49,85). I tillegg har flere studier ufullstendig rapportering av kromosomfeil. Dokumentasjonsgrunnlaget for å besvare om ICSI-barn har en økt risiko for kromosomfeil er således svakt. I litteraturgjennomgangen under er det skilt mellom kromosomfeil som endepunkt på embryoer/foster/barn der foreldrene har normale kromosomer versus der foreldre har påvist kromosomfeil. De inkluderte studier belyser til dels spørsmålsstillinger.

Risiko for avkom med kromosomfeil der foreldrene har normale kromosomer

Bare én studie har utført kromosomanalyse av alle fødte ICSI-barn og kontrollbarn unnfanget på normal måte (1). Studien var rimelig stor og omfattet hele 430 barn i både studie- og kontrollgruppen. Kromosomfeil ble bare funnet hos totalt 15 barn i ICSI-gruppen (3,5%). Av 15 barn med kromosomfeil hadde 7 strukturelle kromosomfeil, 7 numeriske kromosomfeil og ett barn var en chimær (46XX/46XY). Bare 6 av 15 par med påvist kromosomfeil takket ja til kromosomanalyse hvilket vanskeliggjorde analyse av hhv. *de novo* og nedarvet kromosomfeil. I to av tilfellene bekreftet kromosomanalysen at den strukturelle kromosomfeil var nedarvet fra far, mens 4 barn fikk påvist en *de novo* kromosomfeil, som alle var numeriske. Videre beregninger om risiko for kromosomfeil der foreldrene har normale kromosomer er teoretiske antagelser: Mens de strukturelle kromosomfeilene mest sannsynlig er overført fra foreldre til barn, er de numeriske kromosomfeilene vanligvis ikke nedarvet. Dersom man antar at alle 7 numeriske kromosomfeil er *de novo* blir forskjellen i studie- og kontrollgruppen (7/430 mot 0/430) signifikant ($p=0.015$). Dersom man bare tar med de 4 som sikkert ikke er nedarvet (4/430 mot 0/430) blir forskjellen ikke lenger signifikant ($p=0.124$).

To mindre arbeider har gjennomført kromosomundersøkelse av alle ICSI-barn uten relevante kontrollgrupper (31,116). Causio et al. 1999 (31) rapporterte 80 ICSI-barn født av foreldre uten kromosomfeil. Av disse ble 63 testet ved fosterdiagnostikk, og de resterende 17 barn ble testet etter fødselen. Det ble bare funnet ett tilfelle med kromosomfeil (et foster med trisomi 13). Testart et al. 1996 (116) beskrev 108 ICSI-barn der begge foreldre hadde normale kromosomer. Alle ICSI-barn ble testet prenatalt og alle hadde normale kromosomer.

For de to inkluderte studiene som undersøkte kromosomfeil på embryoer må det påpekes at kromosomfeil hos embryoer er svært hyppig og eventuelle funn ikke nødvendigvis avspeiler forekomst av kromosomfeil hos fødte barn. I Munnés arbeid (85) ble det ikke funnet noen forskjell mellom forekomst av numeriske kromosomfeil i embryoer unnfanget ved ICSI og embryoer unnfanget ved IVF. I Gianarolis arbeid (45) ble det ikke funnet noen forskjell av kromosomfeil på embryoer i ICSI-gruppen sammenliknet med IVF-gruppen. Imidlertid viste studien en økende tendens til numeriske kromosomfeil blant embryoer med unormal FISH i ICSI-gruppen.

Risiko for avkom med kromosomfeil der det er påvist kromosomfeil hos foreldrene

Aboulghar et al. 2001 (1) viste overføring av strukturelle kromosomfeil fra far til barn i to tilfeller der kromosomanalyse var utført på både barn og foreldre.

I tillegg har to arbeider med interne kontroller studert overføring av kromosomfeil fra foreldre til barn som primært endepunkt (31,116). I Causios arbeid (31) var det 9 menn

og 2 kvinner som hadde balanserte kromosomfeil. To av fire barn født av de elleve foreldreparene fikk påvist samme balanserte translokasjon som sin far. Testart et al. 1996 (116) undersøkte også barn av foreldre med balansert kromosomfeil, og fant at 3 av 4 og 2 av 3 arvet den balanserte kromosomfeil hos henholdsvis mannen eller kvinnen.

Oppsummering - kromosomfeil

Foreliggende dokumentasjon avklarer ikke om ICSI gir en generell økt risiko for kromosomfeil sammenlignet med barn født ved IVF eller normalt unnfangete barn. Det er ikke avklart om ICSI fører til øket forekomst av kromosomfeil hos avkom der foreldrene har normale kromosomer. Ved påvist kromosomfeil hos foreldrene er det som ventet vist at barna kan arve den samme kromosomfeil. Hvor ofte dette vil skje finnes det ikke sikre data for.

Overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon

To arbeider rapporterer å ha overføring av nedsatt sædkvalitet som det primære og eneste endepunkt (Tabell 4.5) Begge arbeider analyserer overføring av Y kromosom mikrolelesjoner og forekomst av de novo mikrolelesjoner hos guttebarna ved hjelp av interne kontroller (35,68). I tillegg belyser noen studier overføring av infertilitet ved samtidig å ha kromosomfeil som endepunkt (50,31,116). I litteraturgjennomgangen under er det skilt mellom to ulike mekanismer for overføring av infertilitet:

Endringer i arvestoffet på Y kromosomet

Cram et al. 2000 (35) fant mikrolelesjon på Y kromosomet hos 2 av 29 menn med oligo/azoospermi. Den samme delesjon ble som forventet funnet hos begge sønnene til disse 2 menn. Ingen delesjon ble funnet blant 97 sønner av menn uten Y-delesjon.

Kent First et al. 1996 (68) undersøkte infertile menn og deres sønner for Y-delesjon og fant Y-delesjon hos en far og hans sønn, og hos 2 sønner der delesjonen ikke var funnet hos faren, det vil si en tilsynelatende *de novo* delesjon. Forklaringen på dette kan være at faren har den samme mikrolelesjon på noen av sine Y kromosomer (såkalt mosaikk), det vil si at han har både normale Y kromosomer og Y kromosomer med mikrolelesjon.

Kromosomfeil: Klinefelter syndrom og balanserte kromosomfeil

Tre studier (50,31,116) viser at bruk av ICSI kan gjøre menn med Klinefelter syndrom fertile og øke fertiliteten hos menn med balanserte kromosomfeil. Dette kan føre til at flere barn blir født med den samme kromosomfeil.

Oppsummering – overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon

Genetisk betinget årsak til infertilitet hos foreldre kan overføres til barn ved anvendelse av ICSI. Det finnes ikke sikre data vedrørende kromosomfeil som årsak for nedsatt sædkvalitet. Et guttebarn vil imidlertid *alltid* arve sin fars mikrolelesjon på Y kromosomet ved ICSI. Det er ennå uklart om denne mekanismen for infertilitetsoverføring ved ICSI vil medføre en betydningsfull økt andel av subfertile menn i befolkningen. Siden infertile fedre uten erkjent genetisk årsak til sin infertilitet kan få sønner med mikrolelesjoner, kan man ikke med sikkerhet forutsi hvilke fedre som vil kunne overføre sin infertilitet til sine barn.

Syntese av samlet dokumentasjon

Kvantitativ metaanalyse av medfødte alvorlige misdannelser inklusive kromosomfeil

Syv studier og to publiserte rapporter fra Australia inngår i metaanalysen for beregning av risiko for alvorlige medfødte misdannelser (Tabell 4.5). Hovedtyngden av data kommer fra en svensk studie (42) og fra de Australske rapportene (63,64).

Blant studiene som har medfødte misdannelser som primært endepunkt, er det flere som også har identifisert tilfeller med Downs syndrom eller andre typer kromosomsyndromer som vanligvis blir talt med som misdannelser. Antallet barn med slike kromosomfeil er lavt og inkluderes i dette tallmaterialet under kategorien misdannelser i den grad de kan identifiseres i de enkelte studiene.

Tabell 5.6 viser antall barn med alvorlige medfødte misdannelser. Barn identifisert med en kromosomfeil som antas diagnostisert som alvorlig medfødte misdannelser er inkludert i studiene. Eksempler på dette er barn med Downs syndrom.

Studie / Rapport *	ICSI		IVF	
	Antall barn	Alvorlige medfødte misdannelser	Antall barn	Alvorlige medfødte misdannelser
Aytoz et al. 1999 (8)	277	8 (2,9%)	417	17 (4,1%)
Bider et al. 1999 (16)	102	3 (2,9%)	132	2 (1,5%)
Bowen et al. 1998 (27)	89	4 (4,5%)	84	3 (3,6%)
Ericson and Källen 2001 (42)	1652	118 (7,1%)	7523	398 (5,3%)
Govaerts et al. 1998 (50)	141	3 (2,1%)	126	1 (0,7%)
Van Golde et al. 1999 (121)	120	2 (1,7%)	132	4 (3,0%)
Sutcliffe et al. 2001 (114)	208	10 (4,8%)	221	10 (4,5%)
Hurst et al. 1999 (63)	4237	118 (2,8%)	20376	529 (2,6%)
Hurst and Lancaster 2001 (64)	1816	31 (1,7%)	1995	44 (2,2%)

Tabell 5.6. Antall alvorlige medfødte misdannelser fra studier/rapporter inkludert for metaanalyse. *Se referanseliste for fullstendig referanse.

Hovedresultatet av metaanalysen er vist i Figur 5.1. Størrelsen på de respektive studiene er antydnet ved størrelsen av det svarte kvadratet i figuren. Midten av kvadratet gir relativ risiko. Ingen av studiene bortsett fra den svenske (42) viser noen tegn til øket risiko for medfødte misdannelser. Samlet sett estimeres det en 1.13-fold øket risiko ved ICSI, men denne økningen er ikke signifikant (95% konfidensintervall: 1.00-1.29, $p=0.06$). Det er ingen tegn til heterogenitet mellom studiene ($p=0.35$).

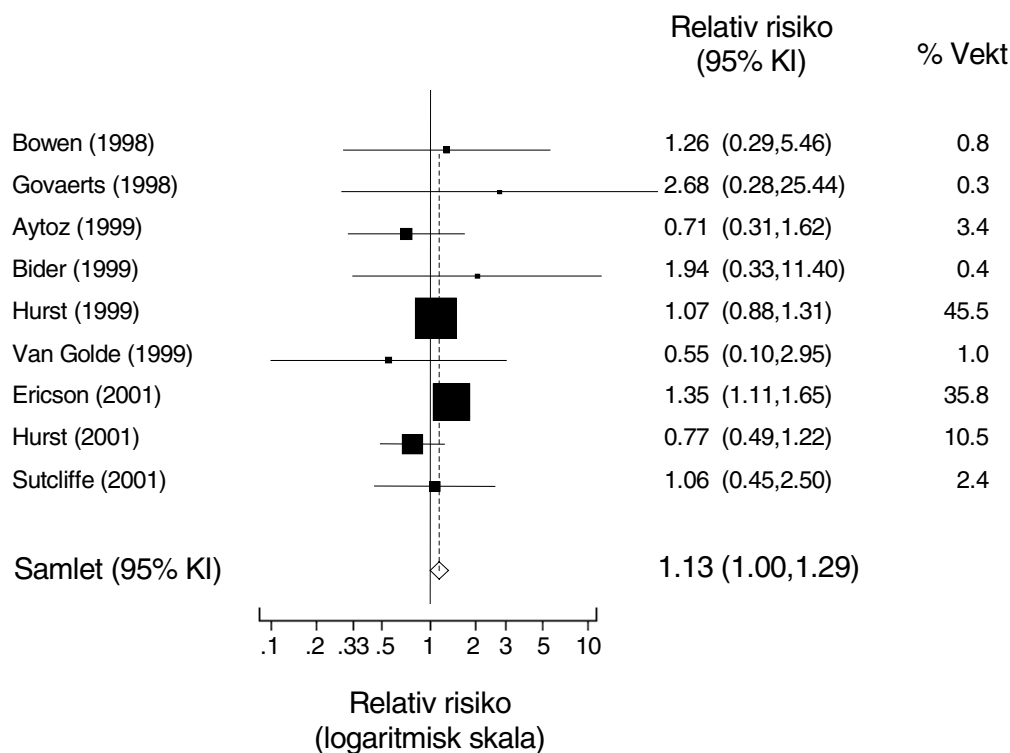


Fig. 5.1. Metaanalyse av risiko for alvorlige medfødte misdannelser. KI = konfidensintervall.

Dersom det er en moderat øket risiko ved ICSI kun for en eller et par bestemte typer medfødte misdannelser, vil en slik forskjell kunne viskes ut når man ser på hele samleggruppen av misdannelser. Det ble derfor innhentet data på forekomst av syv spesifikke typer medfødte misdannelser fra syv av de inkluderte studiene (Tabell 5.7).

Studie *	ICSI	Kontroll-gruppe	Leppe-/gane-spalte		NTD		Hypo-spadi		Klump-fot		Hjerte		Atresier		Andre	
			ICSI	Ktr.	ICSI	Ktr.	ICSI	Ktr.	ICSI	Ktr.	ICSI	Ktr.	ICSI	Ktr.	ICSI	Ktr.
Bonduelle et al. 1995 (19)	130	130	2	1	1	-	-	1	-	-	-	1	-	-	1	-
Bowen et al. 1998 (27)	89	164	-	-	-	-	-	2	-	-	1	2	-	-	1	2
Govaerts et al. 1998 (50)	141	126	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aytoz et al. 1999 (8)	277	417	2	-	1	-	-	2	1	-	-	2	-	-	-	1
Bider et al. 1999 (16)	60	80	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-
Sutcliffe et al. 1999 (113)	123	123	-	2	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-
Van Golde et al. 1999 (114)	120	132	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Ericson and Källen 2001 (42)	1652	7523	5	17	0	6	10	18	3	22	20	84	6	17	0	7
Sutcliffe et al. 2001 (114)	208	221	-	1	-	-	2	-	-	1	-	1	-	-	2	1

Tabell 5.7 Forekomst av noen spesifikke, alvorlige misdannelser. NTD = nevrallrørsdefekt. Andre = andre ekstremitetsmisdannelser *Se referanseliste for fullstendig referanse.

På grunn av at antallene fra hver enkelt studie er så små, ble det kun beregnet en felles overrisiko (relativ risiko estimert som odds ratio) for alle studiene samlet. Risikoen for hypospadi estimeres til 2.08-fold øket ved ICSI (relativ risiko=2.08, 95% konfidensintervall: 0.99-4.2; $p=0.06$). Estimert risiko for leppe- eller ganespalte er 1.50-fold øket (relativ risiko=1.50, 95% konfidensintervall: 0.57-3.6; $p=0.45$). Tilsvarende relativ risiko for hjertemisdannelse er 1.01 (95% konfidensintervall: 0.61-1.59; $p=1.0$), relativ risiko for nevralrørsmisdannelse (NTD) er 0.40 (95% konfidensintervall: 0.02-2.8; $p=0.45$), relativ risiko for klumpfot er 0.81 (95% konfidensintervall: 0.27-2.09; $p=0.90$) og relativ risiko for andre ekstremitetsmisdannelser er 0.62 (95% konfidensintervall: 0.13-2.2; $p=0.56$).

Relevans for norske forhold

Hva vil det for norske forhold innebære dersom denne overrisikoen (relativ risiko=1,13) for misdannelser er reell? Med et gjennomsnittlig fødselstall per år på 60 000 barn og med en forekomst av alvorlige misdannelser på 2,3% ved fødselen, vil det fødes 1380 barn per år hvor det påvises alvorlig misdannelse. I 1998 og 1999 ble det født henholdsvis 221 og 347 barn etter ICSI. Dersom man antar at antall barn født etter ICSI i fremtiden vil ligge på ca 500 per år og at barna kommer i tillegg til de 60 000, siden disse parene med all sannsynlighet ellers ikke ville kunne få barn, så vil en relativ risiko på 1,13 innebære at det per år vil bli født 13 barn med misdannelser i tillegg.

I Ericsons studie (42) ble det funnet signifikant flere tilfelle av hypospadi hos barn etter ICSI enn blant IVF-barn. Hva vil det innebære for norske forhold dersom det er en reell økning i forekomsten av hypospadi og man antar at relativ risiko for hypospadi er 2.08? I Medisinsk Fødselsregister er det i perioden 1990-98 rapportert 823 nyfødte med hypospadi blant 545883 barn som gir en punktprevalens på 1,5 promille. Med et antall barn født per år på 60000 blir det født ca 90 barn med hypospadi per år, og med 500 ICSI-barn per år i tillegg vil det i løpet av halvannet år bli født ett barn mer med hypospadi enn forventet. Sagt på en annen måte, i løpet av tre år ville de bli født 272 barn med hypospadi mot ellers 270. Konfidensintervallets øvre grense er 4.2 og hvis man antar at det er den sanne relative risiko vil det bli født 279 barn per tre år med hypospadi, en økning på 9.

Oppsummering – metaanalyse

Metaanalysen antyder at det totalt sett ikke er noen signifikant øket risiko for misdannelser ved ICSI sammenlignet med annen IVF. Om det finnes en slik overrisiko er den moderat. Det er vanskelig å utelukke med de tilgjengelige dataene at

Nyere studier

Etter at litteraturgjennomgang var avsluttet er det publisert to relevante studier, en fra Australia (52) og en fra Belgia (25).

Hansen et al. 2002 (52) studerte risiko for misdannelser blant 301 barn født etter ICSI og 837 barn født etter annen IVF fra den vestlige delen av Australia. I tillegg benyttet de data for en gruppe tilfeldig utvalgte barn unnfanget på vanlig måte. Studien kan klassifiseres som en kohortstudie. Barna i denne studien inngår sannsynligvis i den ene av de to inkluderte rapportene fra Australia (63).

Studien finner ikke noen forskjell i forekomst av misdannelser mellom ICSI og annen IVF, men både ICSI- og IVF-gruppen har et høyt antall registrerte misdannelser (henholdsvis 8.6 og 9%) sammenlignet med kontrollgruppen (4.2 %). Ulik oppfølging og rapportering i studie- og kontrollgruppen kan muligens forklare forskjellen i forekomst av misdannelser mellom gruppene. Studien tyder imidlertid ikke på at ICSI-prosedyren innebærer noen tilleggsrisiko i seg selv i forhold til annen IVF-behandling. Dette er i tråd med vår hovedkonklusjon.

Den nye belgiske studien, Bonduelle et al. 2002 (25), er en samlet analyse av det belgiske IVF-materialet fra Brussels Free University frem til 1999. Studien er stor ved at 2889 ICSI-barn fra perioden 1991-1999 og 2995 andre IVF-barn fra perioden 1983-1999 sammenlignes. I perioden 1983-1990 ble det ikke født noen ICSI-barn. Studien omfatter en rekke utfall, blant annet fødselsvekt, misdannelser og kromosomfeil. Det påpekes visse forskjeller i diagnostikk mellom ICSI- og IVF-svangerskap. Dette gav seg også, i følge forfatterene, utslag i et høyere antall diagnoser i IVF-gruppen uten at det blir helt klart hvordan dette kan slå ut på tallene.

Studien angir at 4.2% av ICSI-barna (122 av 2889) hadde alvorlige medfødte misdannelser mens tallet for IVF var 4.7% (135 av 2895). Tallene er ikke signifikant forskjellige og understøtter vår konklusjon om at misdannelsesrisikoen ikke er vesentlig høyere ved ICSI enn ved annen IVF. Studien finner ikke tegn til øket risiko for hypospadi etter ICSI. Det finnes heller ikke noen lavere gjennomsnittlig fødselsvekt, lengde eller hodeomkrets på barna i ICSI-gruppen. Heller ikke denne studien ser ut til å endre hovedkonklusjonene i vår rapport.

6. Økonomiske aspekter ved ICSI

Økonomisk evaluering har som mål å belyse spørsmålet om hvordan samfunnet skal bruke knappe ressurser for å skape mest mulig nytte. Ressurser anvendt på et medisinsk tiltak (diagnostikk, behandling, pleie m.v.) har som regel alltid en alternativ anvendelse. Prioritering og økonomisk evaluering er derfor et spørsmål om vurdering av kostnader og nytte ved alternative ressursanvendelser. Fordi ressurser er knappe, vil man få størst nytte for samfunnet totalt sett ved å prioritere tiltak der kostnaden er lav i forhold til nytten. Hensikten med økonomisk evaluering blir således å kvantifisere kostnader og nytte ved ulike helsetiltak. Fordi prioritering er et spørsmål om å velge, innebærer en økonomisk evaluering at man sammenligner to (eller flere) alternativer.

To spørsmål er sentrale i økonomisk evaluering av ICSI. For det første: hva er alternativet til ICSI? For det andre: hva er å regne som kostnader og nytte ved ICSI?

Pasientgruppen for ICSI omfatter i første rekke par der mannen har nedsatt sædkvalitet som årsak for infertilitet. Alternativet til ICSI varierer etter hvilken subgruppe av pasienter man har med å gjøre. For én mindre gruppe pasienter kan tradisjonell IVF representere et alternativ, men denne har da en lavere suksessrate enn ICSI. For de fleste ICSI-pasienter er det ikke mulig å få befruktning med IVF i det hele tatt, og alternativet er da donor-inseminasjon, adopsjon eller barnløshet. I den følgende diskusjon antar man at vanlig IVF ikke er et aktuelt alternativ fordi det er uten mulighet til å gi befruktning. Alternativene er beskrevet i tabell 9.1. Tabellen viser de to aktuelle alternativer, og deres konsekvenser mht. til kostnader og nytte.

Perspektiv

Denne økonomiske vurdering har til hensikt å belyse om det er rimelig å bruke *offentlige* midler på ICSI i Norge. Hensikten er altså ikke å belyse om infertile par bør bruke *private* midler til kjøp av ICSI i Norge eller utlandet. Vurderingen er gjort på et nytte-etisk (utilitaristisk) grunnlag. Legale og pliktetiske forhold ligger utenfor rammen av disse vurderinger.

Når det gjelder kostnader har man i det følgende hovedfokus på kostnader i helsesektoren i Norge, og for nytte den nytte som tilkommer enkeltindivider, grupper eller hele den norske befolkning. Perspektivet er altså i hovedsak det nasjonale helsetjenestesystem. Det globale perspektiv er i denne rapporten ikke relevant.

Alternativ til ICSI

Infertile par der vanlig IVF ikke gir befruktning, kan tilbys ICSI, donor-inseminasjon, adopsjon eller forbli barnløse. Dersom ICSI utføres i utlandet, vil det norske helsevesen ikke bære kostnadene ved fertiliseringen, men alle de øvrige kostnader inklusive eventuelle kostnader ved over-risiko for misdannelser m.v.

Hva er nytten for individ og samfunn?

Ved prioritering av helsetiltak antar man vanligvis at samfunnets målsetting med

helsevesenet er å maksimere leveår, eventuelt leveår og livskvalitet dersom dette er et sentralt element i tiltaket. Ved fertilisering er leveår utvilsomt et viktig gode, men dette nyttebegrepet er likevel for snevert. Det infertile par har et sterkt ønske om å få egne barn, og det å få barn blir således en viktig glede ("nytte" i økonomisk forstand). Det er neppe mulig å lage et operasjonaliserbart nyttebegrep som favner alle de sentrale nytteaspekter ved ICSI, og prioriteringen av ICSI i forhold til andre tiltak blir problematisk pga. målkonflikter.

Hva er de aktuelle kostnadskomponenter?

Tabell 6.1 viser noen aktuelle kostnadsaspekter. Den enkleste oppgave er å beregne selve behandlingskostnadene ved ICSI, IVF og donor-inseminasjon. Langt vanskeligere er det å kvantifisere livsløpskostnadene til helsetjenester (og eventuelt skoletjenester, sosialtjenester etc. dersom man velger å trekke dem inn i analysen).

ICSI kan tenkes å medføre en økt risiko for misdannelser, og metaanalysen (Kap. 5) viser at relativ risiko er 1.13 (95% konfidensintervall 1.00-1.29) for alvorlige medfødte misdannelser inklusive verifiserte kromosomfeil. Overført til norske forhold viser beregninger at 13 ICSI-barn vil bli født hvert år med misdannelser, en økning på halvannet barn per år dersom ICSI-barna hadde vært født med "normal" risiko for misdannelser. Aktuelle medfødte misdannelser er hypospadi, nevrallrørsdefekt, leppe/ganespalte, klumpfot, hjertefeil, og tarmatresi. En moderat hypospadi vil neppe medføre kostnader overhodet, mens en eventuell alvorlig psykomotorisk retardasjon kan medføre årlige kostnader i millionklassen for resten av pasientens levetid. Da man mangler presise data om hvilke typer misdannelser som faktisk er økt ved ICSI, kan det ikke gjøres en konkret kostnadsberegning.

Fra 1. januar 2002 betaler de infertile par selv for IVF/ICSI. De samfunnsøkonomiske kostnader er i prinsippet uendret selv om kostnadene nå dekkes over private og ikke over offentlige budsjetter. Det finnes imidlertid en relativt omfattende litteratur som viser at forbruket av helsetjenester påvirkes negativt av store egenandeler. Man må derfor kunne regne med at egenandelsordningen – alt annet like - vil redusere antall IVF/ICSI-behandlinger. Dette vil påvirke både kostnadene ved og nytten av IVF/ICSI.

Overføringsordninger av typen skatter, avgifter, sykepenges, sosialbidrag, pensjoner m.v. er ikke kostnader i den forstand at ressurser er ugjenkallelig tapt. De hører derfor ikke med på kostnads- eller nyttesiden i analysen.

Samlet vurdering

Når samfunnet vurderer om det skal finansiere ICSI over offentlige budsjetter, vil man ta utgangspunkt i tilleggskostnadene (de marginale kostnader) ved ICSI og til tilleggsnytt (den marginale nytte) sammenlignet med alternative strategier (vanlig IVF, adopsjon eller barnløshet). Dersom nytten er høyere ved ICSI og kostnadene er lavere, tilsier det finansiering av ICSI over offentlige budsjetter. Dersom nytten er lavere og kostnadene høyere, vil naturligvis ICSI være mindre aktuelt. Dersom kostnadene ved ICSI er høyere, men nytten også større, vil prioriteringen måtte baseres på en avveining av kostnader og nytte i alternative ressursanvendelser.

Det har ikke vært mulig å gjøre en kvantitativ analyse av alle kostnader og nytte ved ICSI innenfor rammen av SMMs prosjekt. Generelt kan man imidlertid si at prioritering

ikke vil være mulig uten at samfunnet gir en klar målsetting for virksomheten på dette området. Så lenge helsemyndigheter ikke angir eksplisitt om målsettingen er å maksimere "foreldreglede", leveår eller andre størrelser, kan prioriteringss spørsmålet ikke besvares med økonomiske analyser.

Et viktig aspekt ved beslutninger om ICSI, og om IVF mer generelt, er at størstedelen av kostnader faller utenfor de gynekologiske avdelinger der ICSI/IVF utføres. Beslutninger som påvirker barnetallet, vil ha betydning for offentlig ressursbruk på helsesektoren og andre offentlige sektorer i mange årtier etter at de er truffet. Beslutninger om ICSI/IVF bør derfor sees i et langt videre perspektiv enn behandlingen i seg selv. Beslutningene har også etiske implikasjoner slik det er drøftet i Kap. 8.

ICSI	IKKE ICSI/IVF
Parets strategier	
Ett eller flere barn gjennom ICSI	Donor-inseminasjon, adopsjon, barnløshet
Nytte	
Foreldrenes glede over egne barn	Foreldrenes glede over egne (ved donor-inseminasjon) eller adopterte barn
Leveår (et nyfødt barn bidrar til ca 75 leveår for samfunnet)	Leveår, men færre enn med ICSI
"Human kapital": Total produksjon (BNP) øker fordi det blir flere leveår og produktive årsverk	Større BNP, men ikke så stor økning som med ICSI
Netto produksjon som tilføres fellesskapet: brutto produksjon (bidrag til BNP) minus eget forbruk over livsløpet	Netto produksjon som tilføres fellesskapet blir mindre enn med ICSI
Kostnader	
Kostnader til ICSI m.v. (kan uttrykkes som kostnad per født barn). Omfatter utredning, behandling, fosterdiagnostikk, aborter, etc.	Kostnader ved donor-inseminasjon og ved utenlandsadopsjon.
Kostnader til helsetjenester over livsløpet. Må ta hensyn til en mulig overrisiko for misdannelser m.v.	Kostnader til helsetjenester over livsløpet (justert for overrisiko hos adopterte m.v.). Evt. kostnader ved misdannelser som følge av ICSI utført i utlandet.
Tapt produksjon fordi foreldrene har svangerskapspermisjon og annen omsorgspermisjon	Tapt produksjon fordi foreldrene har svangerskapspermisjon, adopsjonspermisjon eller annen omsorgspermisjon

Tabell 6.1 Kostnads- og nytteaspekter ved ICSI og "ingen behandling"

7. Lovgivning

I 1987 fikk Norge som et av de første land i verden en lov som regulerte in vitro fertilisering (IVF) og liknende metoder, «Lov om kunstig befruktning». De viktigste punktene i loven var:

- Kunstig befruktning inkludert IVF var kun tillatt der det forelå en kvinnelig årsak til barnløshet
- Parene måtte være gift
- Befruktede egg kunne bare lagres i inntil ett år
- Lagring av ubefruktede egg var forbudt
- Forskning på befruktede egg var forbudt
- Institusjoner som skulle bedrive kunstig befruktning måtte ha offentlig godkjenning

Loven ga Sosialdepartementet anledning til å komme med forskrifter, men departementet valgte i stedet å utgi «Veiledning om kunstig befruktning» som en nærmere presisering og fortolkning av lovteksten. At IVF bare kunne benyttes som behandlingsmetode der kvinnen var befruktningsudyktig, innebar at en kvinne som var gift med en mann med nedsatt sædkvalitet og som ikke ble gravid, ikke kunne tilbys slik behandling.

I forbindelse med behandlingen av loven fra 1987 ba Stortinget regjeringen om å legge frem en melding om etiske retningslinjer for forskning og utvikling av bioteknologi og genteknologi. Meldingen skulle legge opp til en etisk debatt om retningslinjer og foreslå lovgivning for forskermiljøer innenfor involverte samfunnsområder. Dette resulterte blant annet i oppnevningen av Bioteknologinemnda som i 1989 leverte NOU 1989:8 «Bioteknologi og patentering» og året etter NOU 1990: 1 «Moderne bioteknologi, sikkerhet, helse, miljø». Disse to offentlige utredningene dannet grunnlaget for Genteknologiloven av 1993 og året etter Lov om medisinsk bruk av bioteknologi. I formålsparagrafen til Lov om medisinsk bruk av bioteknologi står følgende: "Formålet med denne loven er å sikre at medisinsk bruk av bioteknologi utnyttes til beste for mennesker i et samfunn der det er plass til alle. Dette skal skje i samsvar med prinsipper om respekt for menneskeverd, menneskelige rettigheter og personlig integritet og uten diskriminering på grunnlag av arveanlegg basert på de etiske normer nedfelt i vår vestlige kulturarv".

Lov om medisinsk bruk av bioteknologi trådte i kraft 1. september 1994 og endret den forrige loven på en rekke områder.

- Indikasjonen for behandling ble utvidet til også å gjelde mannlig og uforklarlig barnløshet
- Også stabilt samboende par kunne tilbys behandling
- Lagringstiden for befruktede egg ble utvidet til tre år
- Nye behandlingsformer skulle godkjennes av departementet

Selv om mannlig infertilitet var et godkjent indikasjonssområde innebar det siste punktet ikke noen automatisk mulighet til å begynne med intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI) med en gang. ICSI ble først godkjent som behandlingsmetode i en prøveperiode fra 1. november 1995. Kun spermier fra ejakulat ble tillatt benyttet i forbindelse med ICSI. Etter at prøveperioden utløp ble ICSI påny tillatt i en periode på tre år fra 1. januar 2000 i påvente av utredninger om risiko for misdannelser og overføring av genetisk betinget infertilitet. Forslag til endringer i loven forventes behandlet av Stortinget i løpet av inneværende år.

8. Etiske problemstillinger

En del av de etiske aspektene som knytter seg til ICSI er relatert til generelle etiske problemstillinger ved IVF. For å synliggjøre denne sammenhengen, refereres den generelle diskusjonen av IVF før den mer spesifikke gjennomgangen med hensyn til ICSI.

Generelle etiske betraktninger om IVF

IVF blir sett på som en av de mest banebrytende medisinske teknologier og har på mange måter blitt symbolet på potent medisinsk teknologi, på godt og ondt. En av årsakene er dens vidtrekkende etiske og sosiale konsekvenser (3,44,54,51,56,57,58, 69,72,86,88,99,100,101,103, 104,105,106,107,119). Noen av de mest grunnleggende spørsmål som har vært drøftet i tilknytning til IVF har vært:

- a) Går IVF over grensen for medisinsk manipulasjon? Dette spørsmålet gjør seg gjeldende i utsagn som at "mennesket tukler med skaperverket", "vi leker Gud" og "kunstig befruktning".
- b) Er det en menneskerett å få barn? Dette er et verdispørsmål. Det samme er: Er det et grunnleggende biologisk behov å få barn? (13,56)
- c) Er barnet ved IVF et middel for å tilfredsstille foreldrenes behov mer enn et mål i seg selv? (60,90). Hvilke rettigheter har embryoet, fosteret, barnet? (15,83)
- d) Er IVF en form for medikalisering av tilstander som tradisjonelt ikke har tilhørt det medisinske domene? Er den et tilbud vi ikke kan avstå, skaper den et behov vi ikke kan motstå. (33,57,118,125)
- e) Hvordan rokker IVF ved de biologiske forutsetningene, de tradisjonelle forestillingene, de sosiale og juridiske rollene for hva det er å være mor og far? Hva betyr det at eksempelvis graviditet, å være mor og å føde barn kan oppfattes adskilt? Hvordan endres forholdet mellom foreldre og barn? (4,28,38,57,77,102)
- f) Hvordan påvirker manipulasjonsmulighetene (ved IVF) oppfatningen av menneskeverdet og hva en person er? (45,57)
- g) Bringer IVF oss i retning av bestillingsbarn og kloning? (12)

IVFs medikalisering av ufrivillig barnløshet kan tolkes i flere retninger, både positive og negative. Ufrivillig barnløshet har vært moralsk stigmatiserende ved at det har vært knyttet til straff, skyld, skam eller lav status (94). Det kan argumenteres for at IVF gir en medisinsk forklaringsmåte, bidrar til å fjerne det personlige ansvaret og kommer med praktiske medisinske løsninger på problemet. Tilsvarende kan en hevde at IVF treffer kjernen i helsevesenets målsetting fordi det er en praktisk metode for å hjelpe mennesker i en vanskelig situasjon.

På den annen side har IVF resultert i en omfattende debatt om hvorvidt ufrivillig barnløshet er en sykdom (33). Tilsvarende har det vært drøftet om IVFs tilgjengelighet har skapt et behov. IVF har blitt oppfattet som et imperativ (47,57,62,84). Teknologien har gjort ufrivillig barnløshet til en sykdom som kan og (derfor) bør behandles. Å avstå fra denne muligheten kan i enkelte sammenhenger virke stigmatiserende (11).

IVF involverer også spørsmål om eugenikk og menneskeverd. Dersom vi prinsipielt aksepterer IVF, men er kritisk eller skeptisk på grunn av mulige utviklingsavvik hos

barna, så sier vi samtidig noe om menneskeverdet til personer med disse utviklingsavvikene. På den annen side tar en ensidig hensyn til de infertiles behov for å få barn dersom en ikke tar hensyn til kjente utviklingsavvik og lidelser hos barna. Her kommer man opp i kjente etiske problemstillinger knyttet til definisjoner av person, barns status og menneskeverd.

Etiske aspekter ved ICSI

Mandatet for arbeidet har vært å vurdere ICSI med hensyn til utviklingsavvik hos barna samt å belyse risikoen for overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon. Det knytter an til moralske spørsmål, hvorav flere berører de generelle problemstillingene for IVF (a-g).

Spesielt gjør spørsmålet om hensynet til barnet seg gjeldende (c, f). Kan en tillate en økt risiko for utviklingsavvik for barna? Dersom en kan tillate en risikoøkning, gjør følgende spørsmål seg gjeldende: I forhold til hva aksepteres en risikoøkning (befolkningen generelt, adopsjon, sæddonor, IVF)? Hva er akseptert grense for en slik økning i risikoen for utviklingsavvik? Hvilke kategorier utviklingsavvik kan vi akseptere en risikoøkning innenfor? Dersom en aksepterer en risikoøkning, så kan det være begrunnet med at nytten (å få et eget barn) ved ICSI er større enn risikoen. Et vesentlig spørsmål her er om en slik konsekvensialistisk "risikoanalyse" tar tilstrekkelig hensyn til barnet, eller om den ensidig er gjort på foreldrenes premisser.

Dilemmaene i dette synliggjøres også ved mandatets annet ledd: risikoen for overføring av nedsatt sædkvalitet til barnet. En prinsipiell utfordring ved ICSIs infertilitetsoverførende virkning er at det kan påføre barnet den samme tilstanden som en selv oppfatter som uønsket: ufrivillig barnløshet. Her gjør problemstilling c seg gjeldende: Er barnet kun et middel og ikke et mål i seg selv? Dette spørsmålet synes relevant, selv om barnet vil kunne ha tilgang til samme behandling som faren fikk. Ved en eventuell infertilitetsoverføring vil ICSI være selvforsterkende ved at metoden resulterer i et behov for ICSI (i neste generasjon). Dette har ressursmessige konsekvenser. Det har også befolkningsmessige aspekter ved at en kan øke den befolkningsmessige infertiliteten. Denne type resonnement kan være problematisk da den inneholder eugeniske aspekter. Disse eugeniske aspektene gjelder selvsagt utviklingsavvik generelt og ikke bare i forhold til nedsatt sædkvalitet i neste generasjon.

Rapporten viser at forskningen ikke har frembrakt gode undersøkelser som gir entydige resultater med hensyn til utviklingsavvik hos barna. Dette er beklagelig med tanke på beslutningsgrunnlaget for videreføring av ICSI. Det synes å være et moralsk anliggende å kvalitetssikre helsevesenets aktiviteter slik at de kan evalueres med tanke på å gi best mulig helsetjeneste til flest mulig individer, og i størst mulig grad redusere bivirkninger og senskader.

Tilsvarende er det et moralsk anliggende å fremskaffe god forskningsmessig kunnskap om nye metoder. Det kan hevdes at det er uetisk å gjøre randomiserte kliniske studier av ICSI sammenlignet med IVF dersom en gjør tradisjonell IVF der det er mannlig årsak til infertilitet. Dette fordi en vil bruke en metode (IVF) som en vet ikke fungerer. Et viktig spørsmål er om det er mulig å finne gode studieprotokoller som unngår dette.

Et annet viktig aspekt er om man har gode indikasjoner på at det er forskjeller i

utviklingsavvik i forhold til tradisjonell IVF. Dersom kunnskapen er usikker, vil man kunne hevde at en bør ta hensyn til dette (føre-var-prinsippet) og avvente til resultatene fra pågående forskning er mer entydige. Problemet oppstår når pågående bruk og forskning er av en slik art (kvalitetsmessig) at det ikke bedrer beslutningsgrunnlaget. Da har vi et moralsk ansvar for å initiere god forskning.

Et viktig forskningsetisk aspekt er om kromosom- og DNA-analyse på samtlige barn unnfanget ved IVF/ICSI og/eller deres foreldrepar er en nødvendig del av forskningen. Kunnskapen som fremkommer ved dette kan være problematisk for barna og foreldrene, men også for forskeren og pårørende, blant annet ved at det avdekkes andre tilstander enn de en ser etter. På tross av at det finnes ulike praktiske måter (protokoller) å håndtere dette på, så er "uønsket" eller "farlig" kunnskap en tilbakevendende utfordring.

Det er også av prinsipiell interesse at ICSI er en metode som på bakgrunn av en tilstand hos *en* person (infertilitet hos mannen) behandler en *annen* person (kvinnen). Et svar på denne utfordringen har vært å hevde at det ikke er infertiliteten som er problemet, men barnløsheten (54). Barnløsheten er paret sammen om, og begge må da underlegges behandling. Vanskene med dette er at enslige kvinner og menn og homofile par også lider av barnløshet.

Dette peker på en annen generell utfordring: innføringen av en medisinsk metode leder (ut fra konsistenskrav) gjerne til innføringen av nye metoder. Eksempelvis kan vi argumentere for at vi må tillate ICSI når spermene hentes fra testikler (testis) og bitestikler (epididymis), når vi i dag tillater at ICSI gjøres med spermier fra ejakulat. Tilsvarende må man tillate ICSI, når man tillater IVF, eller tillate forskning på befruktede egg når man tillater IVF.

Ut fra dette kan det hevdes at det er vesentlig å tenke gjennom hvilke andre metoder ICSI kunne tenkes å føre til. Kan en bruke forstadier til spermier i fremtidig ICSI? Kan en bruke andre celler eller celledeler?

ICSI peker også på en annen generell problemstilling: utvelgelseskriterier. Hvem skal ha metoden tilbudt og hvem skal avgjøre hvem metoden skal tilbys? Hvilket ansvar har helsevesenet for et slikt tilbud?

Generelt har restriksjonene i norsk lovgivning representert en kjønnsmessig asymmetri ved at Lov om kunstig befruktning av 1987 bare tillot IVF for infertilitet hos kvinnen. Slik sett representerer ICSI en likestilling ved at metoden også kan hjelpe infertile menn.

Som ved alle medisinske metoder med begrenset utbytte, uønskede virkninger (risiko) og betydelig kostnad, er prioritering et relevant moralsk tema for IVF og ICSI (32,61,62,81,96). Prioriteringsproblematikken gjør seg gjeldende på flere nivåer: fra institusjonsperspektiv til et globalt befolkningsperspektiv.

9. Forskningsbehov

ICSI ble ansett som en ”grensesprengende” behandlingsmetode da den ble introdusert på begynnelsen av 90-tallet. Mange av de beste og største studiene når det gjelder oppfølging av svangerskap og barn etter behandling med IVF/ICSI er gjort i de nordiske land, spesielt Sverige. I Sverige har også Socialstyrelsen utgitt flere rapporter om slik oppfølging. Forutsetningen for å kunne foreta studier av høy kvalitet er i første rekke et godt nasjonalt fødsels- og misdannelsesregister og et tilstrekkelig antall IVF/ICSI barn født innenfor en begrenset tidsperiode.

I Norge registrerer Medisinsk fødselsregister (MFR) alle svangerskap/fødsler og misdannelser i svangerskapet eller ved fødselstidspunktet, men har ingen registrering av eventuelle misdannelser som oppdages i tidsrommet *etter* fødselen. Det norske IVF-miljøet og Medisinsk Fødselsregister tok i sin tid initiativ til en særskilt registrering av svangerskap etter IVF og senere ICSI, men norske data på misdannelser etter ICSI er ennå ikke publisert. Som registerstudie vil de norske dataene kunne kvalitetssikre metoden og belyse en eventuell overrisiko av misdannelser ved ICSI i Norge. En eventuell kontrollert studie av det norske materialet må nøye planlegges for optimal kvalitet/validitet og tildeles nødvendige ressurser for gjennomførelse. For øvrig bør internasjonalt samarbeid omkring kliniske studier vurderes. Internasjonale multisenterstudier er særlig aktuelt for å beregne risikoestimer for sjeldne utviklingsavvik, eksempelvis visse spesifikke medfødte misdannelser.

Fremtidige prospektive studier bør systematisk innhente data ikke bare på medfødte misdannelser, men også på nevrologisk funksjonsavvik. Andelen ICSI-barn som når skolealder øker for hvert år og muliggjør kontrollerte studier der nevrologiske lidelser og psykomotorisk utvikling rapporteres. Siden de fleste land forfekter det syn at det er etisk uakseptabelt å utføre kromosom- og DNA-analyse på samtlige ICSI/IVF barn og/eller foreldrepar, vil fremtidig forskning på kromosom- og genfeil i hovedsak måtte baseres på studier med ufullstendig rapportering og dermed lav beviskraft. Den systematiske litteraturgjennomgangen synliggjør også et behov for forskning ved vekstforstyrrelser.

Randomisering av par der *kvinnen* er årsak til parets barnløshet til hhv. tradisjonell IVF og ICSI vil kunne besvare om ICSI som metode øker risikoen for utviklingsavvik hos barnet. Randomiseringen tar imidlertid ikke hensyn til forskjeller i genetiske forhold hos gruppen menn med hhv. normal og dårlig sædkvalitet. Siden analysen vil kreve ”blindet” kromosom- og DNA-analyse av samtlige menn, er slike eksperimentelle studier neppe etisk og praktisk gjennomførbare.

For å kunne studere hva som skjer ved befruktning av egg med ICSI-metoden, og derved kunne få økt forståelse for risiki med hensyn til fare for kromosomfeil og misdannelser, vil det være nødvendig å forske på de tidligste stadier av humane embryo. I Norge, i motsetning til de øvrige nordiske land, er forskning på befruktede egg forbudt. De første kontrollerte studiene med registrering av kromosomfeil hos embryoer og tilhørende foreldre er allerede publisert fra hhv. italienske og amerikanske forskningsgrupper.

10. Sammendrag og konklusjoner

Forutsetningen for at det kan gjøres sammenlikninger mellom to eller flere behandlingsmetoder er at pasientene som behandles er mest mulig like. Den ideelle studien for vurdering av mulige skadeeffekter på barn født etter ICSI vil være en sammenlikning der par som er kandidater for ICSI randomiseres til hhv. ICSI eller IVF. Slike studier kan imidlertid ikke gjøres fordi sædkvaliteten er så dårlig hos menn hvor paret er kandidater for ICSI at man ikke vil forvente å oppnå befruktning med ordinær IVF. En annen tilnærming er å randomisere par som er kandidater for IVF til hhv. IVF eller ICSI. Å gjøre ICSI på subfertile par hvor mannen har normal sædkvalitet vil si noe om hvorvidt ICSI som metode gir økt risiko for misdannelser og kromosomfeil. Resultatene vil imidlertid være påvirket av genetiske forhold hos pasientgruppen, fordi menn med nedsatt sædkvalitet har en forventet høyere forekomst av kromosom- eller genfeil.

Et mindre optimalt metodologisk alternativ er kohortstudier hvor par som behandles med ICSI sammenliknes med en annen gruppe. I slike studier er det en fordel om den andre kohorten består av par som behandles med IVF og ikke barn unnfanget på normal måte, fordi par som behandles med ICSI eller IVF har en rekke fellestrekk som har betydning for forekomsten av misdannelser eller andre utviklingsavvik. De har benyttet samme type hormonbehandling, aldersfordelingen blant mødrene vil som oftest være den samme, men høyere enn ved normal konsepsjon. Dessuten har både ICSI og IVF høyere forekomst av flerlingebarn enn i en populasjon av normale unnfangerler.

Litteraturgjennomgangen har inkludert 30 studier hvorav 13 er kohortstudier med godt definerte kontrollgrupper. De resterende 17 studiene er pasientserier og/eller kohortstudier med dårlig eller udefinert kontrollgruppe. Syv kohortstudier er inkludert i metaanalysen på alvorlige medfødte misdannelser. Hovedtyngden av data til metaanalysen kommer fra en svensk nasjonal kohort. I tillegg er registerdata for to tidsperioder fra Australia inkludert i hovedanalysen. Den svenske studien og de Australske rapportene utgjør ca. 90% av pasientmaterialet.

For endepunktene kromosomfeil, nevrologisk funksjonsavvik og vekstforstyrrelser er antall aksepterte studier i rapporten til dels få og svært heterogene hvilket gjør konklusjonene usikre.

Med disse reservasjoner kan funnene i rapporten oppsummeres som følger:

- Metaanalysen estimerer en liten økt risiko for alvorlige medfødte misdannelser ved bruk av ICSI i behandling av ufrivillig barnløshet forårsaket av nedsatt sædkvalitet sammenliknet med standard IVF (relativ risiko = 1.13), men denne økningen er ikke signifikant (95% konfidensintervall: 1.00-1.29, $p = 0.06$). Det er ingen tegn til heterogenitet mellom studiene ($P = 0.035$). Overført til norske forhold viser beregninger at 13 ICSI-barn vil bli født hvert år med alvorlige misdannelser, en økning på halvannet barn per år dersom ICSI-barna hadde vært født med "normal" risiko for alvorlige misdannelser.
- Det er ikke mulig med tilgjengelige data å påvise øket risiko for noen spesifikke typer av misdannelser (eksempelvis hypospadi).

- Tilgjengelige data viser ingen forskjell i forekomsten av alvorlige misdannelser hos barn født etter ICSI og normalt fødte barn.
- Det er ukjent om faktorer knyttet til ICSI som metode eller forhold ved den spesielle gruppen pasienter som behandles påvirker hyppigheten av medfødte misdannelser hos barn unnfanget ved ICSI.
- Foreliggende dokumentasjon avklarer ikke om ICSI gir en generell økt risiko for kromosomfeil sammenlignet med barn unnfanget ved IVF eller normalt unnfangete barn.
- Det er således ikke avklart om ICSI gir økt forekomst av kromosomfeil hos avkom når foreldrene har normale kromosomer.
- Ved påvist kromosomfeil hos foreldrene vil avkom kunne arve den samme feilen. Hvor ofte dette vil skje finnes det ikke sikre data for.
- Menn med nedsatt sædkvalitet på grunn av mik rodelesjoner på Y kromosomet vil overføre den samme egenskapen til sønner. Teoretiske modeller tyder imidlertid ikke på at ICSI vil føre til noen vesentlig økning av mannlig infertilitet i de neste generasjoner.
- Barn født etter ICSI synes ikke å ha noen økning i nevrologiske og psykomotoriske funksjonsforstyrrelser sammenliknet med barn født etter standard IVF.
- Tilgjengelige data gir ikke grunnlag for å konkludere noe angående risiko for pre- eller postnatale vekstforstyrrelser hos barn unnfanget ved ICSI.
- Foreliggende dokumentasjon avklarer ikke om genetiske faktorer hos subfertile menn eller om mikroinjeksjon av spermien inn i eggets cytoplasma påvirker forekomst av misdannelser, kromosomfeil og andre utviklingsavvik.

Den systematiske litteraturgjennomgangen viser at det fremdeles foreligger behov for forskning på resultater etter ICSI og andre IVF-metoder. Flere studier, fortrinnsvis multisenterstudier, bør gjennomføres. Norske data bør publiseres.

Etiske aspekter:

ICSI berører viktige problemstillinger knyttet til eugenikk og menneskeverd. De infertiles behov for å få barn må settes opp mot mulige utviklingsavvik hos barnet og en eventuell overført nedsatt sædkvalitet samtidig som menneskeverdet til barn med avvik ikke svekkes.

11. English summary

Since the introduction of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 1992, thousands of babies have been conceived through this in vitro fertilization method (IVF) worldwide. The method involves microinjection of a single viable sperm into an egg retrieved from the ovary by puncture of a follicle from the upper vagina followed by replacement of the fertilized egg into the uterus. ICSI enables fertilization in spite of severely compromised semen characteristics and its use is usually restricted to men with poor sperm quality. There has been concern regarding the safety of the ICSI procedure. In the absence of natural selection of the fertilizing sperm and the oocyte to be fertilized, any structural damage inflicted by the operation or transfer of genes that would not normally have been passed on to the child, could increase the risk of developmental disabilities and other health problems in the children.

The ideal study to evaluate possible adverse effects on the offsprings following treatment for male infertility by ICSI would be to randomize couples that are candidates for ICSI to either ICSI or traditional IVF. In that way the only difference in treatment modality would be the way in which oocytes are fertilized. Such a study, however, would be regarded as unethical since candidates for ICSI usually have severely compromised sperm quality which cannot be expected to fertilize ova by standard IVF. To compare ICSI and IVF in infertile couples with normal sperm parameters (candidates for standard IVF) would give an indication as to whether ICSI *per se* results in more congenital malformations and chromosome abnormalities in offsprings. However, male spouses with normal and severely compromised sperm quality cannot be compared since the latter group would be expected to have a higher prevalence of chromosome and gene abnormalities.

Less optimal methodological alternatives are cohort studies whereby couples treated with ICSI are being compared with another group of infertile couples. The comparison group should preferably be infertile couples treated with standard IVF and not children from natural conception since treatment with either IVF or ICSI has several common features which are of importance with regard to the occurrence of congenital malformations or other disabilities in the offspring. The women have undergone the same hormone treatment and they have similar age distributions which most often are higher than in women conceiving naturally. Furthermore, the occurrence of multiple gestations is higher in IVF and ICSI compared with natural conceptions.

This report is a systematic review of available literature reporting the outcome of ICSI pregnancies. Among 2712 identified publications, 443 were read as full text articles, and 30 studies with acceptable and fair quality were found to fulfill the inclusion criteria. In addition, to reports from Authorities and Institutions providing new data were included. Studies were critically assessed and systematized according to the presence of a relevant control group (children conceived through conventional IVF and/or naturally conceived children), and five clinical outcomes: i) congenital malformations ii) growth disturbances, iii) neurological developmental disturbances, iv) chromosomal abnormalities, and v) transmission of sub-fertility to male offspring.

No meta-analyses or randomized controlled studies were identified. All 13 studies rated as acceptable quality are cohort studies with adequate and well-defined control groups. Seventeen studies rated as fair quality with weak or non-defined control groups, were classified either as case series or cohort studies. The outcome most reported was congenital malformations. Since outcomes often were non-systematically reported in the study- and/or control group, there was a general problem of detection bias of the reviewed literature.

Seven cohort studies and two reports from the Australian national perinatal statistics unit on assisted conception were included in the meta-analysis on birth defects, i.e. major congenital malformations including reported chromosomal abnormalities, comparing newborns conceived by ICSI versus traditional IVF. The two Australian studies and a Swedish cohort study represents approximately 90 percent of the subjects included in the meta-analysis. Overall, the risk of birth defects was 1,13 (95% confidence interval: 1.00-1.29, $p=0.06$). Studies that met our criteria were fairly homogeneous (test for heterogeneity $p=0.35$). Separate meta-analysis on specific categories of malformations did not show any increased risk after ICSI.

With regard to the other end points, chromosome abnormalities, neurological developmental disturbances and growth disturbances, the number of accepted studies are few and heterogenous which makes the conclusions uncertain.

With these reservations this report concludes as follows:

- There is a small increased risk of major birth defects in the offspring from treatment of severe male infertility with intracytoplasmic sperm injection. However, this increase is not significant.
- Available data do not indicate increased risk of any particular malformation.
- Whether ICSI treatment of infertile couples with normal karyotypes increases the occurrence of chromosome abnormalities in the offsprings is currently not clarified.
- Sons of infertile males with Y chromosome microdeletions will inherit the same abnormality and therefore probably be infertile. Males with no known genetic cause for severely compromised sperm quality may also father sons with Y chromosome microdeletions. Theoretical models indicate that ICSI will not result in any substantial increase in male infertility.
- ICSI offspring do not seem to have any increase in neurological or psychomotor disabilities compared with offspring conceived by standard IVF treatment.
- Current data are inconclusive regarding pre- or postnatal growth disturbances
- It is not known whether the ICSI method per se, or factors related to the infertile couples, increase the risk of birth and other developmental defects.

This systematic review demonstrates the need for more studies on the clinical outcomes of ICSI pregnancies.

12. Referanseliste

Publikasjoner som utgjør faktagrunnlaget for rapporten er markert med hhv. **(A)**, **(B)** og **(R)** der A og B refererer til studier klassifisert i hhv. kvalitetsklasse A og B mens R refererer til rapporter. Referanser ekskludert som faktagrunnlag er markert **(C)**. Referanser markert med **(D)** bidrar med bakgrunnsinformasjon. Referanser markert med **(E)** er spesifikke etikkreferanser.

1. Aboulghar H, Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Amin Y, Al Inany H. A prospective controlled study of karyotyping for 430 consecutive babies conceived through intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2001; 76(2):249-253. **(A)**
2. Aitken RJ, Marshall Graves JA. Human spermatozoa: The future of sex. *Nature* 2002; 415(6875):963. **(D)**
3. American Fertility Society. Ethical considerations of the new reproductive technologies. *Fertil Steril* 1990; 53(suppl.2):17S. **(E)**
4. Annas GJ. Redefining parenthood and protecting embryos: Why we need new laws. *Hastings Cent Rep* 1984; 14(5):50-52. **(E)**
5. Assisted fertilization: ICSI. Committee on In vitro fertilization, Health Council of the Netherlands, Report no. 1996/06E. The Hague, The Netherlands. 1996. **(D)**
6. Assisted reproduction by intracytoplasmic sperm injection: a survey on the clinical experience in 1994 and the children born after ICSI, carried out until 31 December 1993. ESHRE Task Force on Intracytoplasmic Sperm Injection. European Society for Human Reproduction and Embryology. *Human Reproduction* 1998; 13(6):1737-1746. **(B)**
7. Aytoz A, Camus M, Tournaye H, Bonduelle M, Van Steirteghem A, Devroey P. Outcome of pregnancies after intracytoplasmic sperm injection and the effect of sperm origin and quality on this outcome. *Fertility & Sterility* 1998; 70(3):500-505. **(B)**
8. Aytoz A, Van den Abbeel E, Bonduelle M, Camus M, Joris H, Van et al. Obstetric outcome of pregnancies after the transfer of cryopreserved and fresh embryos obtained by conventional in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 1999; 14(10):2619-2624. **(A)**
9. Baker HW. Marvellous ICSI: the viewpoint of a clinician. *International Journal of Andrology* 1998; 21(5):249-252. **(C)**
10. Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF). Report no. 147-2000. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Stockholm, Sverige. 2000. **(D)**

11. Begley S, Brant M, Springen K, Rogers A. The baby myth. *Newsweek* 1995; 126(10):38-47. **(E)**
12. Benagiano G, Pera A, Dallapiccola B. Having a baby: a 'gift from God', or a custom-made purchase? *Gynecol Endocrinol* 2000; 14(3):214-219. **(E)**
13. Berg BJ. Listening to the voices of the infertile. I: JC Callahan (red.): *Reproduction, ethics and the law: feminist perspectives*. Bloomington, IN: Indiana University Press, 1995: 80-108. **(E)**
14. Bergh T, Ericson A, Hillensjo T, Nygren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 354(9190):1579-1585. **(D)**
15. Beskyttelse av menneskelige kønsceller, befrugtede æg, fosteranlæg og fostre: en redegørelse. *Det Etske Råd*, 1989. **(E)**
16. Bider D, Livshitz A, Tur K, I, Shulman A, Levron J, Dor J. Incidence and perinatal outcome of multiple pregnancies after intracytoplasmic sperm injection compared to standard in vitro fertilization. *Journal of Assisted Reproduction & Genetics* 1999; 16(5):221-226. **(A)**
17. Bland JM. Children born after intracytoplasmic sperm injection. What do authors mean by control infants? *BMJ* 1999; 319(7201):52. **(C)**
18. Bonduelle M, Desmyttere S, Buysse A, Van Assche E, Schietecatte J, Devroey P et al. Prospective follow-up study of 55 children born after subzonal insemination and intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 1994; 9(9):1765-1769. **(C)**
19. Bonduelle M, Legein J, Derde MP, Buysse A, Schietecatte J, Wisanto A et al. Comparative follow-up study of 130 children born after intracytoplasmic sperm injection and 130 children born after in-vitro fertilization. *Human Reproduction* 1995; 10(12):3327-3331. **(A)**
20. Bonduelle M, Wilikens A, Buysse A, Van Assche E, Wisanto A, Devroey P et al. Prospective follow-up study of 877 children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI), with ejaculated epididymal and testicular spermatozoa and after replacement of cryopreserved embryos obtained after ICSI. *Human Reproduction* 1996; 11 Suppl 4:131-155. **(B)**
21. Bonduelle M, Legein J, Buysse A, Van Assche E, Wisanto A, Devroey P et al. Prospective follow-up study of 423 children born after intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 1996; 11(7):1558-1564. **(B)**
22. Bonduelle M, Joris H, Hofmans K, Liebaers I, Van Steirteghem A. Mental development of 201 ICSI children at 2 years of age. *Lancet* 1998; 351(9115):1553. **(A)**
23. Bonduelle M, Wilikens A, Buysse A, Van Assche E, Devroey P, Van et al. A follow-up study of children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with

- epididymal and testicular spermatozoa and after replacement of cryopreserved embryos obtained after ICSI. *Human Reproduction* 1998; 13 Suppl 1:196-207. **(B)**
24. Bonduelle M, Camus M, De Vos A, Staessen C, Tournaye H, Van Assche E et al. Seven years of intracytoplasmic sperm injection and follow-up of 1987 subsequent children. *Human Reproduction* 1999; 14 Suppl 1:243-264. **(B)**
 25. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem A. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983 -1999). *Hum Reprod* 2002 17:671-94. **(D)**
 26. Borge OJ, Rognum TO. Intracytoplasmatisk spermieinjeksjon - risiko for misdannelser. *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening* 2001; 121:69-72. **(D)**
 27. Bowen JR, Gibson FL, Leslie GI, Saunders DM. Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 1998; 351(9115):1529-1534. **(A)**
 28. Brownlee S, Wagner B, Guttman M, Daniel M. The baby chase. *US News World Rep* 1994; 117(22):84-90, 92. **(E)**
 29. Buitendijk SE. Children after in vitro fertilization. An overview of the literature. *Int J Technol Assess Health Care* 1999; 15(1):52-65. **(D)**
 30. Bustillo M, Zarutskie P, Zeitz J. Assisted reproductive technology in the United States and Canada: 1995 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertility & Sterility* 1998; 69(3):389-398. **(C)**
 31. Causio F, Fischetto R, Schonauer LM, Leonetti T. Intracytoplasmic sperm injection in infertile patients with structural cytogenetic abnormalities. *Journal of Reproductive Medicine* 1999; 44(10):859-864. **(B)**
 32. Collins J. Too much of a good thing. *J SOGC* 2000; 22(3):177-178. **(E)**
 33. Conrad P, Schneider J. Deviance and medicalization: From badness to sickness. Columbus, OH: Merrill Publishing Co, 1985. **(E)**
 34. Coulam CB, Opsahl MS, Sherins RJ, Thorsell LP, Dorfmann A, Krysa L et al. Comparisons of pregnancy loss patterns after intracytoplasmic sperm injection and other assisted reproductive technologies. *Fertility & Sterility* 1996; 65(6):1157-1162. **(C)**
 35. Cram DS, Ma K, Bhasin S, Arias J, Pandjaitan M, Chu B et al. Y chromosome analysis of infertile men and their sons conceived through intracytoplasmic sperm injection: vertical transmission of deletions and rarity of de novo deletions. *Fertility & Sterility* 2000; 74(5):909-915. **(B)**
 36. Cytel Software Corporation, StatXact. Cambridge, USA. 1999. <http://www.cytel.com> (05-05-2002) **(D)**

37. Danan C, Sternberg D, Van Steirteghem A, Cazeneuve C, Duquesnoy P, Besmond C et al. Evaluation of parental mitochondrial inheritance in neonates born after intracytoplasmic sperm injection. *American Journal of Human Genetics* 1999; 65(2):463-473. (C)
38. Daniels K, Taylor K. Formulating selection policies for assisted reproduction. *Soc Sci Med* 1993; 37(12):1473-1480. (E)
39. Dhont M, De Neubourg F, Van der Elst J, De Sutter P. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study. *Journal of Assisted Reproduction & Genetics* 1997; 14(10):575-580. (C)
40. Doyle PE, Beral V, Botting B, Wale CJ. Congenital malformations in twins in England and Wales. *J Epidemiol Comm Health* 1990; 45 :43-48. (D)
41. Edirisinghe WR, Murch A, Junk S, Yovich JL. Cytogenetic abnormalities of unfertilized oocytes generated from in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a double-blind study. *Human Reproduction* 1997; 12(12):2784-2791. (C)
42. Ericson A, Kallen B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod* 2001; 16(3):504-509. (A)
43. EUROCAT. <http://www.oph.fgov.be/eurocat/httoc.htm>. 05-05-2002. (D)
44. Evans D, Pickering N. *Creating the child: the ethics, law and practice of assisted procreation*. The Hague: Kluwer, M. Nijhoff publ., 1996. (E)
45. Evans D, Pickering N. *Conceiving the embryo: ethics, law and practice in human embryology*. The Hague: Kluwer, M. Nijhoff publ., 1996. (E)
46. Faddy MJ, Silber SJ, Gosden RG. Intra-cytoplasmic sperm injection and infertility. *Nat Genet* 2001; 29(2):131. (D)
47. Fuchs V. *Who shall live? Health, economic, and social choice*. New York: Basic Books, 1974. (E)
48. Geipel A, Gembruch U, Ludwig M, Germer U, Schwinger E, Dormeier A et al. Genetic sonography as the preferred option of prenatal diagnosis in patients with pregnancies following intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 1999; 14(10):2629-2634. (C)
49. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Iammarrone E. Preimplantation diagnosis after assisted reproduction techniques for genetically-determined male infertility. *Journal of Endocrinological Investigation* 2000; 23(10):711-716. (A)
50. Govaerts I, Devreker F, Koenig I, Place I, Van den Bergh M, Englert Y. Comparison of pregnancy outcome after intracytoplasmic sperm injection and in-vitro fertilization. *Human Reproduction* 1998; 13(6):1514-1518. (A)

51. Gulli BM. Forplantningens «frigjørende» etiske og politiske dilemmaer ved prøverørsbefruktning. Oslo: Universitetsforlaget, 1995. (E)
52. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002; 346(10):725-730. (D)
53. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323(7308):334-336. (D)
54. Harris J, Holms S. The future of human reproduction: ethics, choice, and regulation. Oxford: Clarendon Press, 1998. (E)
55. Hawkins MM, Barratt CL, Sutcliffe AG, Cooke ID. Male infertility and increased risk of diseases in future generations. *Lancet* 1999; 354(9193):1906-1907. (C)
56. Heitman E. Infertility as a public health problem: Why assisted reproductive technologies are not the answer. *Standard Journal of Law and Policy* 1995; 6(2):89-102. (E)
57. Heitman E. Social and ethical aspects of in vitro fertilization. *Int J Technol Assess Health Care* 1999; 15(1):22-35. (E)
58. Hellum A, Syse A, Aasen HS. Menneske, natur og fødselsteknologi: verdivalg og rettslig regulering. Oslo: Ad Notam, 1990. (E)
59. Hennebicq S, Pelletier R, Bergues U, Rousseaux S. Risk of trisomy 21 in offspring of patients with Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2001; 357(9274):2104-2105. (D)
60. Herman R. Dying to conceive. *Mirabella* , 1994; July: 124-125. (E)
61. Hughes EG, Giacomini M. Funding in vitro fertilization treatment for persistent subfertility: the pain and the politics. *Fertil Steril* 2001; 76(3):431-442. (E)
62. Hurley J, Birch S, Stoddart G, Torrance G. Medical necessity, benefit and resource allocation in health care. *J Health Serv Res Policy* 1997; 2(4):223-230. (E)
63. Hurst T, Shafir E, Lancaster P. Assisted conception Australia and New Zealand 1997. AIHW Cat. No. PER 10. Australian Institute of Health and Welfare National Perinatal Statistics Unit (Assisted Conception Series No.4) Sidney 1999 (R)
64. Hurst T, Lancaster P 1999. Assisted conception Australia and New Zealand 1998 and 1999. AIHW Cat. No. PER 16. Sydney: Australian Institute of Health and Welfare National Perinatal Statistics Unit (Assisted Conception Series No.5) Sidney 2001. (R)
65. In vitro fertilization and embryo transfer as a treatment for infertility. Alberta, Canada, Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR). 1997. (D)
66. Kahn JA, Sunde A, Lundmo P, Unsgaard G, Halvorsen A, Remen A et al. [The first babies in Norway after in vitro fertilization]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1985; 105 (8):565-567. (D)

67. Karmaus W, Juul S. Infertility and subfecundity in population-based samples from Denmark, Germany, Italy, Poland and Spain. *Eur J Public Health* 1999; 9:229-135. **(D)**
68. Kent-First MG, Kol S, Muallem A, Ofir R, Manor D, Blazer S et al. The incidence and possible relevance of Y-linked microdeletions in babies born after intracytoplasmic sperm injection and their infertile fathers. *Molecular Human Reproduction* 1996; 2(12):943-950. **(B)**
69. Kjessler B. Assisterad befruktning och preimplantatorisk diagnostik i Sverige. Linköping; Rapportserie / ARG: 31, 1996. **(E)**
70. Kremer JA, Tuerlings JH, Borm G, Hoefsloot LH, Meuleman EJ, Braat DD et al. Does intracytoplasmic sperm injection lead to a rise in the frequency of microdeletions in the AZFc region of the Y chromosome in future generations? *Human Reproduction* 1998; 13(10):2808-2811. **(C)**
71. Kurinczuk JJ, Bower C. Birth defects in infants conceived by intracytoplasmic sperm injection: an alternative interpretation. *BMJ* 1997; 315(7118):1260-1265. **(B)**
72. Lancaster PA. Assisted conception. Health services and evaluation. *Int J Technol Assess Health Care* 1991; 7(4):485-499. **(E)**
73. Levine M, Walter S, Lee H, Haines T, Holbrook A, Moyer V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 271(20):1615-1619. **(D)**
74. Levron J, Aviram-Goldring A, Madgar I, Raviv G, Barkai G, Dor J. Sperm chromosome analysis and outcome of IVF in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 2000; 74(5):925-929. **(D)**
75. Loft A, Petersen K, Erb K, Mikkelsen AL, Grinsted J, Hald F et al. A Danish national cohort of 730 infants born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) 1994-1997. *Human Reproduction* 1999; 14(8):2143-2148. **(B)**
76. Ludwig M, Al-Hasani S, Ghasemi M, Gizycki U, Kupker W, Diedrich K. Intracytoplasmic sperm injection (II): Perinatal outcome of 267 children. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1999; 59(8):395-401. **(B)**
77. Maklin R. Artificial means for reproduction and our understanding of the family. Hasting Center Report. 1991, Jan-Feb, 5-11. **(E)**
78. Manning M, Lissens W, Bonduelle M, Camus M, De Rijcke M, Liebaers I et al. Study of DNA-methylation patterns at chromosome 15q11-q13 in children born after ICSI reveals no imprinting defects. *Mol Hum Reprod* 2000; 6(11):1049-1053. **(D)**
79. Medisinsk fødselsregister. Bergen, Norge. <http://www.uib.no/mfr> 05-05-2002. **(D)**
80. Medicinsk teknologivurdering af lavstimulations IVF sammenlignet med standard IVF. Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering (CEMTV). Puljeprojekter 2000;1(1). København, Danmark. 2001. **(D)**

81. Mol BW, Bonsel GJ, Collins JA, Wiegerinck MA, van d, V, Bossuyt PM. Cost-effectiveness of in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 2000; 73(4):748-754. **(E)**
82. Montag M, Van d, V, Ved S, Schmutzler A, Prietl G, Krebs D et al. Success of intracytoplasmic sperm injection in couples with male and/or female chromosome aberrations. *Human Reproduction* 1997; 12(12):2635-2640. **(C)**
83. Morken J. Livskamp og prøverøyr: om trugsmål mot det ufødde barnet i medisinsk forskning og praksis. Oslo: Credo, 1986. **(E)**
84. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991; 56(2):192-193. **(E)**
85. Munne S, Marquez C, Reing A, Garrisi J, Alikani M. Chromosome abnormalities in embryos obtained after conventional in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertility & Sterility* 1998; 69(5):904-908. **(A)**
86. National Advisory Board on Ethics in Reproduction. Is assisted reproduction a process ripe for regulation? NABER Report, 1995, 1(3);1-5. **(E)**
87. Neurologiske funksjonshinder hos barn födda efter provrörsbefruktning 1982-1995. Socialstyrelsen. SoS-rapport no. 2000:4. 2000. **(D)**
88. New York State Task Force on Life and the Law. Assisted reproductive technologies: Analysis and recommendations for public policy. New York. NYTFF: 1998. **(E)**
89. Nishimura H. Incidence of malformations in abortions. In: Fraser FC, McKusick VA, editors. Congenital malformations. Amsterdam: Excerpta Medica, 1970: 275-283. **(D)**
90. Olsson K. Önskebarn: en bok om provrörsbefruktning. Stockholm, Bonnier, 1991. **(E)**
91. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340(8810):17-18. **(D)**
92. Palermo GD, Colombero LT, Schattman GL, Davis OK, Rosenwaks Z. Evolution of pregnancies and initial follow-up of newborns delivered after intracytoplasmic sperm injection. *JAMA* 1996; 276(23):1893-1897. **(B)**
93. Palermo GD, Neri QV, Hariprasad JJ, Davis OK, Veeck LL, Rosenwaks Z. ICSI and its outcome. *Seminars in Reproductive Medicine* 2000; 18(2):161-169. **(B)**
94. Pandit RD. Ethics in infertility management: Asian aspects. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1989; 15(1):79-85. **(E)**
95. Patrat C, Wolf JP, Epelboin S, Hugues JN, Olivennes F, Granet P et al. Pregnancies, growth and development of children conceived by subzonal injection of spermatozoa. *Human Reproduction* 1999; 14(9):2404-2410. **(C)**

96. Philips Z, Barraza-Llorens M, Posnett J. Evaluation of the relative cost-effectiveness of treatments for infertility in the UK. *Hum Reprod* 2000; 15(1):95-106. **(E)**.
97. Plachot M, de Grouchy J, Junca AM, Mandelbaum J, Turleau C, Couillin P et al. From oocyte to embryo: a model, deduced from in vitro fertilization, for natural selection against chromosome abnormalities. *Ann Genet* 1987; 30(1):22-32. **(D)**
98. Porcu-Buisson G, Capelle M, Paulmyer-Lacroix O, Saias-Magnan J, Carles F, Noizet A et al. [Pregnancy outcome and the status of the newborn infant after ICSI at La Conception Hospital in Marseille]. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité* 2001; 29(1):34-38. **(B)**
99. Ratcliff K. Health technology for women: Whose health? Whose technology? I: KS Radcliff (red.): *Healing technology: Feminist perspectives*. Ann Arbor MI: University of Michigan Press, 1989: 173-198. **(E)**
100. Robertson JA. Legal trouble spots in assisted reproduction. *Fertil Steril* 1996; 65(1):11-12. **(E)**
101. Rothman B. The meaning of choice in reproductive technology. I: Ardeti R, Klein RD, Minden S (red.): *Test-tube woman: What future for motherhood*. London: Pandora Press, 1984: 23-33. **(E)**
102. Rowland R. Technology and motherhood: reproductive choice reconsidered. *Signs (Chic)* 1987; 12(3):512-528. **(E)**
103. Sandelowski M. The color gray: ambiguity and infertility. *Image J Nurs Sch* 1987; 19(2):70-74. **(E)**
104. Schenker JG, Ezra Y. Complications of assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 1994; 61(3):411-422. **(E)**
105. Scritchfield S. The social construction of infertility: from private to social concern. I: J Best (red). *Images of issues: typifying contemporary social problems*. New York: Aldine de Gruyter, 1989: 99-114. **(E)**
106. Singer P, Wells D. *Making babies: the new science and ethics of conception*. New York: Charles Scribner sons, 1985. **(E)**
107. Snowden R, Mitchell GD, Snowden E. *Artificial reproduction: a social investigation*. London: Allen & Unwin, 1983. **(E)**
108. Stata Corporation, STATA. Texas, USA. 2001. <http://www.cytel.com> (05-05-2002) **(D)**
109. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 2(8085):366. **(D)**

110. Strømberg, Dahlquist G, Ericson A, Finnstrom O, Koster M, Stjernqvist K. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet* 2002; 359(9305):461-465. **(D)**
111. Stuppia L, Gatta V, Calabrese G, Guanciali FP, Morizio E, Bombieri C et al. A quarter of men with idiopathic oligo-azoospermia display chromosomal abnormalities and microdeletions of different types in interval 6 of Yq11. *Hum Genet* 1998; 102(5):566-570. **(D)**
112. Sundby J, Schei B. Infertility and subfertility in Norwegian women aged 40-42. Prevalence and risk factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75(9):832-837. **(D)**
113. Sutcliffe AG, Taylor B, Li J, Thornton S, Grudzinskas JG, Lieberman BA. Children born after intracytoplasmic sperm injection: population control study. *BMJ* 1999; 318(7185):704-705. **(A)**
114. Sutcliffe AG, Taylor B, Saunders K, Thornton S, Lieberman BA, Grudzinskas JG. Outcome in the second year of life after in-vitro fertilisation by intracytoplasmic sperm injection: a UK case-control study. *Lancet* 2001; 357(9274):2080-2084. **(A)**
115. Tanbo T, Kjekshus E, Dale PO, Storeng R, Lunde O, Magnus O et al. [Intracytoplasmic sperm injection]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998; 118(6):864-869. **(D)**
116. Testart J, Gautier E, Bami C, Rolet F, Sedbon E, Thebault A. Intracytoplasmic sperm injection in infertile patients with structural chromosome abnormalities. *Human Reproduction* 1996; 11(12):2609-2612. **(B)**
117. Tournaye H, Liu J, Nagy Z, Joris H, Wisanto A, Bonduelle M et al. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI): the Brussels experience. *Reproduction, Fertility, & Development* 1995; 7(2):269-278. **(C)**
118. Tymstra T. The imperative character of medical technology and the meaning of «anticipated decision regret». *Int J Technol Assess Health Care* 1989; 5(2):207-213. **(E)**
119. U.S. Congress, Office of Technology Assessment. Infertility: Medical and social choices. Washington DC, U.S. Government Printing Office. 1988. **(E)**
120. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996; 11 Suppl 4:1-24. **(D)**
121. Van Golde R, Boada M, Veiga A, Evers J, Geraedts J, Barri P. A retrospective follow-up study on intracytoplasmic sperm injection. *Journal of Assisted Reproduction & Genetics* 1999; 16(5):227-232. **(A)**
122. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Nilsson L, Reisner E, Wennergren M et al. Obstetric and perinatal outcome of pregnancies following intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 1996; 11(5):1113-1119. **(C)**

123. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Human Reproduction* 2000; 15(4):944-948. **(B)**
124. Westergaard HB, Johansen AM, Erb K, Andersen AN. Danish National In-Vitro Fertilization Registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. *Hum Reprod* 1999; 14(7):1896-1902. **(D)**
125. Williams SJ, Calnan M. The 'limits' of medicalization?: modern medicine and the lay populace in 'late' modernity. *Soc Sci Med* 1996; 42(12):1609-1620. **(E)**

13. Ordliste

Ordlisten definerer sentrale begrep innen fertilitetsbehandling, utviklingsavvik og risikovurderinger, modifisert fra Store medisinske leksikon (Kunnskapsforlaget).

Abort	Svangerskap som enten går til grunne av seg selv eller som av forskjellige årsaker avbrytes. Deles inn i tidlige og sene aborter. Tradisjonelt går grensen mellom tidlig og sein abort ved 12 ukers svangerskap. Grensen oppad mot for tidlig fødsel er varierende i forhold til når et foster anses levedyktig, i dag rundt 22. uke.
Alleler	Alternative utgaver av et gen. Et kromosompar inneholder to gener, ett fra hver av foreldrene. Genene fra mor og far kan variere og betegnes alleler.
Amniocentese	Prosedyre for å ta ut fostervannsprøve. Metode innen fosterdiagnostikk.
Aneuploidi	Unormalt antall kromosomer.
Assistert befruktning	Samlenavn for flere metoder for å oppnå svangerskap hos par som ellers ikke er i stand til det. Hyppigste metoder er in vitro fertilisering (IVF) og intracytoplasmatiske spermieinjeksjon (ICSI).
Atresi	Medfødt misdannelse med manglende kanalisering eller åpning av hulorganer.
Autosomer	Kromosomer som ikke er kjønnskromosomer, dvs. kromosomparene 1-22.
Azoospermi	Fravær av sædceller i sædvæsken.
Azoospermiefaktor	Mikrodelesjoner av AZF regionen på Y-kromosomet som er assosiert til oligozoospermi og azoospermi hos menn.
Bias	Systematiske feil, skjevhet. Bias kan oppstå på grunn av feil eller unøyaktigheter ved utvalg av pasienter, valg av undersøkelsesmetode eller vurdering av resultater.
Biokjemisk svangerskap	Betegnelse på påvisning av tidlig graviditet ved hjelp av HCG-måling i blod eller urin, men som går til grunne før graviditet kan påvises ved tidlig ultralyddiagnostikk.
Blastomer	En enkelt celle i et embryo.

Blastocyst	Embryo på utviklingsnivå når det fester seg til livmorslimhinnen.
Chorionbiopsi	Morkakeprøve. Metode innen fosterdiagnostikk.
Demografiske karakteristika	Variabler som for eksempel alder og kjønn i en befolkningsgruppe.
De novo	Nyoppstått.
Deskriptiv	Beskrivende. Brukes om ikke-eksperimentelle studier som beskriver forekomst av utfall uten videre analyse av tallmaterialet.
Deteksjonsbias	Systematiske forskjeller i utfallsvurderingen mellom gruppene på grunn av ikke-sammenfallende endepunkt, oppdagelsestidspunkt og/eller observasjonstid. Oppstår når registrering av utfall er mer omfattende i den ene gruppen, oftest studiegruppen. Skjevhet grunnet ulik deteksjon kan ikke rettes opp i statistiske analyser.
DNA analyse	Analyse av arvematerialet.
Down syndrome	Tilstand med psykisk utviklingshemning og ofte misdannelser som skyldes overtallig kromosommateriale av kromosom 21.
Ejakulat	Sæd.
Eksperimentell studie	Studiedesign der forskeren tilstreber kontroll over fordelingen av personer til gruppene som skal sammenlignes. Effektt studie, besvarer om tiltaket har eller ikke har effekt.
Eksposisjon	Eksposering, den påvirkning man utsettes for i en gitt sammenheng, eksempelvis en medisinsk intervensjon.
Ekstern validitet	Resultatets overføringsverdi, generaliserbarhet. Studiens og resultatets relevans for pasienter i vanlig klinisk hverdag.
Ektopisk svangerskap	Svangerskap der det befruktete egget fester seg og fosteret utvikler seg utenfor livmorhulen.
Embryo	Befruktet egg og videre utvikling av individet i tidlig stadium av svangerskapet. Overgang mot betegnelsen foster er flytende.
Endepunkt	Utfall. Det man benytter som effektmål for å vurdere resultat etter en intervensjon.

Epidemiologisk kartleggingsmetode	Prevalensstudie («survey»), studie som teller/beskriver forekomsten av utfall. Materiale fra registerdata inngår ofte i kartleggingen, slike studier kalles ofte for registerstudier.
Epididymis	Bitestikkel.
Etiologi	Læren om sykdommens årsaker.
Eugenikk	
Evidensnivå	Beviskraft (utsagnskraft) for dokumentasjonen til den enkelte studie rangert i forhold til andre studier med tilsvarende eller annen studiedesign. Indikerer grad av sikkerhet for at risikoestimatet er korrekt. Fire graderinger - evidensnivå 1-4, hvor 1 reflekterer høyest og 4 lavest validitet. Engelsk betegnelse er «level of evidence».
Evidensstyrke	Beviskraft (utsagnskraft) for den samlede dokumentasjonen fremkommet ved en kvalitativ syntese av evidens fra inkluderte studier. Indikerer hvor solid den totale vitenskapelige dokumentasjonen er. Fire graderinger - A , B, C og D, hvor A reflekterer sterkest og D svakest evidens. Engelsk betegnelse er «strength of evidence».
Fosterdiagnostikk	Prenatal diagnostikk (PND). Identifikasjon av utviklingsavvik (misdannelser) før fødselen. Det er tre hovedtyper av fosterdiagnostikk: i) amniocentese (prosedyre for å ta ut fostervannsprøve), ii) chorionbiopsi (celleprøve fra placenta) og iii) ultralydundersøkelse av foster.
Gen	Arveanlegg (DNA).
Genetisk preimplantasjonsdiagnostikk	PGD (preimplantation genetic diagnosis). Identifikasjon av genetisk sykdom (genfeil) og kromosomfeil på embryo-stadiet før implantasjon.
Genomisk imprinting	Modifisering av DNA som avgjør om genet uttrykkes fra allelet fra mor eller far.
Gradering av evidens	Dokumentasjonens utsagnskraft (bevisstyrke) kan graderes i evidensnivå (den enkelte studie) og evidensstyrke (samlet dokumentasjon).

Historiske kontroller	Pasienter som i ettertid benyttes som sammenligningsgruppe (kontroller) i en senere studie. Historiske kontroller kan gi misvisende resultat, fordi de to gruppene, til tross for eventuell matching og/eller korrigering i statistisk analyse, ikke med sikkerhet er sammenlignbare.
Hypospadi	Medfødt misdannelse som består i at urinrøret munner ut på undersiden av penis.
ICD-10	International classification of diseases and related health problems, 10 th edition, den tiende revisjonen av den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og relaterte helseproblemer, koordinert av Verdens helseorganisasjon (WHO).
ICSI	Intracytoplasmatisk spermieinjeksjon, mikroinjeksjon. Variant av in vitro fertilisering. Metoden innebærer at en sædcelle får hjelp til å trenge inn i en eggcelle og befrukte denne.
Infertilitet	Ufrivillig barnløshet.
Informasjonsbias	Systematiske forskjeller i utfallsvurderingen mellom gruppene på grunn av ulike rapporteringsrutiner. Oppstår når rapportering av utfall er mer omfattende i den ene gruppen, oftest studiegruppen. Skjevhet grunnet tilgjengelig informasjon kan ikke rettes opp i statistiske analyser.
Inseminasjon	Kunstig sædinnføring enten med ektefelles/samboers sæd eller sæd fra anonym giver.
Insidens	Frekvens av nye utfall i en befolkning innen en definert tidsperiode, ofte et år.
Intern validitet	Troverdighet til (det felles) effektestimater.
Intervensjon	Medisinsk metode der hensikten er å forebygge, behandle eller rehabilitere. Virkemiddel for å oppnå medisinske resultater, tiltak, «å gjøre noe».
IVF	In vitro fertilisering, prøverørsbefruktning.
Justering	Korrigerende. Ta hensyn til prognostiske faktorer og potensielt konfunderende faktorer i den statistiske analysen.
Karyotype	Beskrivelse av kromosomenes antall og utseende.

Kasus-kontroll studie	Epidemiologisk forskningsmetode der man undersøker mennesker som allerede har fått sykdommen med en gruppe friske mennesker. Retrospektiv studie der man ved å gå bakover i tid prøver å finne den mulig sykdomsfremkallende faktoren (eksponeringen som er årsak til utfallet).
Klinefelter syndrom	Menn som har et ekstra X kromosom, XXY
Klinisk svangerskap	Svangerskap påvist ved ultralyd eller histologisk undersøkelse av abortmateriale.
Kognitive funksjoner	Mentale funksjoner som har betydning for erkjennelse, tenkning, og kunnskapservvelse. Kognitiv utvikling hos barn måles ved intelligenstester, eksempelvis vha. Bayley's eller Griffith's utviklingsskalaer.
Kohortstudie	En epidemiologisk forskningsmetode der man over et tidsrom følger en gruppe mennesker som har vært, blir eller vil bli utsatt for eksponering av en faktor som kan påvirke helsetilstanden, og observerer forekomsten av sykdom eller andre helserelaterte fenomener i gruppen. Ofte sammenlignes den eksponerte gruppen med en gruppe mennesker (kontroller) som ikke har vært eksponert, men som ellers er ganske lik den gruppen som har vært eksponert. Kohortstudier kan baseres på nasjonale eller regionale registre.
Kongenital	Medfødt.
Konfidensintervall (KI)	Engelsk forkortelse; CI. Intervall av verdier for en undersøkt variabel som er slik konstruert at den sanne verdien for variabelen med en gitt sannsynlighet finnes innenfor dette intervallet.
Konfunderende faktorer	«Forstyrrende» tredjegradsvariabel. Pasientrelaterte faktorer som medfører at forskningsresultatet tolkes feil eller ufullstendig og på denne måten påvirker utfallet av sammenligningen.
Konsepsjon	Befruktning, unnfangelse.
Kromosom	Cellens arvestoff (DNA). Mennesket har 23 kromosompar i sine celler. Et av disse parene er bestemmende for kjønn. De andre 22 parene kalles autosomer.
Kromosomanalyse	Metode der kromosommønsteret (antall og struktur) analyseres.

Kromosomfeil	Synlige strukturelle og numeriske kromosomavvik bekreftet ved kromosomanalyse. Strukturelle forandringer på kromosomer inkluderer delesjoner (biter som mangler) og translokasjoner (biter som har byttet plass). Numeriske (tallmessige) avvik, såkalte aneuploidier, skyldes manglende eller for mange kromosomer.
LBW	Low birth weight, lav fødselsvekt hos levende fødte og dødfødte benyttes vanligvis ved fødselsvekt mellom 1500 og 2500 gram.
Matching	Lage mest mulig sammenlignbar intervensjons- og kontrollgruppe ved en lik fordeling av kjente prognostiske og mulig konfunderende faktorer i de to gruppene.
Medisinsk fødselsregister (MFR)	Offentlig register over alle fødsler. Registeret ble opprettet i 1967 og er knyttet til Universitetet i Bergen og Statens institutt for folkehelse i Oslo. Overvåkning av fosterskader er en viktig funksjon for MFR.
Medfødte misdannelser	Kroppslige defekter som skyldes en feilutvikling i løpet av fostertiden.
MESA	Microsurgical epididymal sperm aspiration. Metode for uthenting av sædceller fra bitestikler som deretter benyttes til ICSI.
Metaanalyse	Kvantitativ samleanalyse der effektmål fra enkeltstudier blir slått sammen og analysert statistisk. Ved denne tilnærmingen forsøker man å finne bedre holdepunkter for hva som er gyldig kunnskap, enn det man kan få fra hver enkelt studie vurdert for seg.
Mikrodelesjon	Genfeil der et lite DNA-område mangler på et kromosom.
Monosomi	Tilstand med bare ett kromosom i ett av de 23 kromosomparene.
Mosaikk	To forskjellige celletyper i samme individ, eksempelvis celler med normale Y kromosomer og celler med mikrodelesjoner på Y kromosomet.
Mutasjon	Varig forandring av arvestoffet.
Neonatal	Nyfødt.
Neonatal død	Levende født barn som dør i nyfødtperioden.

Nevrologisk funksjonsavvik	Begreper omfatter nedsatt syn og hørsel, motorisk og psykisk utviklingshemning, nedsatt/forsinket kognitiv utvikling eksempelvis lærevansker (skrive- og lesevansker) og intellektuell svikt.
Observasjonsstudie	Epidemiologisk forskningsmetode basert på observasjoner. Gir kunnskap om årsaker, skade eller prognose. Studietyper med observasjonell design omfatter kohortstudier, kasus-kontroll studier og pasientserier.
Odds ratio (OR)	Forholdet mellom to odds. En odds er sannsynligheten for at en gitt hendelse skal inntreffe i forhold til sannsynligheten for at den ikke skal inntreffe. For sykdommer med sjelden forekomst kan odds ratio benyttes som en tilnærming til relativ risiko (RR).
Oligozoospermi	Unormalt lavt antall sædceller (færre enn 10 millioner spermier per milliliter i sæden).
Omfalocoele	Defekt i bukveggen midtlinje med fremfall av tarm som er dekket av bukhinne. Er ofte koblet til kromosomfeil.
Oocytt	Egg.
Paritet	Antall barn en kvinne har født.
Pasientserie	Epidemiologisk studie der man retrospektivt evt. prospektivt innhenter informasjon om intervensjon og utfall fra enkeltbeskrivelser av pasienter. Store pasientserier der data fra deler av eller hele befolkningen inngår i medisinske databaser, kalles for registerstudier.
Pediatri	Læren om barns vekst og utvikling, og sykdommer som kan ramme barnet i denne prosessen.
Perinatal død	Beskriver i Norge alle levende fødte barn uavhengig av svangerskapsvarighet, dødfødte fra og med fullførte 28. svangerskapsuke og døde barn i løpet av første leveuke.
PESA	Percutaneous epididymal sperm aspiration. Metode for uthenting av sædceller fra bitestikler.
Postnatal	Etter fødselen.
Power	Statistisk styrke. Sier noe om hvilken evne studien har til å avdekke forskjeller mellom grupper i effekt eller forekomst.

Preterm fødsel	Fødsel før utgangen av 37. svangerskapsuke.
Prenatal	Før fødselen.
Prevalens	Forekomst av utfall i en studiegruppe, eksempelvis befolkningen i ett land, ved et bestemt tidspunkt.
Prevalensstudie	Epidemiologisk kartleggingsstudie («survey»), studie som teller/beskriver forekomsten av utfall.
Prognostiske faktorer	Pasientfaktorer som kan påvirke utfallet (forårsake eller vise sterk sammenheng. Prognostiske faktorer kan være demografiske karakteristika (som alder og kjønn), sykdomsspesifikke kjennetegn, eller andre sykdommer (komorbiditet).
Prospektiv	Fremover i tid.
Randomisering	Tilfeldig fordeling. Randomisering sikrer at intervensjons- og kontrollgruppen blir mest mulig like med hensyn til kjente og ukjente faktorer (prognostiske faktorer) som kan påvirke utfallet. På denne måten forhindres systematiske forskjeller (bias) i gruppene som sammenlignes.
Randomisert kontrollert studie (RCT)	Studiedesign hvor pasientene tildeles en bestemt behandling ut fra tilfeldighet, oftest ved hjelp av en datamaskingenerert fordelingsnøkkel.
Registerstudie	Studiedesign som gjør bruk av data som finnes i medisinske registre, oftest offentlige databaser. Validiteten avhenger av kvalitet på pasientdata i studie- og sammenligningsgruppe og størrelsen av disse. Kontrollerte studier basert på nasjonale eller regionale registre betegnes kohortstudier.
Relativ risiko (RR)	Forholdet mellom sannsynlighet for sykdom eller død hos personer som har vært eksponert for et mulig sykdomsfremkallende fenomen, og tilsvarende sannsynlighet hos dem som ikke har vært eksponert for fenomenet.
Retrospektiv	Tilbake i tid.
Risikofaktor	Faktor som øker risikoen for sykdom, medfører en økt sannsynlighet for utvikling av sykdom.

Seleksjonsbias	Skjevhet i seleksjonen av pasienter. Systematiske forskjeller mellom gruppene som sammenlignes på grunn av ikke korrekt fordeling, ufullstendig matching i design, eller fravær av justering i analysen.
SGA	Small for gestational age, mål for nedsatt tilvekst av fosteret inne i livmoren.
Sosiodemografiske karakteristika	I tillegg til demografiske variabler (som alder og kjønn) i en befolkningsgruppe inngår variabler som yrke, utdanning og opphavsland.
Statistisk styrke	Power.
TESA	Testicular sperm aspiration. Uthenting av spermier (spermatozoa) fra testikler hos menn med azoospermi. Benyttes i forbindelse med ICSI.
Translokasjoner	Strukturell kromosomfeil. Ved balansert translokasjon er et stykke av et kromosom heftet til et annet og følger denne under celledelingen. Translokasjonskromosomet fungerer effektivt som summen av de to kromosomene som inngår i det. En person med balansert translokasjon kan ha høy risiko for å få barn med ubalansert sett (ubalansert translokasjon) og dermed sykdom.
Trisomi	Overtallig kromosommateriale.
Validitet	Gyldighet, troverdighet. Intern validitet beskriver grad av sikkerhet for at risikoestimatet er korrekt. Ekstern validitet beskriver i hvilken grad resultatet kan overføres til pasienter i vanlig klinisk hverdag.
VLBW	Very low birth weight, veldig lav fødselsvekt hos levende fødte og dødfødte. Benyttes vanligvis ved fødselsvekt < 1500 gram.
X kromosom	Det kvinnelige kjønnskromosom. Kvinnen har to X-kromosomer i sitt kjønnskromosompar.
Y kromosom	Det mannlige kjønnskromosom – mannen har et X-kromosom og et Y-kromosom i sitt kjønnskromosompar.

14. Vedlegg

Vedlegg 1: Medline søkestrategi

1. icsi.mp. [mp=title, abstract, registry number word, mesh subject heading]
2. intracytoplasmic sperm injection.mp. [mp=title, abstract, registry number word, mesh subject heading]
3. exp Sperm injections, intracytoplasmic/
4. 1 or 2 or 3
5. *Infertility, male/
6. *Microinjections/
7. *Fertilization in vitro/
8. *Reproduction techniques/
9. 5 or 6 or 7 or 8
10. *Chromosome aberrations/
11. *Chromosome abnormalities/
12. *Pregnancy outcome/
13. *Developmental disabilities/
14. 10 or 11 or 12 or 13
15. 9 and 14
16. 4 or 15
17. limit 16 to yr=1988-2001

Litteratursøket ble utført i Ovid august 2001.

Vedlegg 2: Trinn 3 skjema**Faktaregistrerings – og evalueringsskjema****Dato**.....**Studie**

Første forfatter.....

Tittel:.....

Tidsskrift.....

År..... Volum..... Sider.....

DEL 1: FAKTAREGISTRERING

Relevans

Relevant trinn 3.....

Usikker.....

Ikke relevant trinn 3.....

 Irrelevant (IVF) metode.....

 Irrelevant endepunkt.....

 Irrelevant publisasjon

 Ikke-systematisk oversiktsartikkel.....

 Leder-artikkel (editorial).....

 Brev (letter).....

 Ekspertkommentar (eks guidelines).....

 Konsensus-rapport.....

 Anektode (kasus-rapport).....

 Ikke-kontrollert studie.....

 Annen ikke vitenskapelig akseptert studiedesign.....

Annet.....

Studiedesign

Systematisk oversikt (meta-analyse eller metodevurdering).....

Randomisert kontrollert studie (RCT).....

Kontrollert studie med quasi-randomisering (pseudo-RCT).....

Kohort-studie.....

 Prospektiv kohort-studie med samtidig kontroll.....

 Prospektiv kohort-studie med historisk kontroll.....

 Historisk prospektiv kohort-studie.....

Kasus-kontroll-studie.....

Annen design.....

Multisenter.....

Annen informasjon.....

Parkarakteristikk

Ukjent.....
Infertile par hvor mannen har nedsatt sædkvalitet.....
Annen årsak til utført ICSI (uforklarlig barnløshet).....
Mannens alder.....Kvinnens alder.....
Lav spermiekonsentrasjon.....Ingen spermier i ejakulat.....
Kromosomfeil.....hos mannen.....hos kvinnen.....
Annet.....
.....

Intervensjon

Intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI / IVF med mikroinjeksjon).....
Spermier fra ejakulat.....
Uthenting av spermier fra testikler.....
Spermier.....Spermatider (umodne).....
Uthenting av spermier fra bitestikler.....

Endepunkt utviklingsavvik

Medfødte misdannelser.....
Vekstforstyrrelser.....
Intrauterint.....
I tidlige barneår.....
Nevrologisk funksjonsavvik.....
Nærmere beskrivelse.....
Kromosomfeil (verifisert ved kromosomanalyse).....
Belyser overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon.....
Annet.....

Oppdagelsestidspunkt

Før fødsel.....

Ved fødsel.....

Senere.....

Ukjent.....

Observasjonstid.....

Utfall av ICSI-svangerskap

Antall oppnådde graviditeter.....

Fødte barn.....levendefødte.....dødfødte.....

Aborter.....provosertespontane

Tidspunkt fødsel / abort.....

Totalt antall barn.....

Flerlinger.....

Kontrollgruppe

Tradisjonell IVF.....

Normalt unnfangede barn / generell befolkning.....

Ytterligere definisjon av kontrollgruppe.....

.....

Totalt antall barn.....

Inklusjon ICSI-barn og kontrollgruppe sammenfaller mht.:

 Endepunkt utviklingsavvik.....

 Oppdagelsestidspunkt.....

 Observasjonstid.....

 Utfall svangerskap.....

Resultat

% utviklingsavvik (antall utviklingsavvik / totalantall).....

	<u>ICSI</u>	<u>Kontroll</u>
Medfødte misdannelser		
NTD		
Hypospadi		
Klumpfot		
Andre ekstremitetsdefekter		
Hjertemisdannelser		
Leppe/ganespalte		
Atresier		
Andre		
Vekstforstyrrelser		
Nevrologisk funksjonsavvik		
Kromosomfeil		

Artikkelforfatterens konklusjon

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

DEL 2: EVALUERING / VURDERING AV VALIDITET

Intern validitet

- er resultatet troverdig/gyldig?

Risikovurderinger*		
- sjekkliste for vurdering av kvalitet og validitet for observasjonsstudier designet for besvarelse av risiko		
1		Er gruppene som sammenlignes klart definerte?
2		Er utfall målt på samme måte i de to gruppene?
3		Er oppfølgingen (follow-up) tilstrekkelig (omfang/tid) for å synliggjøre endepunktet?
4	A	Bortsett fra at en gruppe er eksponert og den andre ikke, er gruppene sammenlignbare mht. prognostiske og potensielt konfunderende faktorer?
	B	Er det justert for prognostiske og konfunderende faktorer i statistisk analyse?
5		Er oppfølgingen tilstrekkelig komplett?
		Er de som falt fra (losses to follow-up/withdrawals) lik i gruppen som sammenlignes?
6		Er eksponering og utfall målt på en pålitelig måte?
	A	Er utfallet som måles relevant for problemstillingen?
	B	Er utfallet et objektivt mål?
	C	Er pasienter og de som bedømte utfall blindet mht. eksponering evt. hypotesen til studien?
7		Tilfredsstilles andre krav til en årsakssammenheng?
		Er det klart at eksponeringen kom forut for utfall?

* utarbeidet etter Levine et al. 1994 (73)

Effektstørrelse og presisjon

- hva er risikoestimatet?

Kohort	RR:	CI:
Kasus-kontroll	OR:	CI:

- gir eksponering en økt risiko for utfall?.....

.....

Ekstern validitet/generaliserbarhet

- har resultatet relevans for den gruppe pasienter vi møter i praksis?.....

.....

Utredningsgruppens kommentar

This image shows a single sheet of white paper with horizontal dotted lines, typical of primary-ruled notebook paper. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There is no handwriting or other markings on the paper.

Gradering av evidens

Kvalitetsklasse:
Evidensnivå:

Vedlegg 3: Gradering av evidens

Tabell A

Rangering av kvalitet – basert på total vurdering etter besvarelse av sjekkliste*	
Rang	Kriterier
++	Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt; der kriteriene ikke er oppfylt hvis studien eller oversikt høyst sannsynlig ikke vil endre seg
+	Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten er oppfylt; der kriteriene ikke er oppfylt eller ikke er adekvat beskrevet hvis konklusjonene av studien eller oversikt sannsynligvis ikke vil endre seg
-	Brukes hvis få eller ingen av kriteriene fra sjekklisten er oppfylt; hvor kriteriene ikke er oppfylt eller ikke er adekvat beskrevet hvis konklusjonene av studien eller oversikt antas å ville endre seg

*Klassifiseringssystem for rangering av kvalitet modifisert etter SIGN 2001 (53)

Tabell B

Gradering i evidensnivå*	
Nivå	Studietyper og studiekvalitet
1++	Meget god metaanalyse, systematisk oversikt av randomiserte kontrollerte kliniske studier (RCTs) eller RCTs som har meget liten risiko for bias
1+	Vel gjennomført metaanalyse, systematisk oversikt av RCTs eller RCTs med liten risiko for bias
1-	Metaanalyse, systematisk oversikt av RCT eller RCT med stor risiko for bias
2++	Meget god systematisk oversikt av kasus-kontroll- eller kohortstudier med meget liten risiko for konfundering, bias, eller tilfeldighet og en høy sannsynlighet for at sammenhengen er kausal
2+	Vel gjennomført kasus-kontroll- eller kohortstudier med liten risiko for konfundering, bias, eller tilfeldighet og en moderat sannsynlighet for at sammenhengen er kausal
2-	Kasus-kontroll- eller kohortstudier med høy risiko for konfundering, bias, eller tilfeldighet og en signifikant risiko for at sammenhengen ikke er kausal
3	Ikke-kontrollerte studier (med et element av sammenligning til stede); registerstudier, pasientserier
4	Ekspertuttalelser, deskriptive studier, kasuistikker

*Klassifiseringssystem for gradering av evidensnivå modifisert etter SIGN 2001 (53)

Tabell C

Gradering av evidensstyrke*		
Styrke	Studiedesign og evidensnivå	Beviskraft for samlet dokumentasjon
A	Minst en meta-analyse, systematisk oversikt eller RCT på nivå 1++ og med høy ekstern validitet, eller En systematisk oversikt av RCT eller studier som i hovedsak er på nivå 1+ der resultatene er direkte overførbare og viser konsistente resultater	Sterk
B	Studier på nivå 2++ og som er direkte overførbare og viser konsistente resultater, eller Ekstrapolerte resultater fra studier på nivå 1++ eller 1+	Middels
C	Studier på nivå 2+ og som er direkte overførbare og viser konsistente resultater, eller Ekstrapolerte resultater fra studier på nivå 2++	Svak
D	Studier på nivå 3 eller 4 , eller Ekstrapolerte resultatert fra studier på nivå 2+	Dårlig eller ingen

* Klassifisering av evidensstyrke modifisert etter SIGN 2001 (53). Det tas hensyn om studiene har konsistente resultater.

Vedlegg 4: Vurderte publikasjoner ekskludert som faktagrunnlag

Nr.	Referanse	Publikasjon *
1	Baker HW. Marvellous ICSI: the viewpoint of a clinician. International Journal of Andrology 1998; 21(5):249-252.	9
2	Bland JM. Children born after intracytoplasmic sperm injection. What do authors mean by control infants? BMJ 1999; 319(7201):52.	17
3	Bonduelle M, Desmyttere S, Buysse A, Van Assche E, Schietecatte J, Devroey P et al. Prospective follow-up study of 55 children born after subzonal insemination and intracytoplasmic sperm injection. Human Reproduction 1994; 9(9):1765-1769.	18
4	Bustillo M, Zarutskie P, Zeitz J. Assisted reproductive technology in the United States and Canada: 1995 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. Fertility & Sterility 1998; 69(3):389-398.	30
5	Coulam CB, Opsahl MS, Sherins RJ, Thorsell LP, Dorfmann A, Krysa L et al. Comparisons of pregnancy loss patterns after intracytoplasmic sperm injection and other assisted reproductive technologies. Fertility & Sterility 1996; 65(6):1157-1162.	34
6	Danan C, Sternberg D, Van Steirteghem A, Cazenueve C, Duquesnoy P, Besmond C et al. Evaluation of parental mitochondrial inheritance in neonates born after intracytoplasmic sperm injection. American Journal of Human Genetics 1999; 65(2):463-473.	37
7	Dhont M, De Neubourg F, Van der Elst J, De Sutter P. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study. Journal of Assisted Reproduction & Genetics 1997; 14(10):575-580.	39
8	Edirisinghe WR, Murch A, Junk S, Yovich JL. Cytogenetic abnormalities of unfertilized oocytes generated from in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a double-blind study. Human Reproduction 1997; 12(12):2784-2791.	41
9	Geipel A, Gembruch U, Ludwig M, Germer U, Schwinger E, Dormeier A et al. Genetic sonography as the preferred option of prenatal diagnosis in patients with pregnancies following intracytoplasmic sperm injection. Human Reproduction 1999; 14(10):2629-2634.	48
10	Hawkins MM, Barratt CL, Sutcliffe AG, Cooke ID. Male infertility and increased risk of diseases in future generations. Lancet 1999; 354(9193):1906-1907.	55
11	Kremer JA, Tuerlings JH, Borm G, Hoefsloot LH, Meuleman EJ, Braat DD et al. Does intracytoplasmic sperm injection lead to a rise in the frequency of microdeletions in the AZFc region of the Y chromosome in future generations? Human Reproduction 1998; 13(10):2808-2811.	70
12	Montag M, Van d, V, Ved S, Schmutzler A, Prietl G, Krebs D et al. Success of intracytoplasmic sperm injection in couples with male and/or female chromosome aberrations. Human Reproduction 1997; 12(12):2635-2640.	82
13	Patrat C, Wolf JP, Epelboin S, Hugues JN, Olivennes F, Granet P et al. Pregnancies, growth and development of children conceived by subzonal injection of spermatozoa. Human Reproduction 1999; 14(9):2404-2410.	95
14	Tournaye H, Liu J, Nagy Z, Joris H, Wisanto A, Bonduelle M et al. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI): the Brussels experience. Reproduction, Fertility, & Development 1995; 7(2):269-278.	117
15	Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Nilsson L, Reisner E, Wennergren M et al. Obstetric and perinatal outcome of pregnancies following intracytoplasmic sperm injection. Human Reproduction 1996; 11(5):1113-1119.	122

*Se referanseliste

Vedlegg 5: Evidenstabeller

Evidenstabeller kvalitetsklasse A

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel A prospective controlled study of karyotyping for 430 consecutive babies conceived through intracytoplasmic sperm injection Hensikt Sammenligne karyotype* av barn født etter ICSI med normalt unnfødt barn for å undersøke om ICSI-barn har økt risiko for kromosomfeil Studiedesign Prospektiv kohortstudie med samtidig kontroll Kontrollgruppe Normalt unnfødt barn Data 430 ICSI-barn og 430 normalt unnfødt barn født ved vedkommende senter i Egypt i tidsperioden januar 1997 – desember 1999. * Se ordliste	Parakarakteristikk Mannen Nedsatt sæd kvalitet inklusive menn med obstruktiv og ikke-obstruktiv azoosperm** Alder oppgitt <u>Kvinnen</u> Alder oppgitt Intervensjon Spermier isolert fra Ejakulat: 275 par Testikler/biostikler: 45 par Endepunkt Utviklingsavvik Kromosomfeil: Kromosomanalyse utført på alle fødte barn Svangrskapsrelaterte Antall fødsler i forhold til antall par Opplagesestidspunkt Ved fødselen: Kromosomanalyse av fødte barn ICSI gruppe – tilleggsinformasjon Kromosomanalyse av 6 av 15 par med barn med påvist kromosomfeil Kontrollgruppe Kromosomanalyse utført på alle fødte barn. Eksposisjon- og kontrollgruppe sammenfaller mht. andel mødte eldre enn 35 år (30,6% vs. 29,1%) * Se ordliste	ICSI <u>Utfall av svangerskap</u> 430 barn fra 320 fødsler 220 enkeltfødte, 210 flerlinger: 198 tvillinger (99 tvillingpar), 12 trillinger (4 trillingpar) 206 gutter, 224 jenter <u>Utfall av utviklingsavvik: Kromosomfeil:</u> Normal karyotype: 415 barn Kromosomfeil: 15 barn (3,5%); 11 enkeltfødte og 4 flerlinger, 7 jenter og 8 gutter, 6 barn med kjønnskromosomfeil, 8 barn med autosomale kromosomfeil og 1 barn med kombinert kromosomfeil 14 barn fra gruppen ejakulat (3,6%) og 1 barn fra gruppen testikler/biostikler (2,4%) Kromosomanalyse av foreldre til 6 av de 15 barna med kromosomfeil: Som forventet ble det funnet normale kromosomer hos foreldrene til de fire barna som hadde numeriske kromosomfeil og en balansert strukturell kromosomfeil hos far til de 2 barn som hadde en strukturell kromosomfeil. Kontrollgruppe <u>Utfall av svangerskap</u> 430 barn fra 418 fødsler 406 enkeltfødte, 24 tvillinger (12 tvillingpar) 194 gutter og 236 jenter <u>Utfall av utviklingsavvik: Kromosomfeil: Ingen</u> Forfatterens konklusjon Andel kromosomfeil hos barn unnfødt ved ICSI er signifikant høyere enn hos normalt unnfødt barn ($p < .001$; relativ risiko=31.0). Økt risiko for kromosomfeil med lik fordeling mellom autosomer og kjønnskromosomer. Pga. liten andel av foreldre som takket ja til kromosomanalyse etter å ha fått påvist kromosomfeil hos barnet gjorde det vanskelig å kalkulere forekomsten av de novo kromosomfeil.	Vurdering av kvalitet og validitet 1: Ja 2: Ja, ved kromosomanalyse av fødte barn 3: Ja, kromosomanalyse av nyfødte barn besvarer eventuelle kromosomfeil 4a: Ukjent, for noen prognostiske og konfunderende faktorer (sammenfaller mht. maternel alder) 4b: Nei 5: Ja 6a: Ja 6b: Ja 6c: Nei 7: Ja Utretningsgruppens kommentar Skiller seg ut fra andre inkluderte studier med kromosomfeil som endepunkt ved at den har relevant og definert kontrollgruppe og at kromosomanalyse er utført på alle fødte barn i et stort materiale (hele 420 barn i hver gruppe). Den statistisk signifikante økte risikoen for kromosomfeil hos ICSI-barn sammenlignet med normalt fødte barn har derfor høy troverdighet. Svakheten med studien er at ikke alle foreldre er kromosomundersøkt. Dermed kan man ikke si noe sikkert om hvilke barn som har fått kromosomfeilen overført fra sine foreldre og hvilke kromosomfeil som er "nyoppstått" i barnet. Fire av 7 numeriske kromosomfeil er imidlertid vist å være de novo. Dette gir en ikke-signifikant forskjell på de 2 grupper ($p=0,124$ i en t-sidig test). Det er høyst sannsynlig at alle 7 er de novo, dette gir en signifikant forskjell ($p=0,015$ i en t-sidig test). Gradering av evidens Kvalitetsklasse A (mht. kromosomfeil) Evidensnivå 2+ * se sjekkliste i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Aytoz et al. 1999 (8)

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel Obstetric outcome of pregnancies after the transfer of cryopreserved and fresh embryos obtained by conventional in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection	Parakarakteristikk <u>Mannen:</u> Alder ukjent <u>Kvinnen:</u> Alder oppgitt Intervensjon <u>Spermier isolert fra:</u> Ejakulat Endepunkt <u>Utviklingsavvik</u> Medfødte misdannelser: alvorlige misdannelser Kromosomfeil: kromosomanalyse kun utført på deler av materialet <u>Vekstforstyrrelser:</u> ikke komplette data <u>Svangerskapsrelaterte</u> Biokjemiske svangerskap, spontane og terapeutiske aborter, intrauterint døde ektopiske svangerskap, intrauterin død, prematuritet, fødselsvekt	ICSI <u>Utfall av svangerskap</u> Gruppe 1: 177 oppnådde graviditeter, 109 analyserbare barn/fostre, 15 flerlinger Gruppe 2: 177 oppnådde graviditeter, 168 analyserbare barn/fostre, 40 flerlinger, 1 intrauterin død <u>Utfall av utviklingsavvik:</u> 277 ICSI barn/fostre Alvorlige misdannelser: 3 i gruppe 1 (2,9%) og 4 i gruppe 2 (2,4 %) Kromosomfeil: 4 (3 graviditeter terminert i gruppe 1)	Vurdering av kvalitet og validitet 1: Ja 2: Ja 3: Ja, oppfølgings tid 1 år 4a: Ja, gruppene er matchet 4b: Ukjent 5: Ja, frafall etter 1 år er 4,6%, 1,2%, 5,2% og 4,7% i hhv. gruppe 1, 2, 3 og 4 6a: Ja 6b: Ja 6c: Nei 7: Ja
Hensikt Sammenligne obstetrisk utfall i fire kategorier: nedfrosset IVF&ICSI embryoer vs. "fersk" IVF&ICSI behandling. Bakgrunn: Bruk av nedfrosset embryoer har flere fordeler – bl.a. økt frekvens av oppnådde svangerskap. Høyere risiko, medisinsk eller utviklingsmessig, for barnet?	Opplagekjestidspunkt Før, ved, og etter fødsel ICSI gruppe – tilleggsinformasjon Gruppe 1: nedfrossete embryoer Gruppe 2: "ferske" embryoer Kontrollgruppe: IVF Gruppe 3: nedfrossete embryoer Gruppe 4: "ferske" embryoer Matching for maternal alder, paritet* og dato for embryo innsetning	IVF <u>Utfall av svangerskap</u> Gruppe 3: 245 oppnådde graviditeter, 181 analyserbare barn/fostre, 27 flerlinger, 2 intrauterin død Gruppe 4: 245 oppnådde graviditeter, 236 analyserbare barn/fostre, 56 flerlinger, 3 intrauterin død <u>Utfall av utviklingsavvik:</u> 417 IVF barn/fostre Alvorlige misdannelser: 4 i gruppe 3 (2,4%) og 10 i gruppe 4 (4,5%), én senabort pga. spina bifida i gruppe 4 Kromosomfeil: 2 (påvist trisomi, én i hver gruppe; graviditet terminert) Forfatteres konklusjon Høyere biokjemisk svangerskapsrate i frossen vs. "fersk" embryo/gruppe (sett under ett). Nedfrosset IVF vs. nedfrosset ICSI ga signifikant høyere abortrate ved ICSI. Ingen forskjell i prematuritet, LBW / VLBW, og intrauterin dødelighetsrate etter uke 20 (sett under ett). Samme misdannelsesrate i begge grupper, og ved sammenligning med den australske bakgrunnspopulasjonen. Ingen økt risiko hos barn umfanget ved bruk av embryoer for IVF&ICSI.	Utreddingsgruppens kommentar Det er først og fremst foretatt en sammenligning mellom IVF/ICSI vha. nedfrosset embryo mot "fersk" embryo Det er foretatt enkelte sammenligninger på tvers av dette design, bl.a. for aborter Det kan stilles spørsmål ved om IVF (med nedfrosset eller "fersk" embryo) vs. ICSI (med nedfrosset eller "fersk" embryo) lar seg sammenligne uten videre. Data er litt uklare på dette punkt. Utreddingsgruppen vurderer dataene bare holdbare for ICSI isolert. Det er ikke utført noen form for ANOVA, noe som burde vært gjort i dette tilfellet der det i realiteten er 4 ulike kategorier som holdes opp mot hverandre.
Studiedesign Kohortstudie, design avhenger av hvilke kategorier som sammenlignes (ICSI fra 1993, IVF i hele perioden): prospektiv kohortstudie med samtidig kontroll, evt. historisk prospektiv kohortstudie	Studiegruppe: Nedfrosset IVF&ICSI embryoer		
Kontrollgruppe "Fersk" IVF&ICSI embryoer Sammenligninger av interesse: Nedfrosset ICSI vs. "fersk" ICSI, Nedfrosset ICSI vs. nedfrosset IVF, "Fersk" ICSI vs. "fersk" IVF			
Data ICSI og IVF barn, Australia, studieperiode 1986-97			Gradering av evidens Kvalitetsklasse A (mht. medfødte misdannelser) Evidensnivå 2+ * se sjekklister i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel Incidence and perinatal outcome of multiple pregnancies after intracytoplasmic sperm injection compared to standard in vitro fertilization	Parkarakteristikk Mannen Nedsatt sædvalitet karakterisert ved lavt spermietall, dårlig motilitet og morfologiske feil Alder ikke oppgitt Ingen ytterligere opplysninger Kvinnen Alder oppgitt Ingen ytterligere opplysninger	ICSI <u>Utfall av svangerskap</u> 1152 sykler (3,4± 1,1 embryo overført per syklus) 265 graviditeter (23% kliniske graviditeter) 60 flerlingsvangerskap (22,6%) (5,2% multipel svangerskapsrate per overført embryo) 13 multiple spontanaborter (før uke 20) (22%) 102 fødte flerlingebarn (39 par tvillinger og 8 sett trillinger)	Vurdering av kvalitet og validitet* 1: Ja 2: Ja 3: Ja for perinatale endepunkt 4a: Ja, dersom fars alder ikke har betydning 4b: Ukjent 5: Ja, utfall er målt for alle fødte flerlingebarn 6a: Ja 6b: Ja 6c: Nei 7: Ja
Hensikt Estimere forekomst og perinatal utfall av påviste flerlingsvangerskap med ICSI/IVF Bakgrunn/hypotese: Økt medisinsk risiko forbundet med flerlingegraviditet/fødsler.	Intervensjon <u>Spermier isolert fra</u> Ejakulat Testikler: i sjeldne tilfeller, usikkert om spermater er benyttet Biestikler: usikkert	<u>Utfall av utviklingsavvik</u> Medfødte misdannelser: 3 % utviklingsavvik: 3/102=2,9%	Utreddingsgruppens kommentar Studien tar for seg utfallet i en lite studert subgruppe behandlet med ICSI/IVF; påviste flerlingsvangerskap.
Introdusjon av ICSI øker behandlingsvolumet av IVF-sykler og forekomst og risiko for multiple svangerskap	Endepunkt <u>Utviklingsavvik</u> Medfødte misdannelser <u>Svangerskapsrelaterte</u> Diverse relevante utfall målt	IVF <u>Utfall av svangerskap</u> 1488 sykler (3,3± 2,0 embryo overført per syklus) 387 graviditeter (26% kliniske graviditeter) 80 flerlingsvangerskap (20,7%) (5,4% multipel svangerskapsrate per overført embryo) 20 multiple spontanaborter (25%) (før uke 20) 132 fødte flerlingebarn (48 par tvillinger og 12 sett trillinger)	Utreddingsgruppens kommentar Studien omfatter relativt få multiple svangerskap (60 ICSI vs 80 IVF). Mors alder er beskrevet, men ikke fars alder. Vanskelig å si om gruppene kan sammenlignes idet ICSI er en behandlingsmetode som tilbys en homogen gruppe og der kvinnen som regel er fertil, i motsetning til IVF som tilbys en langt mer heterogen gruppe par (metodologisk er likevel IVF som kontrollgruppe bedre enn en sammenligning med normalt umfanget barn) Evt mangel på signifikante forskjeller kan skyldes type II feil.
Studiedesign Prospektiv kohortstudie med samtidig kontroll	Oppdagelsestidspunkt Før fødsel Ved fødsel	<u>Utfall av utviklingsavvik</u> Medfødte misdannelser: 2 % utviklingsavvik: 2/132=1,5%	
Kontrollgruppe Tradisjonell IVF	ICSI gruppe – tilleggsinformasjon 102 barn	Forfatterens konklusjon Lik multipel svangerskapsrate Lik insidens for flerlingsvangerskap Sammenlignbare abortrater Samme forekomst av svangerskapskomplikasjoner Likt utfall av svangerskap mht kjente perinatale karakteristika Ingen økning ved ICSI med tanke på medfødte misdannelser eller perinatal mortalitet	
Data Registrering omfatter alle utførte IVF/ICSI prosedyrer ved vedkommende senter i Israel i tidsperioden 1994-1996	Kontrollgruppe 132 IVF-barn Ingen matching Kvinnens alder oppgitt og sammenlignbar Mannens alder ikke oppgitt Sosiodemografiske variable og risiko for genetisk avvik ukjent Inklusjon IVF-barn sammenfaller mht. endepunkt utviklingsavvik, oppdagelsestidspunkt samt utfall svangerskap		Gradering av evidens Kvalitetsklasse A (mht. medfødte misdannelser) Evidensnivå 2+ * se sjekklister i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Bonduelle et al. 1995 (19)

Hensikt og design	Studietekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel Comparative follow-up study of 130 children born after intracytoplasmic sperm injection and 130 children born after in-vitro fertilization	Parakarakteristikk Par uten oppnådd graviditet ved standard IVF Mannen: Nedsett sædkvalitet; lav spermi-konsentrasjon eller ingen spermier i ejakulat Alder ikke oppgitt Kvinne: Alder oppgitt	ICSI Utfall av svangerskap 130 fødte barn/101 graviditeter 74 enkelt fødte barn, 50 tvillinger (25 par tvillinger) og 6 trillinger (2 sett trillinger) 25 premature barn (> 37 uker) 1 dødfødt barn (intrauterin død) Utfall av utviklingsavvik Alvorlige medfødte misdannelser: 4 Mindre alvorlige medfødte misdannelser: 18 Ultralyd identifiserte en tvilling med morfologisk avvik, verifisert Nevrologisk funksjonssvikt: 2 Kromosomfeil: en mosaikk* detektert ved kromosomanalyse, ikke verifisert ved fødsel	Vurdering av kvalitet og validitet 1: Ja 2: Ja 3: Ja 4a: Ja dersom fars alder ikke har betydning 4b: Usikker 5: Ukjent 6a: Ja 6b: Ja 6c: Ja blindet (genetisk-)pediatrisk oppfølging ved 2 mnd (og 1 års) alder 7: Ja
Hensikt Vurdere medisinsk helse av barn født som resultat av ICSI behandling Bakgrunn/hypotese: ICSI representerer en ny IVF metode hvis risiko ennå ikke er evaluert	Intervensjon Spermier isolert fra Ejakulat Testikler/biopsikler: ukjent antall/ikke rapportert	Utviklingsavvik Medfødte misdannelser Nevrologisk funksjonsavvik: nevrologisk status og psykomotorisk test, ufullstendig rapportering Kromosomfeil: prenatal kromosomanalyse, kun utført på deler av materialet (100/130 ICSI barn) Vekstforstyrrelser: ikke komplette data Svangerskapsrelaterte Prenatal ultralyd screening, Div. perinatale utfall	Utredningsgruppens kommentar Usikkert om gruppe er representative for de som får tilbud om ICSI. Skuffende at data fra 1 års oppfølgingen ikke ble analysert og presentert slik hensikten var. En lengre tids oppfølging (frem mot skolealder) må gjennomføres for et større antall barn enn det som denne studien rapporterer. Prenatal kromosomanalyse ble foretatt i 100/130 ICSI barn, men bare 27/130 IVF barn. Forskjellen skyldes sannsynligvis at ICSI gruppen deltok i en oppfølgings-protokoll av de gravide som innebar prenataldiagnostikk på flest mulig. En tilsvarende protokoll eksisterer ikke for IVF gruppen.
Studiedesign Prospektiv kohortstudie med samtidig kontroll	Endepunkt Utviklingsavvik Medfødte misdannelser Nevrologisk funksjonsavvik: nevrologisk status og psykomotorisk test, ufullstendig rapportering Kromosomfeil: prenatal kromosomanalyse, kun utført på deler av materialet (100/130 ICSI barn) Vekstforstyrrelser: ikke komplette data Svangerskapsrelaterte Prenatal ultralyd screening, Div. perinatale utfall	IVF Utfall av svangerskap 130 fødte barn/101 graviditeter 74 enkelt fødte barn, 50 tvillinger (25 par tvillinger) og 6 trillinger (2 sett trillinger) 32 premature barn 1 dødfødt barn og 2 neonatale dødsfall Utfall av utviklingsavvik Alvorlige medfødte misdannelser: 6 Mindre alvorlige medfødte misdannelser: 21 Nevrologisk funksjonssvikt/Kromosomfeil: 0	Statistisk analyse: Statistisk styrke: studien har 80% evne til å avdekke forekomst av alvorlige misdannelser i området 3-14% med et signifikansnivå=5%
Kontrollgruppe Tradisjonell IVF Matchede IVF barn registrert innenfor samme tidsrom og med bruk av samme behandlingsprotokoll (bortsett fra intervensjonen) "Beste mulige kontrollgruppe", gir data på tilleggsrisiko ved ICSI prosedyren (lav sædkvalitet, teknikken's invasive karakter)	Oppdagslestidspunkt Før fødsel: kromosomanalyse og ultralyd screening Ved fødsel: klinisk undersøkelse, nevrologiske og psykomotoriske tester (subgruppe) Ved 2 mnd alder: tilsvarende tester Ved 1 års alder: planlagt repetisjon, liten grad gjennomført (ikke analysert)	Forfatterens konklusjon Pediatrisk oppfølging viser ingen forskjell ved 2 mnd alder. Resultatene akterfter ikke enhver mistanke om økt risiko for misdannelser hos barn etter ICSI. Systematisk og omhyggelig oppfølging av flere barn over lengre tid må til for å påvise med større sikkerhet at det ikke er noen økt risiko forbundet med ICSI enn annen assistert reproduksjonsteknologi (ART) eller sammenlignet med bakgrunnspopulasjonen	Gradering av evidens Kvalitetsklasse A (mht. medfødte misdannelser) Evidensnivå 2+ * Se sjekkliste i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel Mental development of 201 ICSI children at 2 years of age Hensikt Undersøke om ICSI-barn har en normal mental utvikling Bakgrunn/hypotese: Økt risiko for forsinket mental utvikling hos ICSI- og IVF-barn Studiedesign Prospektiv kohortstudie med historisk kontroll Kontrollgruppe Standard IVF Sammenligningsgruppe Bakgrunnspopulasjon (normalt umfanget barn) Data En kohort ICSI-barn (totalt 1987) født ved vedkommende senter i Belgia i tidsperioden 1991-1997 (24). Inklusjon omfatter en gruppe 2-års gamle barn (201) testet i perioden mai 1995 til april 1998, utgjør 25% av kohorten som nådde 22-26 mnd i tidsperioden	Parkarakteristikk I flg. hovedstudien par hvor mannen har nedsatt sædkvalitet eller par som ikke har oppnådd graviditet etter standard IVF Kvinnens og mannens alder ukjent Intervensjon Spermier isolert fra I flg. hovedstudien i all hovedsak fra ejakulat Endepunkt <u>Utviklingsavvik</u> Nevrologisk funksjonsavvik: psykomotorisk utvikling, Bayley's mental score (mental scale benyttes, ikke motor) Bayley's mental scale ble tatt i bruk i mai 1995 Pediatrer var blindet i forhold til IVF-metode (ICSI vs. standard IVF) Oppdagelsestidspunkt Etter fødsel: 2 år (22-26 mnd), hovedstudie også 2 mnd og 1 år ICSI-barna utgjorde 40% av de barna som ble undersøkt ved 1 års alder (som igjen representerte 61% av de barna som foreldre ga sitt samtykke til å inngå i prospektiv oppfølgingsstudie). Praktiske årsaker ligger til grunn der tester ikke er utført ICSI gruppe – tilleggsinformasjon 201 barn Kontrollgruppe 131 IVF-barn testet blindt av samme pediatrer Sammenstilling av IVF gruppen ikke oppgitt Foreldrenes alder, sosiodemografiske variable etc. ukjent Sammenligningsgruppe 1283 barn (2-30 mnd) fra den generelle bakgrunnspopulasjonen av hollandsk-talende i nedslagstelt (1283), testresultat for normalt umfanget barn kalkulert for 2-åring	ICSI <u>Utfall av utviklingsavvik</u> 201 ICSI-barn Nevrologisk funksjonsavvik: Median: 0.11-4.87 Mean: -1.22-4.2 IVF <u>Utfall av utviklingsavvik</u> 131 IVF-barn Nevrologisk funksjonsavvik: Median: -1.64-3.42 Mean: -1.37-2.86 Statistisk analyse Ingen korrelasjon for gestasjonsalder Forfatterens konklusjon ICSI/IVF barn har ikke mental score som er lavere enn i den generelle befolkning Flerlinge barn født etter ICSI eller standard IVF har lavere mental score enn enkelt fødte barn (singletons) 3 av 32 tvillinggutter hadde ekstremt lav score, men dette ble normalisert når resultatet ble korrigert for gestasjonsalder Selv om ICSI-barn ikke viser tegn til langsomme psykomotorisk utvikling, anbefales en mer detaljert kasus-kontroll studie med tanke på slik forsinket utvikling og der det tas beide hensyn til foreldrenes bakgrunn	Vurdering av kvalitet og validitet* 1: Nei 2: Ja 3: Nei, stort frfall i gruppen ICSI, ikke oppgitt for IVF 4a: Ukjent, ikke oppgitt 4b: Ukjent, ikke oppgitt 5: Usikker 6a: Ja, Bayley's score er en valid test 6b: Ja 6c: Ja, pediatrer 7: Ja Utretningsgruppens kommentar Fratallet var stort fra fødsel via 1 års oppfølging til aktuell studie (2 års oppfølging). Bare 25% av ICSI-barn som nådde 22-26 mnd alder i studieperioden ble undersøkt med Bayley. Kohorten besto av vel 800 barn på det tidspunkt da Bayley's test ble tatt i bruk. Av disse ble 61% undersøkt ved 1 års alder, mens 40% av disse utgjør gruppen på 201 ICSI-barn. Dette innebærer et betydelig element av seleksjon og det fremgår ikke om eller i hvilken grad de 131 IVF barna kan sammenlignes med ICSI-barna eller med 2-åring som i den generelle populasjonen. Forfatterne begrunner derfor hvorfor korrigering for gestasjonsalder kun ble utført i tre tilfeller med ekstremt lav mental score blant tvillinggutter. Korreksjon for gestasjonsalder burde vært gjennomført systematisk i analysene. Slik det viste seg var denne variabel ganske lik for de tre aktuelle grupper barn. Det er vanskelig å mistenke store patologiske avvik i mental score som et resultat av ICSI vs. standard IVF eller sammenlignet med normalbefolkningen, selv om dokumentasjonen som taler for eller mot dette ikke er fyllestgjørende fremlagt. Det er ikke oppgitt absolutt score for de ulike populasjonene i studien. Tabellen antas å vise avviker i forhold til normalpopulasjonen for både ICSI og IVF. Gradering av evidens Kvalitetsklasse A (mht. nevrologisk funksjonsavvik) Evidensnivå 2+

* se spekkelister i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Bowen et al. 1998 (27)

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Tittel Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection	Parkarakteristikk Mannen Nedsatt sædvaliet: trippel spermedefekt; antall, morfologi og motilitet Alder oppgitt Kvinnen Alder oppgitt	ICSI <u>Utfall av utviklingsavvik</u> Misdannelser: 4 Nevrologisk funksjonsavvik: MDI 95.9 (sd ± 10.7), gutter mest utfallt	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1: Ja, men antall aborter i IVF gruppen og de naturlig umfanget mangler 2: Ja 3: Ja, tidspunktet for Bayley's test riktig (1 års alder) 4a: Ja, tatt hensyn til demografiske variable i analyse 4b: Ja 5: Ja, lite frafall, fordelt mellom gruppene 6a: Ja, Bayley's er en valid test 6b: Ja 6c: Nei 7: Ja
Hensikt Medisinsk undersøkelse av barn ved 1 års alder og vurdering om barnas utvikling er normal Bakgrunn/hypotese: ICSI en akseptert behandling av mannlig infertilitet. Begrenset informasjon om langtids effekten av barn umfanget ved ICSI. Tilleggsrisiko relatert til invasiv teknikk og dårlig sædvaliet?	Intervensjon <u>Spermier isolert fra Ejakulat</u> Biteskikler: kun i to vellykkede tilfeller Endepunkt <u>Utviklingsavvik</u> Medfødte misdannelser Vekstforstyrrelser: fødselsvekt og rapportert i første leveår, ikke komplette data Nevrologisk funksjonsavvik: mental og psykomotorisk utvikling, Bayley's test, mental (MDI) og motor scale (PDI), foretatt ved 1 års (evt. korrigert) alder <u>Svangerskapsrelaterte</u> Diverse relevante utfall målt	Normale kontroller <u>Utfall av utviklingsavvik</u> Misdannelser: 4 Nevrologisk funksjonsavvik: MDI 102.5 (sd ± 7.6) Statistisk analyse Det er korrigert i analysene for mors og fars alder, yrke, utdanning og opphavsland Forfatterens konklusjon Ingen forskjell i neonatale* utfall mellom gruppene Misdannelser likt fordelt mellom gruppene Ingen forskjell i helsestanden ved 1 års alder mellom gruppene Ingen vekstforstyrrelser MDI lavere for ICSI-barn sammenlignet med de to andre kategoriene. Gutter mest utfall, men tendensen den samme for jenter, selv om forskjellen ikke er statistisk signifikant Ingen forskjell i PDI mellom gruppene	Utredningsgruppens kommentar Gruppene er sammenlignbare pga. korrigering av demografiske variable i statistisk analyse (dersom man ser bort biologiske ulikheter i årsak for infertilitet mellom gruppene). Mulig forklaring for lavere mental utvikling i ICSI-gruppen: Spermier med kromosomfeil, selve prosedyren evt. imprinting. Det var forskjell i MDI for gutter og jenter, mest (p<0.001) for gutter. Kan forklares biologisk ved at injeksjon av "defekte" spermier affiserer gutter mer enn jenter. Det er små tall mht. fødselsstall, misdannelser og helseproblemer opp til 1 års alder. Det er en styrke for studien at frafallet var så lite, når det var relativt få med fra starten. Data for alvorlige medfødte misdannelser inngår i meta-analyse
Studiedesign Prospektiv kohortstudie med samtidig kontroll	Kontrollgruppe Barn umfanget ved standard IVF Matchet barn umfanget naturlig	Oppdagelsesstidspunkt Ved fødsel Etter fødsel: ved 1 års (korrigert) alder; helseproblemer evaluert fra (medbrakt) helsekort og evt. sykehusjournaler	Gradering av evidens Kvalitetsklasse A (mht. medfødte misdannelser og nevrologisk funksjonsavvik) Evidensnivå 2+ * se sjekklister i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)
Data Inklusjon av ICSI-barn som resultat av ART* program i Sydney, Australia i tidsperioden 1993-95.	ICSI gruppe – tilleggsinformasjon 89 av 92 barn undersøkt ved 1-års alder	Nødvendig med fortsatt vurdering av barna i studiegruppen med tanke på evt. intellektuell svikt i skolealder	
* Assisteret reproduksjonsteknologi	Kontrollgruppe** 84 av 86 IVF barn 80 av 82 naturlig umfanget barn	*Se ordliste	

** Begge grupper rekruttert til separat studie vedr. kognitiv utvikling av psykososial tilpasning under første leveår. Hiv. 80% og 70% av forespurte kvinner aksepterte å være med i studien. Naturlig umfanget barnmatchet mht. foreldrenes alder, paritet og flerlingsvangerskap. Sammenfall sosiodemografiske variable, antall friske vs. frosne embryo og antall tvillinger

Studie: Ericsson and Källen 2001 (42)

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel Congenital malformation in infants born after IVF: a population-based study Hensikt Estimere forekomst av medfødte misdannelser hos barn født etter IVF inkludert ICSI. Bakgrunn/hypotese: Tidligere studier "lider" under begrenset materiale og ulik rapportering av utfall i studiegruppen sammenlignet med kontrollgruppen, hvilket gjør risikoestimatene for medfødte misdannelser usikre. Styrken til denne studien er dens størrelse og praktisk komplette registrering av misdannelser og dermed et mer presist risikoestimat. Studiedesign Prospektiv kohortstudie med samtidig kontroll, basert på registerdata Studiegruppe ICSI ICSI og IVF samlet Kontrollgruppe For ICSI: Tradisjonell IVF For ICSI og IVF samlet: Normalt utfangede barn (normalpopulasjon) Data Alle fødte barn i Sverige inkludert IVF og ICSI i tidsperioden 1982 – 1997. Inkluderer alle levende fødte og dødfødte med svangerskapsvarighet minimum 28 fullgåtte svangerskapsuker. IVF og ICSI-gruppen inngår 9175 barn, hvorav ICSI utgjør 18 % = 1652 barn.	Parakarakteristikk Ukjent Intervensjon ICSI og IVF Endepunkt Utviklingsavvik Medfødte misdannelser: definisjon iflg. ICD8 (1982-6), ICD9 (1987-96) og ICD10 (1997) Kromosomfeil: kromosomanalyse kun utført på deler av materialet <u>Svangerskapsrelaterte</u> <u>Antall fødsler</u> Oppdagelsestidspunkt Ved fødsel Efter fødsel Observasjonstid: Inntil et år for hjerte- og kromosomfeil (vha. spesialregistre), 23 barn som det ikke eksisterer data på i de aktuelle registre ble fulgt gjennom "Hospital Discharge Registry" i inntil to år. Kontrollgruppe(r) Inklusjon sammenfaller mht. endepunkt utviklingsavvik, oppdagelsestidspunkt, observasjonstid samt utfall svangerskap	ICSI <u>Utfall av svangerskap</u> Oppnådde graviditeter: antall ukjent Fødte barn: 1652/9175 (18 %) Levende fødte og dødfødte: antall ukjent Aborter, provoserte og spontane: antall ukjent Flerfingring: 42% av alle ICSI og IVF-barn samlet <u>Utfall av utviklingsavvik: totalt 174</u> Medfødte misdannelser: 165; Alvorlige misdannelser: 109 Mindre alvorlige misdannelser: 56 Kromosomfeil: 9 Kontrollgruppe – IVF <u>Utfall av svangerskap</u> Fødte barn: 7523 (9175 - 1652) <u>Utfall av utviklingsavvik: totalt 576</u> Medfødte misdannelser: 559; Alvorlige misdannelser: 381 Mindre alvorlige misdannelser: 178 Kromosomfeil: 17 Forfatternes konklusjon ICSI gir økt risiko for hypospadi sammenlignet med populasjonsdata og med IVF. IVF gir økt risiko for neuralrørsdefekter, gastrointestinale atresier og omfalocoe. Den absolute risiko for medfødte misdannelser ved IVF og ICSI sett samlet er liten. Økt risiko for hypospadi i ICSI-gruppen kan trolig relateres til genetiske faktorer knyttet til subfertilitet hos far.	Vurdering av kvalitet og validitet* 1: Ja 2: Ja 3: Ja 4a: Ukjent 4b: Nei, ikke mellom IVF og ICSI 5: Ukjent 6a: Ja 6b: Ja 6c: Ukjent 7: Ja Utredningsgruppens kommentar Studien er i utgangspunktet en sammenligning av insidensen av medfødte misdannelser mellom IVF inkludert ICSI og populasjonsdata i en registerstudie hvor alle levende fødte og dødfødte fra og med 28 svangerskapsuke er inkludert. Det er imidlertid nøye angitt nøyaktig forekomst av forskjellige misdannelser og kromosomfeil i IVF- og ICSI- gruppen slik at de lar seg sammenlikne. Det er imidlertid ikke angitt evt. konfunderende faktorer for de to gruppene separat. Det er heller ikke angitt data på prenataldiagnostiske undersøkelser og evt. tidlige avbrutte svangerskap. Data fra Wennetholm et al. 2000 (123) inngår i denne studien Data for alvorlige medfødte misdannelser inklusive kromosomfeil (ICSI: 118; IVF: 398) inngår i meta-analyse. Gradering av evidens Kvalitetsklasse A (mht. medfødte misdannelser) Evidensnivå 2+ * se sjekklistene i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Gianaroli et al. 2001 (ref 49)

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel Preimplanation diagnosis after assisted reproduction techniques for genetically-determined male infertility	Parkarakteristikk Infertile par hvor mannen har nedsatt sædkvalitet <u>Mannen:</u> Alder ukjent <u>Kvinnen:</u> < 36 år Bare kvinner under 36 år er inkludert i studien for å eliminere alder som risikofaktor	ICSI <u>Kromosomfeil</u> Utfall hos menn med normale kromosomer: Embryoer som er unormale på FISH med monosomier eller trisomier / kjønnskromosomaneuploidier i: - gruppe 1: 27% (21/78) / 2,6% (2/78) - gruppe 2: 32% (9/28) / 3,6% (1/28) - gruppe 3: 38% (29/76) / 5,3% (4/76) - gruppe 4: 47 % (18/38) / 7,9 % (3/38) Høyere frekvens av monosomier/trisomier blant FISH unormale embryoer i gruppe 4 sammenliknet med gruppe 1	Vurdering av kvalitet og validitet* 1: Ja 2: Ja 3: Ja 4a: Nei 4b: Nei 5: Ja 6a: Ja 6b: Ja 6c: Ukjent 7: Ja
Hensikt Belyse om kilde for isolasjon og kvalitet av spermier er parametre som påvirker kromosommønsteret hos <i>embryoer</i> før implantasjon Bakgrunn Tidligere studier har antydnet at barn født etter ICSI har en øket forekomst av de novo kromosomfeil sammenlignet med barn født etter tradisjonell IVF. Bidrar ICSI-metoden til et øket antall embryoer med de novo aneuploidier (numeriske kromosomfeil) ?	Intervensjon <u>Spermier isolert fra</u> Ejakulat, Testikler, Brestikler Antall embryoer i ICSI-gruppe: Gruppe 1 (normale spermier): 131 Gruppe 2 (lavt antall spermier): 81 Gruppe 3 (ekstremt lavt antall spermier): 194 Gruppe 4 (epididymale og testikulære spermier): 58 Endepunkt <u>Utviklingsavvik</u> Kromosomfeil: kromosomanalyse på <i>embryoer</i> (ikke på fødte barn) <u>Metodens tekniske utfall</u> Antall forsøk Antall embryoer: 99% analysert (721/731) <u>Svangereksklusjoner</u> Div obstetriske utfall av implanterte embryoer Oppdagelsestidspunkt Før fødsel: før implantasjonen	IVF <u>Kromosomfeil</u> Utfall hos menn med normale kromosomer: Embryoer med monosomier eller trisomier blant embryoer med unormal FISH: 27% (27/98), hvorav embryoer med kjønnskromosomfeil: 2% (2/98) Forfatterens konklusjon Ingen forskjell i utfall numeriske kromosomfeil på embryoer Lik frekvens av abnormale embryoer i de fire ICSI gruppene, men høyere frekvens av monosomier / trisomier blant de embryoer som hadde unormal FISH i gruppe 4.	Utreddingsgruppers kommentar Arbeidet viser en økende tendens til monosomier/trisomier blant <i>embryoer</i> med unormal FISH i ICSI-gruppen. Arbeidet omfatter analyse av embryoer i ICSI vs. IVF-gruppe og ikke av barn født etter ICSI eller IVF
Studiedesign Prospektiv kohortstudie med samtidig kontroll			Gradering av dokumentasjon Kvalitetsklasse A (mht. kromosomfeil) Evidensnivå 2+
Kontrollgruppe Tradisjonell IVF			
Data In vitro genererte embryoer fra par undergått IVF-behandling (ICSI eller standard IVF), men med en dårlig prognose for å fullføre svangerskapet: 136 forsøk/731 embryoer. Tidsperiode september 1996 til april 2000 ved vedkommende fertilitetsklinikk i Italia			* se sjekklister i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel Comparison of pregnancy outcome after intracytoplasmic sperm injection and in-vitro fertilization Hensikt Sammenlignende svangerskapskarakteristika og perinatale utfall av ICSI og tradisjonell IVF Bakgrunn/hypotese: ICSI er en ny IVF-teknologi og metodens sikkerhet må overvåkes nøye Studiedesign Historisk prospektiv kohort Kontrollgruppe Tradisjonell IVF Matchet IVF-svangerskap Data 145 ICSI og IVF svangerskap ved fertilitetsklinikk i Belgia i tidsperioden 1993-1996	Parkarakteristikk Ikke oppnådd graviditet etter IVF Screening: CF og fragile X syndrome Mannen Nedsatt sædkvalitet: lav spermiekonsentrasjon, Ingen spermier i ejakulat Systematisk kromosomanalyse Kvinnen Alder kjent Frosne embryoer ikke benyttet Intervensjon Spermier isolert fra ejakulat Testikler: modne spermier, 4 menn Blitskikler: 1 mann Endepunkt Utviklingsavvik Medfødte misdannelser Vekstforstyrrelser: intrauterint, SGA (small for gestational age), komplette data Kromosomfeil: kromosomanalyse kun utført på deler av materialet Overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon: belyses <u>Svangerskapsrelaterte</u> Div. relevante utfall Oppdagelsestidspunkt Før fødsel Efter fødsel Kontrollgruppe Lik varighet infertilitet Kvinnens alder lavere i ICSI-gruppen Siste menstruasjonsdata benyttet for matling Gruppene sammenfaller mht. endepunkt, oppdagelsestidspunkt, observasjonstid og utfall svangerskap	ICSI Utfall av svangerskap 145 svangerskap: 141 fødte barn 4 sene aborter hvorav 2 terapeutiske 77 flerlinger: 34 tvillingpar, 3 sett trillinger (hvorav ett sett ikke kan gjøres rede for) <u>Utfall av utviklingsavvik</u> Medfødte misdannelser: 4 Vekstforstyrrelser (SGA): 9 Kromosomfeil: 4 IVF Utfall av svangerskap 145 svangerskap: 126 fødte barn 2 sene aborter hvorav 1 terapeutisk 58 flerlinger (27 tvillingepar, 2 sett trillinger) <u>Utfall av utviklingsavvik</u> Medfødte misdannelser: 3 Vekstforstyrrelser: 5 Kromosomfeil: 0 Forfatterens konklusjon Obstetrisk og perinatal utfall er ikke forskjellig i de to kohorter av hhv. 145 ICSI- og 145 IVF-svangerskap	Vurdering av kvalitet og validitet 1: Ja 2: Ja 3: Ja 4a: Nei 4b: Nei, ingen justering for sosiodemografiske variable 5: Ja 6a: Ja 6b: Ja 6c: Nei 7: Ja Utreddingsgruppers kommentar Til tross for at registreringen av misdannelser er mer fullstendig i ICSI-gruppen, ser det ikke ut til å være en høyere andel misdannelser i ICSI-gruppen. Et lite forbehold i at mødrene har lavere alder i ICSI-gruppen Matchingen av kontrollgruppen går kun på tidspunkt for behandlingssopstart og ikke for antall konfunderende faktorer. Videre er ICSI par en homogen gruppe der majoriteten av kvinnene er fertile, mens IVF pasienter en mer heterogene der både mannlige og kvinnelige faktorer er representert. Data for alvorlige medfødte misdannelser inklusive kromosomfeil (ICSI: 3; IVF: 1) inngår i meta-analyse. Gradering av evidens Kvalitetsklasse A Evidensnivå 2+ (mht. medfødte misdannelser og vekstforstyrrelser) * se sjekklistene i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Løft et al. 1999 (75)

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Tittel A Danish national cohort of 730 infants born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) 1994-1997.	Partakarakteristikk Mannen Nedsatt seedkvalitet Lav spermiekonsentrasjon Ingen spermier i ejakulat Alder ikke oppgitt Kvinnen Uforklart barnløshet med manglende eller dårlig befrukningsrate ved standard IVF Alder oppgitt "Ferske embryoer": 95% Nedfrosset embryoer: 5%	ICSI Utfall av svangerskap 730 barn: 721 levende fødte, 9 dødfødte barn 254 flertlinger: 236 tvillinger og 18 trillinger Prenatal diagnose hos 183/643 kvinner (28,5%) <u>Utfall av utviklingsavvik</u> Medfødte misdannelser: Alvorlige misdannelser: 16 levende fødte (2,2%), 20 av alle fødte (2,7%) Mindre alvorlige misdannelser: 9 (1,2%) Kromosomfeil: 7 kromosomfeil/ (209 karyotyper, alle prøver tilhørende gruppen ejakulat Kromosom aberrasjoner: 6, ingen kjønns-kromosomfeil Arvelig strukturell kromosom aberrasjon: 1	Vurdering av kvalitet og validitet* 1: Nei, ingen kontrollgruppe 2: Usikkert, usikkert om sammenlikninger kan gjøres, ingen kontrollgruppe 3: Ja 4a: Usikker, ingen kontrollgruppe 4b: Nei 5: Ja, 94% response rate 6a: Ja 6b: Ja 6c: Nei 7: Ja Utredningsgruppens kommentar Forekomst av utviklingsavvik ser ikke ut til å være forskjellig fra tidligere publiserte undersøkelser. Gradering av evidens Kvalitetsklasse B (mht medfødte misdannelser) Evidensnivå 3
Hensikt En nasjonal oppfølgingsstudie av ICSI-barn for å evaluere utfall av svangerskap og barnas helse Bakgrunn: tidligere studier har kun presentert data fra selekterte sentra.	Intervensjon <u>Spermier isolert fra</u> Ejakulat Bitestikler: 4,8% Endepunkt <u>Utviklingsavvik</u> Medfødte misdannelser: Alvorlige og mindre alvorlige Kromosomfeil: kromosomanalyse kun utført på deler av materialet, prenatal diagnose utført hos 28,5% av kvinnene (totalt 209 karyotyper)	Forfatternes konklusjon Forekomst av misdannelser og kromosomfeil er ikke forskjellig fra den tidligere rapporten har vist. Det ble ikke funnet kjønnskromosomfeil - dette fraviker fra tidligere studier.	
Studiedesign Pasientserte (nasjonal registerstudie) Multisenter			
Kontrollgruppe Ingen definert kontrollgruppe			
Sammenligningsgruppe Henviser til resultater fra en rekke tidligere ICSI-studier	Svangerskapsrelaterte Diverse relevante utfall Oppdagelsestidspunkt Før fødsel: prenatal diagnostikk Ved fødsel Etter fødsel Observasjonstid: 1-30 mnd		
Data Nasjonal kohort basert på registre Data innhentet fra alle fertilitetsklinikker (offentlige og private) i Danmark som utfører ICSI. Tidsperiode 1.januar 1994 - 30. juni 1997 724 kliniske graviditeter 665 svangerskap inkludert i studien (besvarte spørreskjema, response rate 94%)	ICSI gruppe – tilleggsinformasjon 665 oppnådde graviditeter 730 barn fra 600 svangerskap inngår i analysen (>24 uker)		* se sjekklister i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel Outcome in the second year of life after in-vitro fertilisation by intracytoplasmic sperm injection: a UK case-control study	Parkarakteristikk Mamen: Nedsatt sædkvalitet: 121 Andre indikasjoner for ICSI: 87	ICSI Utfall av utviklingsavvik: Neurologisk funksjonsavvik: Neurodevelopmental score: Griffiths quotient = 98,08 (gjennomsnitt)	Vurdering av kvalitet og validitet* 1: Ja 2: Ja 3: Ja, men barna skal følges videre til 4-5 års alder 4a: Ja 4b: Ja, nivå sædkvalitet og indikasjon for ICSI 5: Ja, 90% i ICS gruppen 6a: Ja 6b: Ja, Griffiths score er en valid test 6c: Nei, men velbegrunnet 7: Ja
Hensikt Analysere neurologisk/mental utvikling som primært utfall hos ICSI-barn i deres andre leveår. Bakgrunn: Enkelte tidligere studier tyder på økt risiko for neurologisk utviklingsavvik blant ICSI-barn. Disse studiene er imidlertid preget av svak design, og resultatenes validitet er følgende diskutabel	Intervensjon Spermier: Isolert fra ejakulat Embryoner: Nedfrosset embryoer: 3 barn	Medfødte misdannelser: Alvorlige misdannelser: 10 (4,8%), 4/10 er urogenitale misdannelser og alle disse befinner seg i oligozoospermi*-gruppen Mindre alvorlige misdannelser: 22 (10,6%)	
Studiedesign Historisk prospektiv kohortstudie	Endepunkt Utviklingsavvik Neurologisk funksjonsavvik: Neurologisk/mental utvikling målt vha. standardisert Griffiths Mental Developmental Scale (subscales on the Griffiths scales inkluderer locomotor, personal-social, hearing and speech, eye-hand coordination, and performance)	Kontroll Utfall av utviklingsavvik Neurologisk funksjonsavvik: Neurodevelopmental score: Griffiths quotient = 98,69 (gjennomsnitt)	Utreddingsgruppens kommentar Sammenfaller med forfatterens konklusjon: ingen signifikant forskjell mellom ICSI- og normalt unnfanget barn mht. medisinsk helse og utvikling. Subgruppe-analyse som viser høyere misdannelsestrekvens hos menn med oligozoospermi er basert på få observasjoner og har svak styrke (power). Denne bør derfor utvides. Det er også overraskende at i ICSI-gruppen er over 40% behandlet på annen indikasjon enn oligozoospermi uten at dette er spesifisert nærmere. Dette skaper ytterligere usikkerhet vedrørende tolkningen av resultatet fra subgruppe-analyse.
Kontrollgruppe Normalt unnfanget barn Enkeltfødte, ingen flerlinger Matchede kontroller rekruttert og vurdert innenfor samme tidsperiode	Medfødte misdannelser: Alvorlige og mindre alvorlige misdannelser (ICD 10) Svangerskapsrelaterte Diverse perinatale utfall, Postnatal helse	Medfødte misdannelser: Alvorlige misdannelser: 10 (4,5%) Mindre alvorlige misdannelser: 14 (6,3%)	
Data Enkeltfødte ICSI-barn rekruttert fra 22 fertilitetsentre i Storbritannia (av 32 med lisens ved studiestart). 208 ICSI barn, hvis familier takket ja til å delta i studien, ble vurdert ved 1-2 års alder i tidsperioden januar 1997 – januar 1999.	Oppdagelsestidspunkt Etter fødsel: 1-2 år (gjennomsnitt 17 mnd.) Tilleggsinformasjon Ultralyd ved 20. svangerskapsuke i begge grupper	Fortfatterens konklusjon Ingen forskjell i neurodevelopment score mellom ICSI- og kontrollgruppen. Griffiths subscales for mental development viser sammenfallende scores. Subgruppe-analyse viser heller ingen forskjell mht. sædkvalitet. Lik frekvens av alvorlige medfødte misdannelser mellom gruppene. Deresom alle medfødte misdannelser medregnes, både alvorlige og mindre alvorlige, viser ICSI-gruppen økt frekvens av misdannelser; odds ratio = 1,759 (95% CI). Subgruppe-analyse viser høyere frekvens av misdannelser hos menn med oligozoospermi (20,7% vs 8,0%), spesielt urogenitale misdannelser. Lik perinatal morbiditet og postnatal helse mellom gruppene bortsett fra lavere fødselsvekt og oftere bruk av keisersnitt i ICSI-gruppen.	
Familier som takket nei til studien var ikke forskjellig mht. mors og fars alder, barnets fødselsvekt eller sædkvalitet. Flerlinger er ekskludert fra studien pga. kjente konfoundere som kan påvirke barnas utvikling.	Kontrollgruppe 221 matchede kontroller Matching inkluderer: alder, kjønn, utdannelse, sosial klasse, geografisk region For øvrig likhet mellom andre kjente sosiodemografiske variable (eksempelvis graviditet, paritet, røyking, alkoholforbruk)	* Se ordliste	Gradering av evidens Kvalitetsklasse A (mht. medfødte misdannelser og neurologisk funksjonsavvik) Evidensnivå 2+

* se sjekklister i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Anonymous 1998 (6) - ESHRE Task Force on ICSI

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel Assisted reproduction by intracytoplasmic sperm injection: a survey on the clinical experience in 1994 and the children born after ICSI, carried out until 31 December 1993 Hensikt Vurdere utfall for rapporterte ICSI svangerskap. Oppløsing av fødte ICSI-barn Rapport nr. 2 fra Task Force on Intracytoplasmic Sperm Injection etablert i 1994 av Executive Committee of the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Studiedesign Pasientserie (deskriptiv) Kontrollgruppe Ingen kontroll eller sammenligningsgruppe, henviser til populasjonsdata Data Registerdata 90 infertilitetsklinikker i 24 land i tidsperioden 1993–1994 ICSI svangerskap Fødte ICSI-barn Studiegrupper Gruppe 1: ICSI svangerskap: totalt 13 666 ICSI sykler utført/født mellom 1. januar og 31. desember 1994 Gruppe 2 ICSI-barn: totalt 807 barn født rom. 31. desember 1993	Parakarakteristikk Ikke tidligere oppnådd graviditet ved IVF Manner: nedsatt sædvalitet Kvinner: ukjent Intervensjon Gruppe 1: Spermier isolert fra Ejakulat: 12 904 ICSI sykler (94,4%) Testikler: 206 ICSI sykler (1,5%) Biestikler: 556 (4,1%) Gruppe 2: <u>Spermier isolert fra</u> Ejakulat: 763 barn Testikler: 8 barn Biestikler: 36 barn Endepunkt Gruppe 1: <u>Svangerskapsrelaterte</u> Biokjemiske svangerskap, aborter (prekliniske og kliniske), ektopiske svangerskap, kliniske svangerskap, fødte barn, flerlinger Gruppe 2: <u>Livlingsavvik</u> Medfødte misdannelser: alvorlige misdannelser Kromosomfeil: kromosomanalyse pre- og postnalt, kun utført i deler av materialet Oppdagelsestidspunkt Før fødselen Ved fødselen Tilleggsinformasjon Gruppe 1: 10,1% av ICSI sykler ekskludert (ufullstendige data, 12 284 ICSI sykler) 11 923 ICSI sykler inngår i analysen (biokjemiske svangerskap) Gruppe 2: 455 kromosomanalyser; 362 prenatalt og 93 postnalt	ICSI svangerskap: Gruppe 1 Utfall av svangerskap: 11 923 ICSI sykler Kliniske svangerskap: 2396 (avsluttede og pågående) Fødte barn: 1488 (1362, 18, 68 mht. spermier) Flerlinger: 319 ICSI barn: Gruppe 2 807 barn (763, 8, 36 mht. spermier) 339 flerlinger, 318 tvillinger, 21 trillinger <u>Utfall av utviklingsavvik:</u> Medfødte misdannelser: 16 misdannelser/15 barn (spermier fra ejakulat; 763 barn) 1 misdannelse (spermier fra biestikler; 36 rapporterte barn) Kromosomfeil: 1 påvist postnalt (8 prenatalt) Forfatterens konklusjon Kun rapportering av data ("survey"), ingen konklusjon	Vurdering av kvalitet og validitet 1: Nei, roteie fremstilling 2: Nei, ingen kontrollgruppe (ulike endepunkt i gruppe 1 og gruppe 2) 3: Ja, for oppløsing av alle fødte ICSI barn (gruppe 1) der spermier er isolert fra ejakulat 4a: Nei, ingen kontrollgruppe (ingen informasjon om prognostiske og konfunderende faktorer for de to gruppene) 4b: Nei, bare registerdata, ingen statistisk analyse 5: Usikkert, for analyse av ICSI svangerskap (gruppe 2), fordi manglende data for 10% av ICSI sykler 6a: Ja, for medfødte misdannelser og kromosomanalyser 6b: Ja 6c: Nei 7: Ja Utreddingsgruppens kommentar Påvist 16 misdannelser blant 763 ICSI-barn, som ikke virker høyere enn i normalbefolkningen Gradering av evidens Kvalitetsklasse B (mht. medfødte misdannelser) Evidensnivå 3 * se sjekkliste i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Evidenstabeller kvalitetsklasse B

Aytoz et al. 1998 (7)

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel Outcome of pregnancies after intracytoplasmic sperm injection and the effect of sperm origin and quality on this outcome	Parakarakteristikk <u>Mannen</u> Nedsatt sædkvalitet; Spermier fra ejakulat inndelt i tre undergrupper mht. kvalitet <u>Kvinnen</u> Alder oppgitt	ICSI Utfall av svangerskap: 1599 Terminerte svangerskap: 4 i gruppe 1 Fødte barn: 1204; 1081 i gruppe 1, 64 i gruppe 2, 59 i gruppe 3 Intrauterin død: 18; 17 i gruppe 1 (14 i gruppen med dårligste sædkvalitet), 1 i gruppe 3 Levendefødt: 1186 Flerlinger: 349 (villinger (29.0%) og 29 trillinger (2.4%)) Perinatal død: 24; 7 i gruppe 3	Vurdering av kvalitet og validitet 1: Ja 2: Ja 3: Ja 4a: Usikkert 4b: Nei 5: Ja, alle svangerskap er analysert 6a: Ja, for utfall av svangerskap 6b: Ja 6c: Nei 7: Ja
Hensikt Sammenligne fødselsvekt og andre obstetriske utfall av ICSI ved bruk av spermier isolert fra ulike kilder (ejakulat, testikler og bitesikler) samt ved bruk av spermier isolert fra ejakulat med ulike kvaliteter	Intervensjon Spermier isolert fra Ejakulat: 1427 menn Testikler: 93 menn Bitesikler: 79 menn	<u>Utfall av utviklingsavvik</u> Vekstforsrytrelser: VLBW i gruppe 3 20.3% vs. 7.5% i gruppe 1 PND i gruppe 3 11.9% vs. 1.5% i gruppe 1 Intrauterin død høyere i gruppe 1 med lavest sædkvalitet	Utredningsgruppens kommentar Der er ikke vist i artikkelen at obstetrisk komplikasjoner ved ICSI er lik IVF. Dette er en konklusjon forfatterne selv har trukket uavhengig av de fremlagte data.
Studiedesign Pasientserie	Endepunkt <u>Utviklingsavvik</u> Vekstforsrytrelser: ikke komplette data	<u>Svangerskapsrelaterte</u> Tidlige utfall (<20 uker) Sene utfall (>20 uker): lav fødselsvekt (VLBW), preterm fødsel, intrauterin død, perinatal død	Svak dokumentasjon for økt forekomst av preterm fødsel, lav fødselsvekt og perinatal død for enkeltfødt blant ICSI-svangerskap.
Kontrollgruppe Ingen egentlig kontrollgruppe Ulike kategorier spermier (oppnimmelse/kvalitet) fungerer som "interne" kontroller		Forfatternes konklusjon Obstetrisk komplikasjoner ved ICSI som ved vanlig IVF	Tilleggskommentar: ICSI-metoden med spermier aspirert fra epididymis eller testis har ikke vært tillatt i Norge
Normalt unnfangede barn benyttes delvis som referansepopulasjon	Oppdagelsestidspunkt Ved fødsel		Lav fødselsvekt målt som VLBW (very low birth weight) er et ikke-tilfredstillende mål for vekstforsrytrelser i følgende utredningsgruppen.
Data Kohort av ICSI-svangerskap Vedkommende senter i Belgia i tidsperioden april 1991 - april 1996	Tilleggsinformasjon Gruppe 1: Spermier fra ejakulat Gruppe 2: Spermier fra testikler Gruppe 3: Spermier fra bitesikler	For spermier fra ejakulat er intrauterin død signifikant høyere i gruppen der spermierne har dårligst kvalitet sammenlignet med gruppen der spermierne har moderat nedsatt kvalitet	Gradering av evidens Kvalitetsklasse B (mht. vekstforsrytrelser under påpeking av at VLBW ikke er et validt mål for dette endepunktet) Evidensnivå 3
	Gruppe 1 – subgrupper (konsentrasjon, morilitet og morfologi) Kvalitet a: best kvalitet Kvalitet b: moderat kvalitet Kvalitet c: lavest kvalitet	Forekomst av preterm fødsel, lav fødselsvekt og perinatal død var signifikant høyere for enkeltfødte blant ICSI svangerskap enn blant spontane svangerskap	
	Informasjon om alder, partiet og antall innsatte embryoer i alle grupper/kvaliteter	Liten forskjell i utfall etter type sæd og etter ulik sædkvalitet bortsett fra flere VLBW barn ved bruk av epididymalt uhentet sæd og flere intrauterine dødsfall hvor sæden hadde den laveste kvalitet	* se sjekklister i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Hensikt og design	Studiekaraktéristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel Prospective follow-up study of 877 children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI), with ejaculated epididymal and testicular spermatozoa and after replacement of cryopreserved embryos obtained after ICSI Hensikt Sammenstille data på karyotype, medfødte misdannelser, vekstparametere og utviklingsmønstre. Studier de samme parametre i deler av kohort som Bonduelle 1995 (130 barn) (19) og Bonduelle 1996 (423 barn) (21), men i en større kohort (877 barn) Studiedesign Pasientserie Kontrollgruppe Ingen kontrollgruppe Sammenligningsgruppe Refererer til andre registerdata for normalt unnfangede barn og barn unnfanget ved assistert befruktning Data Registerdata ICSI-svangenskap ved fertilitetssenter i Belgia i tidsperioden april 1994 – juli 1995 904 svangerskap/877 barn	Parkarakteristikk Maternelle og paternelle alder angitt For ytterligere beskrivelse, se Wisanto et al., 1996* Intervensjon Spermier isolert fra Ejakulat: 797 barn Testikler: 29 barn Bitesikler: 29 barn Nedfrosset embryoer: 22 barn Endepunkt <u>Utviklingsavvik</u> Medfødte misdannelser: alvorlige og mindre alvorlige misdannelser Nevrologisk funksjonsavvik: nevrologisk og psykomotorisk utvikling, utførelse av rapportering Kromosomfeil: prenatal diagnose, kromosom-analyse kun utført på deler av materialet Vekstforstyrrelser: ikke komplette data <u>Svangerskapsrelaterte</u> For obstetriske utfall se Wisanto et al. 1996* Oppfølgingstidspunkt Før fødsel Ved fødsel Etter fødsel: 2 mnd (700 barn, 80%), 1 år og 2 år (194, 22%) ICSI gruppe – tilleggsinformasjon Genetisk veiledning: 89% av foreldrene Kromosomanalyse: 569 par (13 kromosomfeil), 486 foster (55%) Oppfølging ved klinisk genetikk Medisinsk undersøkelse inkluderer en nevrologisk og psykomotorisk evaluering: ved 2 års alder Bayley test for kvantifisering av psykomotorisk utvikling De fleste barn ikke nådd 2 år	ICSI <u>Utfall av svangerskap</u> 904 svangerskap, 877 levende fødte barn: 465 enkeltfødte, 379 tvillinger, 33 trillinger (412 flerlinger) 11 dødfødte barn (intrauterin død) 14 barn døde i neonatal periode <u>Utfall av utviklingsavvik</u> Medfødte misdannelser: Prenatal: 5 tidlig aborter (Klinefelter, Down, ankyrdramion, hygrona coli og gastroschise), i tillegg en selektiv reduksjon på tvilling med encephalocele; 2 intrauterin død Postnatal: Alvorlig misdannelser: 23/877 (2,6%); 9 enkeltfødte, 13 tvillinger, 1 trilling (14 flerlinger), Mindre alvorlig misdannelser: 116/877 (13,2%) Nevrologisk funksjonsavvik: 2 mnd: 18/700 (2,5%), 20 tilfeller; 11 forsinket utvikling (motorisk og psykomotorisk), 9 nevrologiske problemer 1 år og 2 år: Antall tilfeller redusert Kromosomfeil: 12; 6 abnormale karyotyper (1,2%) hvorav 5 kjønnskromosomfeil (1%), 6 familiære strukturelle kromosomfeil nedarvet fra far (ingen ubalanse) 1 tillegg rapporterer forfattere: - Ett foster med Down syndrom, termineres - Ett født barn med Down syndrom - 2 tvillingfoster er translokasjonsbærere for fragilt x syndrom nedarvet fra moren Forfatterens konklusjon Frekvens av medfødte misdannelser er innenfor forventet område En liten økning i <i>de novo</i> kromosomfeil og en høyere frekvens av nedarvet kromosomfeil, kan mest sannsynlig direkte relateres til karakteristika for gruppen infertile menn	Vurdering av kvalitet og validitet* 1: Nei 2: Nei 3: Ja 4a: Usikkert 4b: Nei 5: Usikkert 6a: Ja 6b: Ja 6c: Nei 7: Ja Utreddingsgruppens kommentar Analyse av registerdata som delvis har vært publisert tidligere. Stort materiale Presise estimater for ICSI gruppen Intrauterine vekstparametere oppgis ikke som SGA og tilfredstillende saldes ikke utredningsgruppens definisjon av vekstforstyrrelser Gradering av evidens Kvalitetsklasse B (mht medfødte misdannelser) Evidensnivå 3

* se slektlister i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Bonduelle et al. 1999 (24)

Hensikt og design	Studietekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel Seven years of intracytoplasmic sperm injection and follow-up of 1987 subsequent children	Parkarakteristikk Nedsatt sædvallet <u>Mannen</u> Alder angitt <u>Kvinnen</u> Alder angitt Nedfrosset embryoer: 79 barn	ICSI Utfall av svangerskap 1987 fødte barn 1966 levende fødte 21 dødfødsler (>20 uke) 10 svangerskap avbrutt etter prenatal karyotyping eller DNA analyse 7 svangerskap avbrutt etter ultralyd screening 915 flerlinger; 816 tvillinger og 99 trillinger	Vurdering av kvalitet og validitet 1: Nei, ingen kontrollgruppe 2: Nei, ingen kontrollgruppe 3: Ja, for ICSI-gruppen 4a: Nei, ingen kontrollgruppe 4b: Nei, ingen statistisk analyse 5: Nei, stort frafall ved 1 års- og 2 års-oppfølgning 6a: Ja, for medfødte misdannelser 6b: Ja 6c: Nei 7: Ja
Hensikt Sammenstille data på effekt, utfall og bivirkning av ICSI-metoden etter 7 års erfaring.	Intervensjon Spermer i solert fra Ejakulat: 1699 barn (i kombinasjon med "ferske" embryoer), 79 barn (i kombinasjon med nedfrosset embryoer) Testikler: 118 barn Bliesstikler: 91 barn (33 tilfeller med nedfrosset spermatozoa)	Utfall av utviklingsavvik Data basert på oppfølging ved 2 mnd (84%) og ved 1 år (61,6%). Ingen data på oppfølging ved 2 år. Medfødte misdannelser: Før fødsel: 7 svangerskapsavbrudd, 4 intrauterin død Ved fødsel: 46/1966 (2,3%), 22 enkelt fødte, 22 tvillinger, 2 trillinger Etter fødsel (1 år): 10 nyopptagede Total misdannelsefrekvens: 67/1987 = 3,4% Kromosomfeil: 28 18 <i>de novo</i> (9 autosomale, 9 kjønnskromosomale) 10 nedarvet (9 fra far; 8 balanserte og en ubalansert trisomi)	Utreddingsgruppens kommentar Artikkelen gir presise estimater på misdannelsefrekvens. Forfatterne presenterer ingen data vedrørende neurologisk funksjonsavvik. Kromosomanalyser er ikke utført på hele materialet.
Studiedesign Pasientserie	Endepunkt Utviklingsavvik Medfødte misdannelser: alvorlige misdannelser Kromosomfeil: kromosomanalyse kun utført på deler av materialet, 1082 karyotyper bestemt ved prenatal diagnose Neurologisk funksjonsavvik: ingen data Vedrørende utviklingsmlepærler	Neurologiske funksjonsavvik: ingen data	Gradering av evidens Kvalitetsklasse B (mht medfødte misdannelser) Evidensnivå 3
Kontrollgruppe Ingen kontrollgruppe			Økt frekvens av kjønnskromosomfeil hos barna
Sammenligningsgruppe Refererer til data fra generell befolkning (nasjonale registre) og til tidligere publiserte rapporter / studier på assistert befruktning	Svangerskapsrelaterte Oppnådde graviditeter (svangerskapsrate; per sykklus eller per embryo overført) Antall fødte barn, flerlinger	Forfatterens konklusjon Utfall relatert til svangerskap lik standard IVF Ingen høyere forekomst av misdannelser i de ulike subgruppene Lav fødselsvekt er relatert til flerlingesvangerskap Høyere forekomst av kjønnskromosomfeil	
Data Registrertdata, ingen analyse	Oppdagelsestidspunkt Før fødsel: genetisk veiledning av par, prenatal diagnostikk Ved fødsel Etter fødsel: 2 mnd, 1 år og 2 år		
1987 barn født som resultat av ICSI ved vedkommende senter i Belgia i tidsrommet april 1991 - september 1997 Data basert på 7374 ICSI sykler og 2375 svangerskap	ICSI gruppe – tilleggsinformasjon Genetisk veiledning: 1304 av 1519 par (85%) tidlig i svangerskap Prenatal diagnostikk: 1082 fostre		* se sjekklister i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel Intracytoplasmic sperm injection in infertile patients with structural cytogenic abnormalities	Parakarakteristikk Ikke tidligere oppnådd graviditet v/IVF Mannen Nedsett sæd kvalitet Lav spermiekonsentrasjon Alder oppgitt Kromosomfeil bekreftet hos 9 menn Kvinnen Alder oppgitt Kromosomfeil bekreftet hos 2 kvinner	ICSI – par med kromosomfeil <u>Utfall av svangerskap</u> Antall oppnådde graviditeter: 6 Antall barn født: 4 <u>Utfall av utviklingsavvik</u> Kromosomfeil: 2 barn bærer av kromosomal translokasjon arvet fra far (balansert strukturell kromosomfeil) Pediatrisk oppfølging etter 12 mnd viste normale barn	Vurdering av kvalitet og validitet* 1: Ja 2: Ja 3: Ja 4a: Ja 4b: Nei 5: Ja 6a: Ja 6b: Ja 6c: Nei 7: Ja
Hensikt Undersøke forekomst av kromosomfeil hos par (mann og kvinne) med mannlig subfertilitet før ICSI-behandling samt deres evt. umfangete ICSI-barn Bakgrunn: Økt forekomst av kromosomfeil blant infertile menn. Økt genetisk risiko for ICSI-barn?	Intervensjon Spermier isolert fra: Ejakulat	ICSI – par uten kromosomfeil <u>Utfall av svangerskap</u> Antall oppnådde graviditeter: 80 Antall barn født: 63 <u>Utfall av utviklingsavvik</u> Kromosomfeil: Ett barn med trisomi av kromosom 13	Utredningsgruppens kommentar Disse data bekrefter at balanserte kromosomfeil kan arves fra far til barn. Svært små tall.
Studiedesign Pasientserie	Endepunkt Utviklingsavvik Kromosomfeil: Bekreftet v/kromosomanalyse; Par med kromosomfeil (far eller mor) ICSI-barn født av par m/kromosomfeil	Forfatterens konklusjon Den totale frekvens av kromosomfeil blant ICSI-par er 3,6% (11 av 301 par, 9 menn og 2 kvinner). Økt forekomst av personer med kromosomfeil i ICSI populasjonen (strukturelle kromosomfeil). To av fire barn født av de 11 foreldrepar med kromosomfeil viste seg å være bærere av fars balanserte kromosomfeil. Infertile par bør tilbys genetisk veiledning og prenatal diagnostikk	Gradering av evidens Kvalitetsklasse B (nht kromosomfeil) Evidensnivå 3
Studiegruppe Par med kromosomfeil (påvist ved kromosomanalyse) og deres evt. umfangete barn	Belyser overføring av mannlig infertilitet		
Kontrollgruppe Sammenligningsgruppe Par uten kromosomfeil (påvist ved kromosomanalyse) og deres evt. umfangete barn fungerer som "intern sammenligningsgruppe"	Svangerskapsrelaterte Oppnådde graviditeter, fødte barn Opplagestidspunkt Før fødsel: kromosomanalyse av par og av foster Ved fødsel: kromosomanalyse av nyfødt barn Etter fødsel: 12 mnd: pediatrisk oppfølging		
Data Par inkludert for ICSI-program ved infertilitetsklinikk i Italia 301 par undergikk cytogenetisk evaluering (kromosomanalyse) Studieperiode fra 1994.	Tilleggsinformasjon par m/ kromosomfeil 11 par (9 kvinner, 2 menn): strukturelle kromosomfeil, alle balanserte kromosomale translokasjoner (ingen kromosomfeil på kjønnskromosomer) Sammenligningsgruppe: Par uten kromosomfeil: 290 par Ingen egentlig kontrollgruppe, to ICSI grupper som sammenlignes 17 par avsto fra prenatal diagnostikk, kromosomanalyse utført ved fødsel		

* se sjekklister i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Cram et al. 2000 (35)

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel Y chromosome analysis of infertile men and their sons conceived through intracytoplasmic sperm injection: vertical transmission of deletion and rarity of de novo deletions	Parakarakteristikk Mannen Lav spermiekonsentrasjon: 29 med alvorlig azoo/oligospermi, hvorav 2 med mikrodelsjon på Y kromosomet	ICSI Utfall av svangerskap 99 fødte guttebarn (86 fedre): 97 barn i gruppe 1 og 2 barn i gruppe 2	Vurdering av kvalitet og validitet 1: Ja, ICSI fedre med og uten mikrodelsjon på Y-kromosomet 2: Ja, mikrodelsjon verifisert ved DNA analyse 3: Ja 4a: Nei, ingen kontrollgruppe, begge grupper er eksponert for ICSI 4b: Nei 5: Ja 6a: Ja 6b: Ja 6c: Nei 7: Ja
Hensikt Beregne forekomst av mikrodelsjoner på Y kromosomet hos infertile menn som er fedre til ICSI guttebarn. Beregne forekomst av overføring av Y kromosom mikrodelsjoner samt de novo deletions hos guttebarna	Intervensjon Spermier isolert fra Ukjent	Ingen mikrodelsjon hos de 97 sønnene til mennene uten mikrodelsjon (84 fedre)	Utredningsgruppens kommentar Denne studien viser at mennene som manglet Y delsjon ikke fikk sønner med Y delsjon (ingen de novo delsjoner påvist)
Bakgrunn Mannlig infertilitet kan knyttes til Yq mikrodelsjoner dvs. mikrodelsjoner på den lange arm av Y-kromosomet i azoospermia faktor (AZF) området	Endepunkt Utviklingsavvik Overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon: mikrodelsjoner bekreftet ved DNA analyse	Forfatterens konklusjon Studien indikerer at Yq delsjoner (hos menn) nedarves til sønner. Fravær av de novo delsjoner hos ICSI guttebarn viser at slike hendelser er sjeldne ved ICSI behandling	Den bekrefter også vertikal transmisjon av Y delsjon (alle menn med Y delsjon fører denne videre til sine sønner).
Studiedesign Pasientserie Deskriptiv studie	Oppdagelses tidspunkt Ved fødsel: DNA analyse av blod, på deler av materialet er det benyttet blod fra navlestreng		Gradering av evidens Kvalitetsklasse B (mht overføring av nedsatt sædkvalitet) Evidensnivå 3
Kontrollgruppe Ingen kontrollgruppe	ICSI gruppe – tilleggsinformasjon Yq genetisk status bestemt ved DNA analyse av både fedre og sønner		
Sammenligningsgruppe ICSI fedre med og uten delsjon fungerer som en "intern sammenligningsgruppe"	Gruppe 1: 84 fedre uten mikrodelsjon (97 sønner) Gruppe 2: 2 fedre med mikrodelsjon (2 sønner)		
Data 86 subfertile par der mannen har nedsatt sædkvalitet og deres 99 fødte sønner			* se sjekklister i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel The incidence and possible relevance of Y-linked microdeletions in babies born after intracytoplasmic sperm injection and their infertile fathers. Hensikt Sammenligne frekvensen av mikrodelsjoner på Y-kromosomet i ICSI-gruppe med kontrollpopulasjon. Bakgrunn/hypotese: Gener på Y-kromosomet har viktige roller i spermatogenesis. Infertilitet kan knyttes til mikrodelsjoner på den lange arm av Y-kromosomet, et område som koder for gener kalt azoospermia factor (AZF). ICSI gjør det mulig for menn med nedsatt sædvalitet å produsere barn. Det er stilt spørsmålsteget ved de genetiske konsekvensene av dette. Studiedesign Historisk prospektiv kohortstudie Kontrollgruppe Ingen kontrollgruppe Sammenligningsgruppe Mannlig fertil populasjon (menn som er far til minst et barn konsipert på normal måte) Datakilde Uselekterte par som takket ja til å delta i studien. Inklusjonskriterium: Årsak til infertilitet ligger hos mannen, par behandlet med ICSI.	Parakarakteristikk Pasientpopulasjon Par der mannen er infertil og deres sønner født etter ICSI Varighet infertilitet: gjennomsnitt 7,8 år Antall utførte IVF/ICSI: gjennomsnitt 2,8 Mannen: Nedsatt sædvalitet (lav spermiekonsentrasjon) der kromosomanalyse har verifisert kromosomfeil på sædceller Ukjent alder Kvinnen: Alder ukjent Intervensjon Spermier isolert fra Ejakulat Testikler/biesticler: ukjent Endepunkt Utviklingsavvik Overføring av nedsatt sædvalitet til neste generasjon: Mikrodelsjon på Y-kromosomet bekreftet ved DNA-analyse DNA-analyse kun utført systematisk på gutter og fedre i ICSI-gruppen Farskap bekreftet vha. genest Svangerekskrelaterede Antall graviditeter/fedre: 32 Antall fødte guttebarn: 36 Oppdagelsestidspunkt Ukjent Sammenligningsgruppe Antall graviditeter/fedre: 200 Antall fødte guttebarn: >200 Farskap bekreftet vha. genest Kun fedre analysert mht. mikrodelsjon	ICSI Utfall av utviklingsavvik Overføring av nedsatt sædvalitet: Mikrodelsjon på Y-kromosom; 3 gutter/1 far, hvorav ett par far-sønn Kontrollgruppe Utfall av utviklingsavvik Overføring av nedsatt sædvalitet; Mikrodelsjon på Y-kromosom; Ukjent hos guttebarn (søner ikke testet) Forfatterens konklusjon Av 36 gutter født etter ICSI hadde 3 mikrodelsjoner på Y-kromosomet, men bare en av fedrene hadde tilsvarende delisjon. Forfatterne forklarer dette ved at 2 av de 3 infertile fedrene hadde mosaikk for intakt og mikrodeleret Y-kromosom. Dette kan skyldes en de-novo mikrodelsjon som oppstår ved en post-zygotisk mitotisk feil hos faren. I tillegg med de samme mikrodelsjon hos far og ICSI-sønn kan de-novo delisjonen ha oppstått som en post- eller prentionisk feil i "the germ line" hos ICSI-barnets farfar. Mosaikk kan være en faktor i mannlig infertilitet, somatiske celledinjer reflekterer ikke alltid gem cellenige.	Vurdering av kvalitet og validitet 1: Ja 2: Nei, sønnene i kontrollgruppen ikke testet 3: Ja, for ICSI gruppen 4a: Nei 4b: Nei, ikke analysert 5: Uaktuelt 6a: Ja 6b: Ja 6c: Nei 7: Ja Utreddingsgruppens kommentar Undersøkelsen viser at mikrodelsjon på Y-kromosomet fra far overføres til sønn, og sønner kan ha mikrodelsjon selv om far ikke har det. Gradering av evidens Kvalitetsklasse B (mht overføring av nedsatt sædvalitet) Evidensnivå 3

* se sjekklister i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Kurinczuk and Bower 1997 (71)

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel Birth defects in infants conceived by intracytoplasmic sperm injection: an alternative interpretation	Parkarateristikk Ukjent	ICSI Utfall av utviklingsavvik Forfatterens reanalyse: Alvorlige misdannelser 31/420 = 7,38% Mindre alvorlige misdannelser 3/420 = 0,71%	Vurdering av kvalitet og validitet* 1: Ja 2: Ja 3: Ja 4a: Nei 4b: Nei 5: Usikker 6a: Ja 6b: Ja 6c: Nei 7: Ja
Hensikt Teste om levende fødte ICSI-barn har høyere risiko for alvorlige misdannelser enn normal unfødt barn. Bakgrunn/hypotese: Det finnes ingen gullstandard for klassifisering av misdannelser. Belgiske forskere benyttet en smal definisjon på alvorlige misdannelser og kan ha underestimert misdannelsesfrekvensen (3,3%, innenfor forventet område). Belgiske data ble sammenlignet med data klassifisert ved mer inklusive systemer. Sammenligning bør benytte data klassifisert ved samme system.	Intervensjon <u>Spermier isolert fra</u> Ejakulat Testikler/biopsikler: ukjent Endepunkt <u>Utviklingsavvik</u> Medfødte misdannelser Kromosomfeil: kromosomanalyse kun utført på deler av materialet Oppdagelsestidspunkt Ukjent Observasjonstid: 2 mnd for 76% av materialet, et år 16%, to år 3% Sammenligningsgruppe ICSI- og kontrollgruppen sammenfaller mht. endepunkt utviklingsavvik og utfall svangerskap Usikkert om gruppene er like mht. oppdagelsestidspunkt og observasjonstid (= et år)	IVF Utfall av utviklingsavvik Forfatterens reanalyse: Alvorlige misdannelser 3 800/100 545 = 3,78% Mindre alvorlige misdannelser 484/100 545 = 0,48% Forfatterens konklusjon Reevaluering av misdannelser vha. det australske klassifiseringssystemet gir dobbelt så høy frekvens av alvorlige misdannelser (OR = 2,03) og 50% økning i mindre alvorlige misdannelser (OR = 1,49). Den sekundære dataanalysen må fortolkes med forsiktighet. Det er nødvendig med ytterligere forskning omkring problemstillingen.	Uredningsgruppens kommentar Reanalyse av Bonduelle et al. 1996 (21). Tilslomt om registerdata fra et annet land er et adekvat sammenligningsgruppe for en aktivt undersøkt kohort. Mulighet for overdiagnostisering i ICSI-gruppen. Forskjellig observasjonstid i de to gruppene. Gradering av evidens Kvalitetsklasse B (mht medfødte misdannelser) Evidensnivå 3
Kontrollgruppe Ingen relevant kontrollgruppe (se Uredningsgruppens kommentar)			
Sammenligningsgruppe <u>Generell befolkning</u> Barn registrert i Western Australia Birth Defects Registry, 1991-1994: 100 454 fødte barn			
Data 420 levende fødte ICSI-barn fra Belgia i tidsperioden 1991-1994. 76% undersøkt møye, informasjon samlet om de resterende.			* se sjekklister i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel A Danish national cohort of 730 infants born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) 1994-1997. Hensikt En nasjonal oppfølgingsstudie av ICSI-barn for å evaluere utfall av svangerskap og barnas helse Bakgrunn: tidligere studier har kun presentert data fra selekterte sentra. Studiedesign Pasientserie (nasjonal registerstudie) Multisenter Kontrollgruppe Ingen definert kontrollgruppe Sammenligningsgruppe Henviser til resultater fra en rekke tidligere ICSI-studier Data Nasjonal kohort basert på registre Data innhentet fra alle fertilitetskliniker (offentlige og private) i Danmark som utfører ICSI. Tidsperiode 1 januar 1994 - 30. Juni 1997 724 kliniske graviditeter 665 svangerskap inkludert i studien (besvarte spørreskjema, responstrate 94%)	Parakarakteristikk Mannen Nedsatt sædvallet Lav spermiekonsentrasjon Ingen spermier i ejakulat Alder ikke oppgitt Kvinnen Uforklarlig barnløshet med manglende eller dårlig befruktningssrate ved standard IVF Alder oppgitt "Ferske embryoer": 95% Nedfrosset embryoer: 5% Intervensjon Spermier isolert fra Ejakulat Blieskikler: 4.8% Endepunkt <u>Utviklingsavvik</u> Medfødte misdannelser: Alvorlige og mindre alvorlige Kromosomfeil: kromosomanalyse kun utført på deler av materialet, prenatal diagnose utført hos 28.5% av kvinnene (totalt 209 karyotyper) <u>Svangerskapsrelaterte</u> Diverse relevante utfall Oppdagelsestidspunkt Før fødsel: prenatal diagnostikk Ved fødsel Efter fødsel Observasjonstid: 1-30 mnd ICSI gruppe – tilleggsinformasjon 665 oppnådde graviditeter 730 barn fra 600 svangerskap inngår i analysen (>24 uker)	ICSI Utfall av svangerskap 730 barn: 721 levende fødte, 9 dødfødte barn 254 flerlinger: 236 tvillinger og 18 trillinger Prenatal diagnose hos 183/643 kvinner (28.5%) Utfall av utviklingsavvik Medfødte misdannelser: Alvorlige misdannelser: 16 levende fødte (2.2%), 20 av alle fødte (2.7%) Mindre alvorlige misdannelser: 9 (1.2%) Kromosomfeil: 7 kromosomfeil/ (209 karyotyper, alle prøver tilhørende gruppen ejakulat Kromosom aberrasjoner: 6, ingen kjønns-kromosomfeil Arvelig strukturell kromosom aberrasjon: 1 Forfatternes konklusjon Forekomst av misdannelser og kromosomfeil er ikke forskjellig fra den tidligere rapportert har vist. Det ble ikke funnet kjønnskromosomfeil - dette fraviker fra tidligere studier.	Vurdering av kvalitet og validitet* 1: Nei, ingen kontrollgruppe 2: Usikker, usikkert om sammenlikninger kan gjøres, ingen kontrollgruppe 3: Ja 4a: Usikker, ingen kontrollgruppe 4b: Nei 5: Ja, 94% responstrate 6a: Ja 6b: Ja 6c: Nei 7: Ja Utredningsgruppens kommentar Forekomst av utviklingsavvik ser ikke ut til å være forskjellig fra tidligere publiserte undersøkelser. Gradering av evidens Kvalitetsklasse B (mht medfødte misdannelser) Evidensnivå 3

* se sjekklister i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Ludwig et al. 1999 (76)

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel Intracytoplasmic sperm injection (II). Perinatal outcome of 267 children. Hensikt Analysere perinatal utfall av ICSI svangerskap Studiedesign Pasientserie Kontrollgruppe Ingen kontrollgruppe Sammenligningsgruppe Normalt unnfangede barn/generell befolkning: populasjonsdata fra to provinser i Tyskland Refererer også til data fra tidligere publiserte ICSI- studier Data Vedkommende fertilitetsklinikk i Tyskland i tidsperiode 1 januar - 31 juli 1998. Totalt 382 svangerskap	Parkarakteristikk Kvinnens alder angitt, ellers ukjent Intervensjon <u>Spermier isolert fra</u> Ukjent Endepunkt Utviklingsavvik Medfødte misdannelser Neurologisk funksjonsavvik: manglende data <u>Svangerskapsrelaterte</u> Diverse relevante utfall Opplagelestidspunkt Usikker ICSI gruppe – tilleggsinformasjon 1 analysen inngår data fra 310 graviditeter (81.2%)	ICSI <u>Utfall av svangerskap</u> 267 fødte barn (213 graviditeter) 266 levende fødte, 1 dødfødt 2 spontan aborter (>22 uker) 102 flerlinger: 69 tvillinger, 30 trillinger) <u>Utfall av utviklingsavvik</u> Medfødte misdannelser: Alvorlige misdannelser: 3.4% Mindre alvorlige misdannelser: 10.5% Neurologisk funksjonsavvik: Postpartal development: normal Forfatternes konklusjon Ingen økt misdannelsesfrekvens i forhold til populasjonsdata for Tyskland	Vurdering av kvalitet og validitet* 1: Nei, ingen kontrollgruppe 2: Ujent, mangler informasjon om populasjonsdata 3: Ja, usikker oppfølgings tid 4a: Usikker, ingen egentlig kontrollgruppe 4b: Nei 5: Usikker, kun 81.2% av svangerskap inkludert 6a: Ja 6b: Ja 6c: Nei 7: Ja Utreddingsgruppens kommentar Forekomst av utviklingsavvik ser ikke ut til å være forskjellig fra tidligere publiserte undersøkelser eller populasjonsdata fra Tyskland Gradering av evidens Kvalitetsklasse B (mht medfødte misdannelser) Evidensnivå 3 * se sjekklister i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Tittel Evolution of pregnancies and initial follow-up of newborns delivered after intracytoplasmic sperm injection. Hensikt Analysere utvikling av embryo, obstetriske utfall, og medfødte misdannelser hos barn umfanget ved ICSI Bakgrunn/hypotese: Til tross for at ART program tidligere har demonstrert ICSI som en sikker metode, er det flere usikre aspekter knyttet til metoden, bl.a. genetiske aspekter. Studiedesign Prospektiv kohortstudie med historisk kontroll Kontrollgruppe Dårlig definert kontrollgruppe Sammenligningsgruppe Tradisjonell IVF Data Universitetsbasert IVF-klinikk, New York, USA, i tidsperioden september 1993 - september 1995	Parakriteristikk Ikke tidligere oppnådd graviditet ved IVF: 82 ICSI-sykler Mannen Mannlig faktor anslått årsak for infertilitet Nedsatt sædkvalitet Kvinnen Alder kjent Intervensjon Spermier isolert fra Ejakulat Testikler og biesikler: 94 ICSI-sykler Endepunkt Utviklingsavvik Medfødte misdannelser Svangerskapsrelaterte Oppnådde graviditeter, obstetriske utfall Oppdagelsestidspunkt Ved fødsel ICSI gruppe - tilleggsinformasjon 751 par Sammenligningsgruppe Uklart om ICSI- og kontrollgruppe sammenfaller mht. endepunkt utviklingsavvik, oppdagelsestidspunkt, observasjonstid og utfall svangerskap	ICSI Utfall av svangerskap 987 ICSI sykler 437 oppnådde graviditeter/584 embryo 55 aborter hvorav 7 terapeutiske 382 fødsler/578 barn hvorav 573 levendefødte Utfall av utviklingsavvik Medfødte misdannelser: 15 (2,6%) Alvorlige misdannelser: 9 (1,6%) Mindre alvorlige misdannelser: 6 (1,0%) IVF Utfall av svangerskap 2878 IVF-sykler 653 barn født Utfall av utviklingsavvik Medfødte misdannelser: 43 (6,6%) Alvorlige misdannelser: 23 (3,5%) Mindre alvorlige misdannelser 20 (3,1%) Forfatterens konklusjon Forekomst av misdannelser hos barn umfanget ved ICSI ikke forskjellig fra observert forekomst ved standard IVF.	Vurdering av kvalitet og validitet 1: Nei, kontrollgruppen lite beskrevet 2: Usikker, dårlig definert kontrollgruppe 3: Usikker, vet ikke for kontrollene 4a: Usikker, ikke informasjon for kontrollgruppen 4b: Nei 5: Usikker 6a: Ja 6b: Ja 6c: Nei 7: Ja Utredningsgruppens kommentar Forekomst av utviklingsavvik hos nyfødte ser ut til å være lavere etter ICSI enn etter IVF. Gradering av evidens Kvalitetsklasse B (mht medfødte misdannelser) Evidensnivå 3 * se sjekklister i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Palermo et al. 2000 (93)

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel ICSI and its outcome	Parkarakteristikk Mannen Menn med dårlig sædvaliet eller hvor tidligere IVF-forsøk med normal sæd ikke hadde gitt befruktning. Alder ukjent	ICSI Utfall av svangerskap Oppnådde svangerskap: 2004, hvorav 618 aborter inkludert biokjemiske svangerskap, 30 av disse var induserte aborter etter påvist misdannelser eller kromosomfeil ved prenataldiagnostikk 2147 fødte barn (etter 20. svangerskapsuke), hvorav 1251 er flerlinger (490 par tvillinger, 89 sett trillinger, 1 sett firlinger) Overlevende nyfødte ("surviving offspring"): 2059	Vurdering av kvalitet og validitet 1: Nei, kontrollgruppen dårlig beskrevet 2: Usikker, dårlig definert kontrollgruppe 3: Usikker, vet ikke for kontrollene 4a: Usikker, ikke informasjon for kontrollgruppen 4b: Nei 5: Usikker 6a: Ja 6b: Ja 6c: Nei 7: Ja
Hensikt Følg embryoutvikling og svangerskap etter ICSI samt vurdere hyppigheten av misdannelser og kromosomfeil hos nyfødte ICSI-barn	Kvinnen Gjennomsnittsalder 35,9 ±5 år	Utfall av utviklingsavvik: Hos 2059 "surviving" nyfødte: totalt 38 (38/2059 = 1,8 %)	Utreddingsgruppens kommentar Hyppigheten av misdannelser og kromosomfeil er beregnet blant 2059 såkalte "surviving offspring", mens det ble født 2147 barn etter 20. svangerskapsuke. Av de 2147 er det angitt 18 "fetal demises" og 16 neonatalt døde. Det gjelder da ytterligere 54 fostre født etter 20. uke som det ikke er gjort rede for. Det er grunn til å anta at det kan være en overhyppighet av misdannelser og kromosomfeil blant de 18+16 og kanskje også for de 54. Videre er det utført 30 "terapeutiske aborter" etter påvisning av kromosomfeil eller misdannelser ved prenataldiagnostikk som heller ikke er regnet med. Kontrollgruppen er ikke definert bortsett fra at det dreier seg om medfødte misdannelser etter IVF, og det er ikke angitt på hvilket tidspunkt IVF-barna er undersøkt. Den lave misdannelsesfrekvensen i forhold til populasjonen kan derfor være forårsaket av en forventet høyere hyppighet av prenataldiagnostikk i ICSI-gruppen og at misdannelser eller kromosomfeil som derved oppdages ikke blir regnet med.
Studiedesign Pasientserie	Intervensjon Spermier isolert fra Ejakulat: 3142 forsøk Bitesikler: 294 forsøk Testikler: 137 forsøk Det fremgår ikke om det er benyttet unodne spermier.	Medfødte misdannelser: 34; Alvorlige misdannelser: 18 Mindre alvorlige misdannelser: 16	
Kontrollgruppe Dårlig definert kontrollgruppe			
Sammenligningsgruppe Tradisjonell IVF:	Endepunkt <u>Utviklingsavvik</u> Medfødte misdannelser: Alvorlige og mindre alvorlige misdannelser Kromosomfeil: kromosomanalyse kun utført på deler av materialet og mer omfattende i ICSI-gruppen	Kromosomfeil: 4 kromosomfeil I tillegg ble det funnet 37 kromosomfeil i et ukjent antall aborter.	
Data Svangerskap etter ICSI med ejakulerte, epididymale og testikulære spermier ved eit amerikansk universitetssykehus i perioden 1993-99.	Svangerskapsrelaterte Diverse relevante obstetriske utfall Oppdagesstidspunkt Før fødsel: under svangerskapet i form av prenatal diagnostikk Ved fødsel: ved fødselsidspunktet	IVF Utfall av svangerskap: Ukjent <u>Utfall av utviklingsavvik</u> Blant 1796 IVF barn: 54 (54/1796 = 3 %) Alvorlige misdannelser: 30 Mindre alvorlige misdannelser: 24	Forfatternes konklusjon Hyppigheten av medfødte misdannelser inkl. kromosomfeil etter behandling med ICSI ligger innenfor normalområdet og er ikke høyere enn ved andre assisterte befruktnings-metoder. Hyppigheten av misdannelser ved ICSI var lavere enn i den generelle befolkningen i den delstaten i USA hvor klinikken ligger. Misdannelsene synes å være av ikke-genetisk natur og ikke sikkert relatert til spermdefekter. Det foreslås at genetisk screening inkludert preimplantasjons- og prenataldiagnostikk tilbys parene.

Gradering av evidens
Kvalitetsklasse B (mht medfødte misdannelser)
Evidensnivå 3

* se sjekkliste i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel Pregnancy outcome and the status of the newborn infant after ICSI at La Conception Hospital in Marseille (Evolution des grossesses et etat des enfants a la naissance apres ICSI a l'hopital de La Conception a Marseille) Hensikt Vurdere utfall av svangerskap og pediatrisk oppfølging av barn etter ICSI Studiedesign Pasientserie Kontrollgruppe Ingen kontrollgruppe Sammenligningsgruppe Sammenlikning mot nasjonale og andre data Data Prospektiv oppfølging av svangerskap etter ICSI ved ett senter i Frankrike i perioden 1994 - 98, totalt 178 svangerskap og 111 fødte barn	Parkarakteristikk Infertile par hvor årsaken er nedsatt sædkvalitet hos mannen. Annen parkarakteristikk er ikke angitt Intervensjon <u>Spermier isolert fra Ejakulat</u> Ikke oppgitt om det også er benyttet spermier fra biestikler eller testikler Endepunkt <u>Utviklingsavvik</u> Medfødte misdannelser Kromosomfeil: kromosomanalyse kun utført på deler av materialet, kromosomfeil registreres sammen med medfødte misdannelser <u>Svangerskapsrelaterte Div. svangerskapsrelaterte- og perinatale data</u> Oppdagelsesstidspunkt Før fødsel: prenataldiagnostikk i første og andre trimester Ved fødsel Etter fødsel: etter 24 måneder Sammenligningsgruppe Sammenliknes mot nasjonale, franske IVF data (FIVNAT) og andre tidligere publiserte studier	ICSI Utfall av svangerskap Svangerskap påvist ved HCG-testing 15 dager etter embryo transfer: 178 Aborter: 56; 27 biokjemiske, 26 spontane, 3 ektopiske svangerskap Terapeutisk abort: 1 avbrutt svangerskap etter påvist trisomi 21 ved prenataldiagnostikk Fødte barn: 111, hvorav 1 dødfødt Pågående graviditeter: 35 Antall flertlinger: 49 Utfall av utviklingsavvik Medfødte misdannelser Ved fødsel / 24 måneders alder: 7 anomalier; 1 bilateral kryptorkisme med betydelig testishypofy, 1 bilateral retinopati, 1 medfødt hofteleddsiktasjon, 1 inguinalhernie, 1 hiatushernie med gastro-øsofageal refluks, 1 eczem, 1 anksitsangiom. 1 tilfelle av trisomi 21 (kromosomfeil) ble påvist ved prenataldiagnostikk Forfatterens konklusjon Resultatene er i samsvar med andre undersøkelser. Hyppigheten av misdannelser er på nivå med tidligere studier. Bilateral kryptorkisme med betydelig testis hypofy er ikke tidligere publisert	Vurdering av kvalitet og validitet* 1: Nei, kontrollgruppe er dårlig definert 2: Usikker 3: Ja, for ICSI-gruppen 4a: Usikker, ingen informasjon for kontrollgruppe 4b: Nei 5: Usikker 6a: Ja 6b: Ja 6c: Nei 7: Ja Utreddingsgruppens kommentar Lite materiale uten egentlig kontrollgruppe. 7/11 misdannelser (anomalier), men det er usikkert om flere av disse kan registreres som egentlige misdannelser. Gradering av evidens Kvalitetsklasse B (mht medfødte misdannelser) Evidensnivå 3

* se sjekklister i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Testart et al. 1996 (116)

Hensikt og design	Studiekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Tittel Intracytoplasmic sperm injection in infertile patients with structural chromosome abnormalities	Parkarakteristikk <u>Mannen</u> Nedsatt sædkvalitet Kromosomfeil: 11/261 <u>Kvinnen</u> Kromosomfeil: 3/261	ICSI – par med kromosomfeil <u>Utfall av svangerskap</u> 5 fostre <u>Utfall av utviklingsavvik</u> Kromosomfeil: 5 fostre; 3/5 og 2/2 fostre er bærere av kromosomal defekt arvet fra hhv. far eller mor Pediatrisk oppfølging etter 6 mnd viste normale barn	Vurdering av kvalitet og validitet* 1.: Ja 2.: Ja 3.: Ja, for analyse av kromosomfeil prenatalt 4a: Nei 4b: Nei 5.: Ja 6a: Ja 6b: Ja 6c: Nei 7.: Ja
Hensikt Undersøke forekomst av kromosomfeil hos par (mann og kvinne) ved mannlig subfertilitet som ledd i ICSI-behandling samt fostre unnfanget ved ICSI Bakgrunn/hypotese: Økt forekomst av kromosomfeil blant infertile menn. Økt genetisk risiko for ICSI-barn?	Intervensjon Spermier isolert fra: Ejakulat Endepunkt <u>Utviklingsavvik</u> Kromosomfeil: Bekreftet ved kromosomanalyse Par med kromosomfeil (far eller mor) ICSI-fostre unnfanget av par m/kromosomfeil	ICSI – par uten kromosomfeil <u>Utfall av svangerskap</u> 108 fostre/83 svangerskap <u>Utfall av utviklingsavvik</u> Kromosomfeil: Ingen strukturelle kromosomfeil	Utredningsgruppens kommentar Viser at svangerskap kan oppnås hos foreldre med kromosomfeil, og at kromosomfeil overføres til avkom. Meget små tall. I 108 fostre fra foreldre uten kromosomfeil ble det ikke funnet noen kromosomfeil. Dette sier ingen ting.
Studiedesign Pasientserie	Belyser overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon		
Studiegruppe ICSI-fostre unnfanget fra foreldre med kromosomfeil (bekreftet ved kromosomanalyse)	Svangerskapsrelaterte Oppnådde graviditeter Antall fostre	Forfatterens konklusjon Lik svangerskapsrate. 3 av 5 barn arvet sin fars balanserte kromosomfeil og fars nedsatte sædkvalitet. Ingen kromosomfeil andre enn de som er arvet fra foreldre ble identifisert.	Gradering av evidens Kvalitetsklasse B (mht kromosomfeil) Evidensnivå 3
Kontrollgruppe Ingen egentlig kontrollgruppe	Opplagelestidspunkt Før fødsel: kromosomanalyse av par, prenatal diagnostikk (15-19 uke) Etter fødsel (6 mnd): pediatrisk oppfølging		
Sammenligningsgruppe ICSI-fostre unnfanget fra foreldre uten kromosomfeil (bekreftet ved kromosomanalyse) fungerer som "intern" sammenligningsgruppe	Tilleggsinformasjon par m/kromosomfeil 14 par med strukturelle kromosomfeil, 11 menn (4,2%) og 3 kvinner (1,2%). 8 menn og 2 kvinner med kromosomale translokasjoner, 2 menn og 1 kvinne med kromosomal inversjon, 1 mann med ekstra markør kromosom		
Data Par inkludert i ICSI program ved infertilitetsklinikk i Frankrike i tidsperioden 1994-1995. 261 par undergikk kromosomanalyse	Sammenligningsgruppe: Par u/kromosomfeil: 250 par Ikke justert for andre parametere		* se sjekklistene i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)

Hensikt og design	Studietekarakteristika	Artikkelens resultat og konklusjon	Kvalitetsvurdering og kommentarer
Titel The incidence of congenital malformations in children born after ICSI Hensikt Kalkulere frekvensen av medfødte misdannelser i en fullstendig kohort av ICSI-barn. Bakgrunn/hypotese: Hovedspørsmålet er om ICSI teknikken <i>per se</i> gir en høyere risiko for kromosomfeil og misdannelser i barna. En økt risiko i ICSI-gruppen kan skyldes seleksjon av pasienter; men med nedsett sædkvalitet og evt. bruk av umodne spermier. Studiedesign Prospektiv kohortstudie med samtidig kontroll Kontrollgruppe Ingen fullstendig kontrollgruppe Sammenligningsgruppe Tradisjonell IVF, samt normalt unntaget barn/ generell befolkning (registerdata) Data Kohort av alle fødte barn etter ICSI ved to klinikker i Göteborg i tidsperioden 1993–1997. Svensk registerdata: fødselsregister (Swedish Medical Birth Registry; MBR) og misdannelsesregister (the Registry of Congenital Malformations; RCM).	Parakarakteristikk <u>Mannen</u> Nedsatt sædkvalitet <u>Kvinnen</u> Friske og frose embryos Intervensjon <u>Spermier isolert fra</u> <u>Ejakulat</u> Testikler og blesikler Endepunkt <u>Utviklingsavvik</u> Medfødte misdannelser Oppdagelsestidspunkt Ved fødsel Observasjonstid: usikker ICSI gruppe - tilleggsinformasjon Barn født i utlandet ekskludert. Terapeutiske aborter ikke benyttet ved sammenligning med kontrollgrupper (ingen register) Sammenligningsgruppe MBR: stratifisering mht. fødested, fødselsår og mors alder samt flerlinger. Usikkert om endepunkt utviklingsavvik, oppdagelsestidspunkt og observasjonstid sammenfaller.	ICSI <u>Utfall av svangerskap</u> 11 39 fødte barn: 1008 identifiserte flerlinger. 200 tvillingpar og ett sett trillinger <u>Utfall av utviklingsavvik</u> Medfødte misdannelser: 87 (7.6%) Alvorlige misdannelse 47 Mindre alvorlige misdannelse 40 IVF <u>Utfall av svangerskap</u> 5446 fødte barn <u>Utfall av utviklingsavvik</u> Tabell i artikkel viser tall for noen spesifikke misdannelser Fortfatterens konklusjon Økt frekvens av medfødte misdannelser skyldes hovedsakelig høyt antall flerlingefødsler. Eneste misdannelse funnet oftere i ICSI-gruppen er hypopadias, som kan relateres til mannlig subfertilitet	Vurdering av kvalitet og validitet* 1: Ja 2: Usikker, sannsynligvis ikke 3: Ja 4a: Usikker 4b: Nei 5: Nei 6a: Ja 6b: Ja 6c: Nei 7: Ja Uredningsgruppens kommentar Data inngår i Ericson and Källen 2001 (42). Viser ingen signifikant forskjell mellom ICSI-barn og generell befolkning og heller ingen forskjell mellom ICSI-barn og IVF-barn for enkelte misdannelser Gradering av evidens Kvalitetsklasse B (mht medfødte misdannelser) Evidensnivå 3

* se sjekklistene i Vedlegg 2 basert på Levine et al. 1994 (53)